



## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	<b>CIMAHER®</b> (Nimotuzumab)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución para inyección IV.
<b>Fortaleza:</b>	5 mg/mL.
<b>Presentación:</b>	Estuche por 4 bulbos de vidrio incoloro con 10 mL cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR, La Habana, Cuba.
<b>Fabricante(s) del producto, ciudad(es), país(es):</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>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.</li><li>SIAM BIOSCIENCE CO., LTD, Nonthaburi, Tailandia. Planta ABINIS CO., LTD Ingrediente farmacéutico activo</li><li>CENTRO NACIONAL DE BIOPREPARADOS, Bejucal, Cuba. Planta de Productos Parenterales 3. Llenado. Planta de Productos Parenterales 2. Inspección visual. Planta Envase. Envase.</li><li>EMPRESA LABORATORIOS AICA, La Habana, Cuba. UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB) LIORAD, La Habana, Cuba. Planta de Bulbos Formulación y llenado.</li></ol>
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	1745.
<b>Fecha de Inscripción:</b>	19 de febrero de 2002.
<b>Composición:</b>	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 pacientes con carcinoma de células escamosas avanzado de cabeza y cuello en combinación con radioterapia o radioquimioterapia. Incluyendo los Tumores Nasofaríngeos en combinación con radioterapia en estadios III/IV de la enfermedad.
- Tratamiento de pacientes adultos con glioma de alto grado de malignidad: glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico, en combinación con radioterapia.
- Tratamiento de pacientes pediátricos con glioma de alto grado de malignidad de nuevo diagnóstico, en combinación con radioterapia y radioquimioterapia.
- Tratamiento de pacientes pediátricos con glioma recurrente o refractario como monoterapia.
- Tratamiento de pacientes con cáncer de esófago localmente avanzado, no operable en combinación con radioquimioterapia.
- Tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico, en combinación con quimioterapia.
- Tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, avanzado, no progresores a la primera línea de quimioterapia, como terapia de mantenimiento de cambio.
- 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 de mamíferos, así como a algún otro componente de la formulación de este producto.

### **Precauciones:**

#### Poblaciones especiales

CIMAHER® se ha administrado en pacientes con función renal y hepática adecuada (creatinina sérica  $\leq$  1,5 veces, transaminasas  $\leq$  5 veces y bilirrubina  $\leq$  1,5 veces el límite superior de lo normal).

De los estudios clínicos de posautorización se han evaluado pacientes que presentan comorbilidades cardiovasculares, respiratorias y del sistema nervioso. No se han identificado problemas de toxicidad de diferente naturaleza o incremento de la frecuencia o intensidad en comparación con los referenciados en estudios clínicos controlados. No obstante, CIMAHER® debe administrarse con precaución en aquellos pacientes con comorbilidades descompensadas; como cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o hipertensión arterial.

CIMAHER® no se ha estudiado en pacientes que presentan uno o más de los siguientes parámetros de laboratorio:

- hemoglobina  $<$  9 g/dL
- recuento de leucocitos  $<$  3000/mm<sup>3</sup> |
- recuento absoluto de neutrófilos  $<$  1500/mm<sup>3</sup>

- recuento de plaquetas < 100000/mm<sup>3</sup>

Población pediátrica. La seguridad y eficacia de CIMASHER® en niños y adolescentes, menores de 18 años se ha evaluado en tumores cerebrales malignos recurrentes y de nuevo diagnóstico. No se ha estudiado en otras indicaciones. No se ha establecido la seguridad y eficacia de CIMASHER® en niños < 3 años.

Cada vial de 10 mL contiene 40.52 mg de sodio. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas controladas en sodio.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

#### Reacción de hipersensibilidad

Las reacciones relacionadas con la infusión son infrecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ). Las manifestaciones clínicas de las reacciones relacionadas con la infusión se asocian a múltiples factores, incluidos los modos y la velocidad de administración, la preparación del fármaco, los diferentes regímenes de combinación y enfermedades autoinmunes asociadas que puedan padecer los pacientes. Por lo tanto, es extremadamente difícil predecir la naturaleza y la gravedad de la reacción relacionada con la infusión. El tratamiento adecuado de una reacción grave relacionada con la infusión de CIMASHER® incluye la interrupción inmediata de la infusión y el inicio de medidas terapéuticas generales y específicas para revertirla.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (reacción anafiláctica) en casos raros ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ). Los síntomas se produjeron durante la primera perfusión o en la primera hora después de finalizada. La aparición de una reacción de hipersensibilidad grave requiere la interrupción inmediata y permanente del tratamiento con CIMASHER® y tratamiento de urgencia.

