CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto: **CIMAHER®**
(Nimotuzumab)

Forma farmacéutica: Solución para inyección IV.

Fortaleza: 5 mg/mL.

Presentación: Estuche por 4 bulbos de vidrio incoloro con 10 mL cada uno.

Titular del Registro Sanitario, ciudad, país: CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR, La Habana, Cuba.

Fabricante(s) del producto, ciudad(es), país(es):

1. CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR, La Habana, Cuba.

   Planta de Producción de Anticuerpos Terapéuticos (Planta 4).
   Ingrediente farmacéutico activo.

   Planta de Producción de Proteínas Recombinantes y Vacunas Terapéuticas (Planta 1).
   Ingrediente farmacéutico activo.

   Planta de Procesamiento Final (Planta 3).
   Producto terminado.

2. CENTRO NACIONAL DE BIOPREPARADOS, Bejucal, Cuba.

   Planta de Productos Parenterales 3.
   Llenado.

   Planta de Productos Parenterales 2.
   Inspección visual.

   Planta Envase.
   Envase.

Número de Registro Sanitario: 1745.

Fecha de Inscripción: 19 de febrero de 2002.

Composición:

Cada bulbo de 10 mL contiene:

Nimotuzumab	50,0 mg
Cloruro de sodio	86,0 mg
Polisorbato 80	2,0 mg
Agua para inyección	10,0 mL

Plazo de validez: 36 meses.

Condiciones de almacenamiento: Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

- Tratamiento de tumores de cabeza y cuello en estadíos avanzados en combinación con radioterapia y/o quimioterapia.
- Tratamiento de pacientes adultos con tumores gliales de alto grado de malignidad: glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico, en combinación con radioterapia.
- Tratamiento de pacientes pediátricos con tumores gliales de alto grado de malignidad de nuevo diagnóstico, en combinación con radioterapia y radioquimioterapia.
- Tratamiento de pacientes pediátricos con tumores gliales recurrentes o refractarios con nimotuzumab.
- Tratamiento de pacientes portadores de tumores malignos de esófago de origen epitelial no operables en combinación con radioquimioterapia.
- Tratamiento de pacientes portadores de adenocarcinoma localmente avanzado o metastásico del páncreas, en combinación con quimioterapia.
- Tratamiento de mantenimiento de cambio de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, en estadíos avanzados no progresores a la primera línea de quimioterapia.
- Tratamiento de pacientes con neumonía por COVID-19 grave y moderada.

Contraindicaciones:

Pacientes que presenten antecedentes de hipersensibilidad a éste u otro producto derivado de células superiores, así como a algún otro componente de la formulación de este producto.

Precauciones:

CIMAHER® debe ser administrado con precaución en pacientes que hayan recibido tratamiento previo con el anticuerpo monoclonal murino ior®egf/r3. CIMAHER® debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades crónicas en fase de descompensación, por ejemplo: cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o hipertensión arterial. No se recomienda su uso durante el embarazo y la lactancia.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

CIMAHER® no contiene preservo en la formulación, por lo que debe utilizarse inmediatamente después de preparada la infusión, desechándose cualquier remanente no utilizado

CIMAHER® diluido en infusión salina al 0,9% es física y químicamente estable durante 72 horas a una temperatura por debajo de 25 ºC. Si se exceden estos límites, la infusión debe ser desechada.

Efectos indeseables:

Las principales reacciones adversas que pudieran presentarse tras la administración del CIMAHER® consisten en reacciones leves o moderadas como temblores, escalofríos, náuseas, cefalea, vómitos, anemia, hipotensión o hipertensión arterial, fiebre y elevación de la fosfatasa alcalina, la TGP y la TGO.

Otras reacciones menos frecuentes que pudieran aparecer consisten en somnolencia, desorientación, mialgias, disfasia motora, lenguaje incoherente, sequedad bucal, enrojecimiento

facial, debilidad en los miembros inferiores (MI), artralgias, calambre en miembros inferiores, flebitis, aumento de creatinina, leucopenia, hematuria, dolor torácico y cianosis peribucal.

Estas reacciones adversas responden al tratamiento con analgésicos y antihistamínicos en las dosis convencionales.

En el estudio conducido en 88 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadíos avanzados no progresores a la primera línea de quimioterapia, los eventos adversos (EA) coinciden con el perfil de seguridad del producto. Los más frecuentes relacionados con el producto fueron: mialgia (88), fiebre (24), cefalea (23), náuseas (21), artralgia (17), debilidad en MI (14) y calambre en MI (11). La mayor parte de los EA son de intensidad leve (310) y moderada (89).