CIMASHER® diluido en infusión salina al 0,9%, es física y químicamente estable, a una temperatura de  $27 \pm 2^\circ\text{C}$ , durante 72 horas. Si se exceden estos límites, la infusión debe ser desechada.

### **Efectos indeseables:**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las principales reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos prerregistro y de la posautorización que pueden presentarse tras la administración de CIMASHER® consisten en temblores, escalofríos, náuseas, cefalea, vómitos, anemia, hipotensión o hipertensión arterial, fiebre y aumento de la fosfatasa alcalina, enzimas hepáticas como alanina aminotransferasa (ALAT) y aspartato amino-transferasa (ASAT). La mayoría en grado de intensidad leve o moderada.

Otras reacciones adversas poco frecuentes que pueden presentarse son somnolencia, mialgias, disfagia, debilidad, artralgias, calambres en miembros inferiores, incremento de creatinina, leucopenia, hematuria y dolor. Estas reacciones adversas responden al tratamiento con analgésicos y antihistamínicos a dosis convencionales. No se observan diferencias clínicamente relevantes entre géneros, ni edad.

#### b. Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se describen con términos preferidos bajo la clasificación de órganos y sistemas. También se presentan de acuerdo con los Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE), versión 5.0.

Las reacciones adversas se presentan según las siguientes categorías de frecuencia:

-Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

- Frecuentes ( $\geq 1/100 < 1/10$ );
- Poco común o infrecuentes ( $\geq 1/1.000 - <1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $<10.000$ ). No se han notificado.
- Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). No se han notificado

**Tabla 1. Reacciones adversas al nimotuzumab combinado con radioterapia y radioquimioterapia en pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello**

<b>Clasificación de órganos y sistemas</b>	
<b>Alteraciones de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes	Anemia Neutropenia
Infrecuentes	Sangramiento Leucopenia Leucocitosis
<b>Alteraciones cardiacas</b>	
Infrecuentes	Taquicardia
<b>Alteraciones del sistema endocrino</b>	
Infrecuentes	Diabetes mellitus
<b>Alteraciones de los ojos</b>	
Infrecuentes	Visión borrosa
<b>Alteraciones gastrointestinales</b>	
Frecuentes	Anorexia Náuseas Vómitos Disfagia mucositis
Infrecuentes	Dolor abdominal Diarrea Afonía Dolor de garganta Deshidratación* Secreción bucal Dolor en la lengua
Raras	Pancreatitis*
<b>Alteraciones generales y condiciones del sitio de administración</b>	
Frecuentes	Fatiga ("astenia, malestar, debilidad") Fiebre * Escalofríos* Mareos

<b>Clasificación de órganos y sistemas</b>	
Infrecuentes	Hipotermia Edema facial Edema de cuello Debilidad* Malestar general Dolor (en el sitio de inyección, dolor por tumor, dolor en extremidades)
<b>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del proceder</b>	
Infrecuentes	Enrojecimiento de la lesión Aumento del tamaño de la lesión del cuero cabelludo.
<b>Alteraciones del sistema inmunológico</b>	
Infrecuentes	Reacción alérgica ("Hipersensibilidad") Reacción relacionada con la infusión Urticaria
Raras	Choque anafiláctico*
<b>Infección o infestaciones</b>	
Infrecuentes	Infecciones bacterianas Sepsis local
<b>Investigaciones</b>	
Frecuentes	Incremento de bilirrubina Incremento de eritrosedimentación
Infrecuentes	Incremento creatinina Incremento ASAT, ALAT Incremento plaquetas Incremento de proteínas totales Incremento de fosfatasa alcalina
<b>Alteraciones del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes	Pérdida de peso
Infrecuentes	Hiperglucemia
<b>Alteraciones musculoesqueléticas</b>	
Infrecuentes	Artralgia Mialgia Dolor de huesos Dolor en la espalda baja
<b>Alteraciones del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Temblores Dolor de cabeza
Infrecuentes	Somnolencia
<b>Alteraciones psiquiátricas</b>	
Infrecuentes	Insomnio Depresión Estado psiquiátrico disociativo
<b>Alteraciones renales y genitourinarios</b>	

<b>Clasificación de órganos y sistemas</b>	
Infrecuentes	Hematuria
<b>Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas</b>	
Frecuentes	Disnea
Infrecuentes	Tos Disfonía
<b>Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Infrecuentes	Radiomucositis Prurito Erupción Radiodermatitis Lesión dermatológica (NE)
<b>Alteraciones vasculares</b>	
Frecuentes	Hipertensión Hipotensión
Infrecuentes	Fluctuación de la presión arterial
Raras	Cianosis-hipoxia

Leyenda: \*Evento adverso grave; NE: no especificado.

Fuente: Datos agrupados de estudios clínicos prerregistro y de posautorización.

**Tabla 2. Reacciones adversas al nimotuzumab combinado con radioterapia en pacientes adultos con glioma de alto grado de malignidad**

<b>Clasificación de órganos y sistemas</b>	
<b>Alteraciones de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes	Leucopenia
Infrecuente	Anemia
<b>Alteraciones oculares</b>	
Frecuentes	Visión borrosa
<b>Alteraciones gastrointestinales</b>	
Frecuentes	Náuseas Anorexia Diarrea Vómitos
Infrecuente	Acidez Aumento del apetito Sialorrea
<b>Alteraciones generales y condiciones del sitio de administración</b>	
Frecuentes	Fiebre* Escalofríos* Dolor en las extremidades Síndrome pseudo-gripal Mareo
Infrecuentes	Dolor (zona quirúrgica)

<b>Clasificación de órganos y sistemas</b>	
<b>Alteraciones del sistema inmunológico</b>	
Infrecuentes	Rinitis alérgica
<b>Investigaciones</b>	
Muy frecuentes	Incremento ALAT
Frecuentes	Incremento de la fosfatasa alcalina Incremento de las plaquetas
Infrecuentes	Incremento glucemia Incremento de eosinófilos Disminución de las plaquetas
<b>Alteraciones musculoesqueléticas</b>	
Frecuentes	Artralgia (“dolor articular”)
Infrecuentes	Calambres musculares Artritis no séptica Dolor de huesos
<b>Alteraciones del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Dolor de cabeza Temblores* Convulsiones* Somnolencia (“hipersomnía”)
Infrecuentes	Deterioro neurológico
<b>Alteraciones psiquiátricas</b>	
Frecuentes	Insomnio
Infrecuentes	Depresión Irritabilidad
<b>Alteraciones renales y genitourinarias</b>	
Infrecuentes	Incontinencia urinaria
<b>Alteraciones del sistema reproductor y de la mama</b>	
Infrecuentes	Sangrado menstrual
<b>Alteraciones del sistema respiratorio, torácico y mediastínico</b>	
Infrecuentes	Ronquera Congestión nasal Disnea
<b>Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	Erupción cutánea (“erupción cutánea, erupción papular Dermatitis“) Prurito
Infrecuentes	Alopecia Eritema Hirsutismo Lesión cutánea
<b>Alteraciones vasculares</b>	

<b>Clasificación de órganos y sistemas</b>	
Frecuentes	Hipertensión Oleadas de calor (“sofocos”)
<b>Alteraciones auditivas y del laberinto</b>	
Infrecuentes	Vértigo

\*Evento adverso grave.

Fuente: Datos agrupados estudios clínicos prerregistro y de posautorización.

### Población pediátrica

**Tabla 3. Reacciones adversas del nimotuzumab en pacientes pediátricos con glioma de alto grado de malignidad de nuevo diagnóstico, en combinación con radioterapia y radioquimioterapia y glioma recurrente o refractario como monoterapia.**

<b>Clasificación de órganos y sistemas</b>	
<b>Alteraciones de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes	Anemia
<b>Alteraciones gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Vómitos
Frecuentes	Constipación Anorexia Náuseas
<b>Alteraciones generales y condiciones del sitio de administración</b>	
Frecuentes	Fiebre Escalofríos
<b>Alteraciones del sistema inmunológico</b>	
Infrecuentes	Choque anafiláctico*
<b>Investigaciones</b>	
Frecuentes	Incremento de transaminasas
<b>Neoplasias benignas y malignas</b>	
Infrecuentes	Necrosis tumoral* Sangramiento tumoral *
<b>Alteraciones del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Dolor de cabeza Temblores Convulsiones Desequilibrio en la marcha
<b>Alteraciones respiratorias, torácica y mediastínicas</b>	
Frecuentes	Broncoespasmo Faringitis Hipo*

<b>Clasificación de órganos y sistemas</b>	
<b>Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	Acné Eritema (hiperemia) Palidez* Radiodermatitis húmeda
<b>Alteraciones vasculares</b>	
Frecuentes	Hipertensión

\*Evento adverso grave.