Posología y modo de administración:

Tumores avanzados de cabeza y cuello.

La dosis recomendada del CIMAHER® es de 200 mg administrados 1 vez a la semana durante 6 semanas, concomitante con la radioterapia y/o quimioradioterapia. Posteriormente se administrará una dosis de 200 mg cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita.

Astrocitomas recurrentes pediátricos de alto grado de malignidad y de nuevo diagnóstico.

La dosis recomendada del CIMAHER® es de 150 mg/m^2 administrados 1 vez a la semana durante 6 semanas en monoterapia. Posteriormente se administrará una dosis de 150 mg/m^2 cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita.

Glioblastomas multiformes y astrocitomas anaplásicos en adultos.

La dosis recomendada del CIMAHER® es de 200 mg administrados 1 vez a la semana durante 6 semanas, concomitante con la radioterapia. Posteriormente se administrará una dosis de 200mg cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita.

Tumores malignos de esófago de origen epitelial no operables en combinación con radio quimioterapia.

La dosis recomendada del CIMAHER® es de 200mg administrados 1 vez a la semana durante 6 semanas, concomitante con la radioterapia y/o quimioterapia. Posteriormente se administrará una dosis de 200 mg cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita.

Adenocarcinoma localmente avanzado o metastásico del páncreas, en combinación con quimioterapia.

La dosis recomendada del CIMAHER® es de 400 mg administrados una vez por semana, en combinación con quimioterapia. CIMAHER® se administrará hasta enfermedad progresiva o toxicidad inaceptable.

En todas las indicaciones clínicas, el CIMAHER® será administrado por vía intravenosa en 250 mL de solución salina en infusión rápida (30 minutos).

Cáncer de pulmón de células no pequeñas, en estadíos avanzados no progresores a la primera línea de quimioterapia

La dosis recomendada de CIMAHER® es de 200 mg administrados 1 vez por semana por vía intravenosa (vena antecubital) durante seis semanas, después de evaluada la respuesta a la primera línea de quimioterapia (se tratarán los pacientes que no hayan progresado a su enfermedad, incluyendo pacientes con enfermedad estable, respuestas parciales y completas a

esta terapia previa). Posteriormente se administrará una dosis de 200 mg cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita.

Tratamiento de pacientes con neumonía por COVID-19 grave y moderada

Se recomienda un mínimo de 3 dosis y hasta un máximo de 5 dosis, administradas cada 72 hrs. Las dosis 4 y 5, solo se administrarán en caso que el paciente se mantuviera hospitalizado después del día nueve y se administrarán el día 10 (4ta dosis) y el día 13 (5ta dosis) a partir del inicio del tratamiento, siempre que la respuesta clínica, radiológica y de laboratorio al tratamiento con CIMAHER® hubiera sido favorable en las tres primeras dosis.

En la primera dosis se administrarán 200 mg vía intravenosa (4 bulbos) (vía IV, vena antecubital). Las dosis subsecuentes de CIMAHER® serán equivalentes a 100 mg (2 bulbos) y se administrarán a las 72 hrs de la infusión precedente.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

La interacción del CIMAHER® con otras drogas citostáticas se encuentra en fase de evaluación. Se ha demostrado sinergismo o potenciación de la actividad antitumoral cuando se han usado otros agentes inhibidores del EGFR en combinación con radioterapia.

Uso en embarazo y lactancia:

No se recomienda el uso del CIMAHER® durante el embarazo y la lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

Se desconocen los efectos de CIMAHER® sobre la conducción de vehículos/maquinarias.

Sobredosis:

No se conocen los efectos de la sobredosificación con CIMAHER®.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01FE.

Grupo farmacoterapéutico: L - agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01 - agentes antineoplásicos, L01F – anticuerpos monoclonales y conjugado droga anticuerpo, L01FE - Inhibidores Receptor Factor Crecimiento Epidérmico (EGFR).

CIMAHER® es un anticuerpo humanizado que reconoce al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R) con alta afinidad.

El EGF-R es una glicoproteína de membrana de 170 kDa. Su dominio intracelular está asociado a actividad proteína tirosina quinasa específica y su sobre-expresión por las células tumorales altera la regulación del ciclo celular (incrementando la proliferación), bloquea la apoptosis, promueve la angiogénesis, incrementa la motilidad, la adhesividad y la capacidad invasiva.

CIMAHER® bloquea la unión del ligando al EGF-R y funciona inhibiendo la actividad tirosina quinasa del receptor, interfiriendo con la ruta de señalización celular involucrada en la proliferación celular. CIMAHER® posee efecto anti-angiogénico, anti-proliferativo y proapoptótico en aquellos tumores que sobre-expresan el EGF-R, por lo tanto, inhibe el crecimiento de células tumorales de origen epitelial *in vitro* e *in vivo.*

La patofisiología de la COVID-19 es iniciada por las proteínas NSP1 y ORF6 del SARS-CoV-2, las que conducen a un fallo en cascada, al inducir la disfunción del transductor de señal y activador de la transcripción 1 (STAT1) e hiperactivación compensadora de STAT3. Tras la infección por SARS-CoV-2, la actividad reducida de STAT1 y la lesión pulmonar aguda, repercuten en una

regulación positiva y sobreexpresión de EGFR. La activación del EGFR conduce a la activación de STAT-3. En las células infectadas con SARS-CoV-2, se establece un circuito de retroalimentación positiva entre STAT3 y el inhibidor del activador del plasminógeno1 (PAI-1). La regulación positiva de PAI-1 conduce a una coagulopatía caracterizada por trombos intravasculares. En adición, PAI-1 se une a los receptores tipo toll, particularmente TLR4 en los macrófagos, induciendo la secreción de citocinas pro-inflamatorias. Los niveles de PAI-1 aumentan en la hipertensión, obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares y la vejez, lo cual pudiera explicar la mayor vulnerabilidad de estos pacientes. La inhibición de STAT3 podría bloquear el ciclo STAT3/PAI-1, que tiene un rol central en la patogenia de la COVID-19.

Dado que la lesión pulmonar aguda y/o la pérdida funcional de STAT1 puede conducir a la sobreexpresión de EGFR y en consecuencia a la activación de STAT3, el bloqueo del EGFR resulta una estrategia eficaz para reducir la inflamación y los trastornos de la coagulación asociados a la COVID-19.

Acciones farmacológicas.

Pacientes con tumores de cabeza y cuello en estadíos avanzados.

En pacientes portadores de lesiones tumorales en etapas III y IV, el tratamiento onco específico consiste en la radioterapia o quimioradioterapia. El porciento de respuesta objetiva (remisiones completas y parciales) a la terapia estándar es del 30-40 % y 50 – 60%, respectivamente. El uso del CIMAHER® concomitante con la radioterapia y/o quimioradioterapia incrementa el porciento de respuesta objetiva a valores entre 70 (radioterapia y nimotuzumab) y 100% (quimioradioterapia y nimotuzumab), mientras que la tasa de supervivencia global de los pacientes tratados con la combinación nimotuzumab y quimioradioterapia es de 70% después de 30 meses de seguimiento.

Pacientes pediátricos con astrocitomas de alto grado de malignidad recurrentes y/o refractarios

En pacientes portadores de tumores cerebrales recurrentes, refractarios a la cirugía, irradiación y terapia con citostáticos, la expectativa de vida es aproximadamente 1 mes. La mediana de supervivencia en este tipo de pacientes pediátricos que recibieron monoterapia con CIMAHER® a la dosis de 150 mg/m^2 es de 8,9 meses. El control y estabilización de la enfermedad resulta notable en este grupo de pacientes.

Pacientes pediátricos con tumores gliales de alto grado de malignidad de nuevo diagnóstico en combinación con radioterapia y radioquimio terapia

En pacientes pediátricos con glioma difuso de tallo cerebral de nuevo diagnóstico, se evaluó la combinación de nimotuzumab con radioterapia y vinorelbina (20 mg/m^2). El objetivo primario del estudio fue la tasa de respuesta, la cual se observó en el 96 % de los pacientes. La combinación fue muy bien tolerada sin eventos adversos agudos. Once de 16 pacientes presentaron recaída local y fueron re-irradiados. Las tasas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global fueron de 8,5 y 15 meses, respectivamente. La tasa de supervivencia libre de progresión en los pacientes re-irradiados (11) fue de 8,3 meses, en comparación a 8,5 meses en el del resto incluido (14). La mediana de supervivencia para este grupo en recaída re-irradiado fue de 13,3 meses, mientras que para aquellos pacientes que en recaída no se re-irradiaron, fue de 12 meses (p= 0,03).