Fuente: Datos agrupados estudios clínicos prerregistro y de posautorización.

**Tabla 4. Reacciones adversas del nimotuzumab combinado con radioquimioterapia en pacientes con cáncer de esófago localmente avanzado**

<b>Clasificación de órganos y sistemas</b>	
<b>Alteraciones de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes	Anemia
Infrecuentes	Neutropenia febril
<b>Alteraciones cardíacas</b>	
Infrecuentes	Arritmia Cardiotoxicidad* Derrame pericárdico
<b>Alteraciones gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Náuseas
Frecuentes	Vómitos Estomatitis Diarreas Disfagia ("dolor a la deglución")
Infrecuentes	Constipación Dolor abdominal ("epigastralgia, calambres abdominales") Gastritis crónica Queilitis
<b>Alteraciones generales y condiciones del sitio de administración</b>	
Frecuentes	Astenia (fatiga, decaimiento) Fiebre ("Pirexia") Escalofríos ("Temblores")
Infrecuentes	Dolor (ardor, dolor NE) Dolor torácico ("retroesternal")
<b>Alteraciones hepatobiliares</b>	
Infrecuentes	Insuficiencia hepática aguda
<b>Alteraciones del sistema inmunológico</b>	
Infrecuentes	Reacción anafiláctica * Síndrome de liberación de citocinas * Alergia
<b>Infecciones e infestaciones</b>	

<b>Clasificación de órganos y sistemas</b>	
Infrecuentes	Neutropenia febril Herpes Zóster Neumonía bacteriana Infección del catéter Infección (NE) Sepsis de la gastrostomía
<b>Injuria, envenenamiento y complicaciones de procedimientos</b>	
Frecuentes	Esofagitis por radiación Flebitis Neumonitis por radiación
Infrecuentes	Extravasación Induración en el sitio de inyección
<b>Investigaciones</b>	
Frecuentes	Disminución de neutrófilos ("neutropenia") Disminución de glóbulos blancos ("leucopenia") Disminución de linfocitos ("linfopenia") Disminución de plaquetas ("trombocitopenia") Pérdida de peso Incremento $\gamma$ -guamil transferasa Incremento fosfatasa alcalina Incremento creatinina Disminución de proteínas totales
Infrecuentes	Incremento ALAT Incremento ASAT Incremento urea Disminución del conteo de glóbulos rojos
<b>Alteraciones del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes	Anorexia Hipoalbuminemia Hiponatremia Disminución del apetito
Infrecuentes	Hipokalemia Deshidratación Hipocalcemia Hipomagnesemia
<b>Neoplasias benignas y malignas</b>	
Infrecuentes	Cáncer gástrico
<b>Alteraciones del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Dolor de cabeza
Infrecuentes	Desorientación
<b>Alteraciones psiquiátricas</b>	
Infrecuentes	Insomnio
<b>Alteraciones renales y urinarias</b>	
Infrecuentes	Proteinuria Glucosa en orina

<b>Clasificación de órganos y sistemas</b>	
<b>Alteraciones del sistema respiratorio, torácica y mediastínico</b>	
Infrecuentes	Edema laríngeo Hipo Disnea Dolor orofaríngeo
<b>Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Infrecuentes	Alteraciones de la piel ("dermatitis radiógena") Erupción ("dermatitis acneiforme") Alopecia Alteraciones de las uñas
<b>Alteraciones vasculares</b>	
Infrecuentes	Hipertensión Olas de calor Dolor vascular Edema en miembros inferiores

\*Evento adverso grave; NE: no especificado.

Fuente: Datos agrupados de estudios clínicos prerregistro y de posautorización.

**Tabla 5. Reacciones adversas del nimotuzumab en pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico combinado con quimioterapia.**

<b>Clasificación de órganos y sistemas</b>	
<b>Alteraciones de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes	Anemia Neutropenia Trombocitopenia Alteraciones de las plaquetas
Infrecuentes	Alteraciones de las plaquetas Alteraciones de los glóbulos blancos Hemorragia Adenopatías axilares, inguinales y cervicales Granulocitopenia "Hemoglobina baja" Pancitopenia Síndrome hemolítico urémico
Raras	Petequias
<b>Alteraciones cardiacas</b>	
Infrecuentes	Fibrilación auricular Síndrome coronario agudo Taquicardia Palpitaciones
<b>Alteraciones gastrointestinales</b>	