Pacientes adultos con glioblastomas multiformes y astrocitomas anaplásicos

En pacientes con tumores astrocíticos de alto grado de malignidad, la supervivencia esperada con la terapia radiante sola corresponde a 12 meses para los tumores clasificados como glioblastoma multiforme y 24 meses para los astrocitomas grado III o anaplásicos. En pacientes tratados con CIMAHER® combinado con radioterapia, portadores de glioblastoma multiforme, los valores de la mediana y la media de supervivencia alcanzada son de 16,30 y 20,45 meses,

respectivamente. Para el caso de los pacientes con astrocitoma anaplásico que reciben la combinación, la media de supervivencia alcanzada es de 30,03 meses.

En estudio post comercial se observó que la mediana de supervivencia libre de progresión y mediana de supervivencia por intención de tratar para este tipo de pacientes fue de 8,6 meses y 12,23 meses, respectivamente. Según grado histológico, para los pacientes con glioblastoma, la mediana de supervivencia fue de 10,56 meses y para los astrocitomas anaplásicos de 28,26 meses. La tasa de supervivencia 24 meses fue de 21,6 % y 57,1 %.

Pacientes con tumores malignos de esófago de origen epitelial no operables en combinación con radioquimioterapia

En pacientes con tumores malignos de esófago que reciben la terapia estándar, la supervivencia esperada es de 3 meses, mientras que en pacientes tratados con el CIMAHER® en combinación con radio y quimioterapia se obtiene una mediana de supervivencia de 8,1 meses. El control clínico de la enfermedad se alcanza en los pacientes tratados con CIMAHER® más quimioradioterapia en un 60,9 %, mientras que los pacientes que reciben quimioterapia solamente alcanzan un 26,9 %. El CIMAHER® combinado con la quimioradioterapia no incrementa la aparición de eventos adversos graves con respecto al tratamiento estándar.

Pacientes con adenocarcinoma localmente avanzado o metastásico del páncreas, en combinación con quimioterapia

Los pacientes con adenocarcinoma localmente avanzado o metastásico de páncreas mostraron un incremento en el tiempo de supervivencia tras el tratamiento combinado con nimotuzumab y gemcitabina. La mediana de supervivencia global aumentó de 6,0 meses en el brazo de control (gemcitabina más placebo) a 8,6 meses en el brazo experimental (nimotuzumab más gemcitabina). La tasa de supervivencia al año también fue mayor para los pacientes que recibieron nimotuzumab y gemcitabina en comparación con el grupo control (34,4% vs 19,2%).

Los pacientes portadores de tumores con el oncogen KRAS no mutado mostraron un incremento mayor del tiempo de supervivencia. La mediana de supervivencia aumentó de 5,7 meses en el brazo de gemcitabina/placebo a 11,6 meses en el grupo tratado con nimotuzumab y gemcitabina.

Los pacientes tratados con nimotuzumab y gemcitabina tuvieron además un incremento significativo en la supervivencia libre de progresión (4,47 meses) en comparación con el grupo tratado con gemcitabina y placebo (3,23 meses).

Pacientes con tumores de pulmón de células no pequeñas en estadíos avanzados no progresores a la primera línea de quimioterapia

Los pacientes con tumores de pulmón de células no pequeñas en estadíos avanzados de la enfermedad que no progresaron a la primera línea de quimioterapia tuvieron una mediana de supervivencia de 11,23 meses (IC 95%: 8.3; 14.1), comparado con 8,6 meses (IC 95%:5,6; 11,6) en el grupo docetaxel (segunda línea de quimioterapia). La tasa de supervivencia a los 12 meses fue de 47.8 % para el grupo nimotuzumab vs 31 % para el grupo docetaxel. Los pacientes que recibieron 6 dosis o más de nimotuzumab (PP) alcanzaron una mediana de supervivencia y tasa de supervivencia al año de 12,4 meses y 53,5 % respectivamente, en comparación con los que recibieron 3 ciclos o más de docetaxel que tuvieron 10,05 meses de supervivencia y 34,5 % de supervivencia al año. La tasa de control de la enfermedad fue de 56 % en el grupo docetaxel, 60 % en el grupo nimotuzumab y 67,2 % en el grupo de racotumomab. Sin embargo, la toxicidad en el grupo de nimotuzumab fue menor y en la evaluación de calidad de vida, el análisis vertical de las medias de la puntuación por cada momento evaluado tiene una diferencia estadísticamente significativa en el mes 3 a favor de nimotuzumab para el estatus global de salud, el funcionamiento físico, el funcionamiento de rol, el funcionamiento cognitivo y los síntomas dolor, disfonía, constipación y dolor de pecho.

Tratamiento de pacientes con neumonía por COVID-19 grave y moderada.

En pacientes adultos con neumonía por COVID la tasa de recuperación global fue de 80.5 % de todos los pacientes tratados: 90 % de los casos moderados y el 77.4 % de los pacientes graves tratados. La tasa de recuperación a los 14 días de la primera dosis de CIMAHER® fue del 82.92 % de todos los pacientes tratados: 90 % de los pacientes moderados y 80.64 % de los pacientes graves. Solamente 8 pacientes (1 moderado y 7 graves) (80.5 %) de los 41 tratados con CIMAHER®, fueron tributarios de ventilación mecánica invasiva (VMI) tras la administración del CIMAHER®. El 76.2 % de los pacientes graves evaluados mejoró la razón PO2/FiO2 al séptimo día del tratamiento con CIMAHER®. Se constató un incremento de la tasa PO2/FiO2 en el tiempo en los pacientes graves. El AcM nimotuzumab redujo los marcadores de inflamación incluyendo Il-6, NLR, proteína C reactiva en el tiempo. Los pacientes con valores de proteína C reactiva por encima de 118.54 mg/L, LDH por encima de 333 U/L, leucocitos por encima de $8.95x10^9$ /L y ferritina por encima de 490.5 µg/L tuvieron mayor probabilidad de morir. Para ambos campos pulmonares (derecho e izquierdo), hubo una disminución significativa en el área afectada en el tiempo hasta el egreso. Se constató una mejoría significativa de la neumonía intersticial multifocal en el tiempo. El CIMAHER® previno o redujo las lesiones fibróticas en los pacientes.

En un estudio observacional fueron recogidos datos de 1536 pacientes tratados con CIMAHER®, de ellos 1101 (71.67%) estaban reportados como graves y 435 (28.32 %) moderados, se comprobó que la tasa de recuperación a los 14 días de evolución, de los pacientes graves al momento de inclusión luego de recibir al menos una dosis del producto fue de 79.4 % y de los moderados del 89,4 %. Haciendo esta evaluación en el momento del egreso, se observó que la tasa de recuperación de los pacientes graves y moderados fue del 76.5 y 87.6 % respectivamente

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Los datos de farmacocinética muestran que CIMAHER® presenta un comportamiento farmacocinético no lineal entre las dosis de 50 y 200 mg. A valores crecientes del producto se obtiene un incremento del tiempo de vida media de distribución, de eliminación y del volumen de distribución.

El análisis farmacocinético en pacientes que recibieron infusiones de CIMAHER® entre 50 y 400 mg, demostró que los tiempos de vida media de eliminación se corresponden con 62,91 ± 61,81 hrs, 82,6 ±7,89, 302,94 ± 44,13, 304,51 ± 50,7 hrs para las dosis de 50, 100, 200 y 400 mg, respectivamente. El tiempo de vida medio de eliminación se incrementó linealmente con la dosis hasta 200 mg. Los valores de aclaramiento reportados para CIMAHER® fueron 1,22 ± 0,46 mL/min, 0,69 ± 0,08 mL/min, 0,41 ± 0,17 mL/min y 0,74 ± 0,40 mL/min para las 4 dosis estudiadas, respectivamente.

El hígado, corazón, bazo, riñones y vejiga urinaria se identificaron como órganos blancos, observando incorporación significativa en el hígado e incorporación ligera a moderada en otros órganos.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto: Modo de preparación

1. Verifique que los bulbos estén dentro del período de vigencia declarado en la etiqueta y que el producto haya estado almacenado a una temperatura de 2 a 8 °C.
2. Coloque una aguja estéril en una jeringa estéril.
3. Elimine la cubierta *flip off* del bulbo que contiene el CIMAHER® y limpie la parte superior con un desinfectante.
4. Inserte la aguja en el tapón de goma y extraiga el contenido del bulbo.
5. Inocule el contenido de los 4 bulbos en 250 mL de solución de cloruro de sodio al 0,9 %.

6. Administrar por vía intravenosa (vena antecubital) la solución salina en inyección rápida (30 minutos).

CIMAHER® no contiene preservo en la formulación, por lo que debe utilizarse inmediatamente después de preparada la infusión, desechándose cualquier remanente no utilizado.

CIMAHER® diluido en infusión salina al 0,9% es física y químicamente estable durante 72 horas a una temperatura por debajo de 25 ºC. Si se exceden estos límites, la infusión debe ser desechada.

Fecha de aprobación: 2025-05-25.