<b>Clasificación de órganos y sistemas</b>	
Frecuentes	Náuseas Vómitos Dolor abdominal Diarrea Diminución del apetito Anorexia Constipación ("Estreñimiento")
Infrecuentes	Distensión abdominal Dolor epigástrico Dispepsia Dolor anal Estomatitis Ascitis Deshidratación Flatulencia Hematemesis Disfagia Distensión abdominal Fluxión hemorroidal Sangramiento digestivo Úlcera gastrointestinal
<b>Alteraciones generales y condiciones del sitio de administración</b>	
Frecuentes	Fatiga, decaimiento Fiebre Escalofríos Debilidad Astenia
Infrecuentes	Edema Dolor de espalda Deterioro general de la salud física Dolor en el pecho Dolor de miembros inferiores Síndrome "Flu-like" Dolor costal, dolor región lumbosacra Edema en miembros inferiores Edema periorbital Enrojecimiento facial Flebitis
<b>Alteraciones hepatobiliares</b>	
Infrecuentes	Íctero Colangitis Hepatomegalia
<b>Alteraciones del sistema inmunológico</b>	
Infrecuentes	Reacción alérgica Hipersensibilidad Edema de la glotis "Habones"
<b>Infecciones e infestaciones</b>	

<b>Clasificación de órganos y sistemas</b>	
Infrecuentes	Cistitis Herpes Zóster Infección (N/E) Infección relacionada con dispositivos Sepsis Bronconeumonía bacteriana
<b>Injuria, envenenamiento y complicaciones de procedimientos</b>	
Infrecuentes	Lesión en la cara
<b>Investigaciones</b>	
Frecuentes	Incremento ALAT Incremento ASAT Recuento bajo de leucocitos Recuento bajo de neutrófilos Recuento bajo de plaquetas Incremento de fosfatasa alcalina Pérdida de peso Incremento de bilirrubina en sangre Incremento de $\gamma$ -glutamil transferasa
Infrecuentes	Incremento del lactato deshidrogenasa Leucopenia Incremento de glucemia Recuento elevado de leucocitos Disminución albúmina en sangre Recuento bajo de eritrocitos Recuento elevado de neutrófilos Recuento elevado de plaquetas Incremento Proteína C reactiva Incremento de la creatinina Disminución de hierro en sangre Hipoalbuminemia Alteraciones del conteo de neutrófilos Trombocitopenia
<b>Alteraciones del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes	Pérdida del apetito
Infrecuentes	Hiperglucemia Hipoalbuminemia Hipocalcemia Hipopotasemia Deshidratación Alteraciones de lipasas
<b>Alteraciones del sistema nervioso</b>	

<b>Clasificación de órganos y sistemas</b>	
Infrecuentes	Cefalea Desorientación Parestesia Temblores Infarto cerebral Irritabilidad Visión borrosa Mareos
<b>Alteraciones renales y urinarias</b>	
Infrecuentes	Insuficiencia urinaria Molestias al orinar Leucocituria
<b>Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas</b>	
Infrecuentes	Disnea Derrame pleural Tos Epistaxis Fibrosis pulmonar Proceso respiratorio Neumonía
Raras	Bronquiectasia
<b>Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	Erupción Prurito
Infrecuentes	Alopecia Acné Reacción en piel Eritema Hiperhidrosis Eczema Enrojecimiento
<b>Alteraciones vasculares</b>	
Infrecuentes	Hipertensión Hipotensión Trombosis venosa profunda* Tromboembolismo pulmonar* Cianosis Circulación colateral Dilatación de la vena portal Linfedema Macroangiopatía diabética

Leyenda:\*Evento adverso grave; ALAT: Alanina aminotransferasa; ASAT: Aspartato aminotransferasa; NE: no especificado.

Fuente: Datos agrupados de estudios clínicos prerregistro y de posautorización.

**Tabla 6. Reacciones adversas al nimotuzumab en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en etapa avanzada.**

<b>Clasificación de órganos y sistemas</b>	
<b>Alteraciones de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes	Anemia
<b>Alteraciones gastrointestinales</b>	
Frecuentes	Náuseas Vómitos
Infrecuentes	Hiperacidez Constipación Otros trastornos GI ("repletos gástrica, malestar") Flatulencia ("Aerocolia") Aerogastria Diarreas Epigastralgia Sialorrea Sequedad bucal
<b>Alteraciones generales y condiciones del sitio de administración</b>	
Frecuentes	Fiebre Escalofríos (Temblores) Astenia (fatiga, decaimiento)
Infrecuentes	Dolor ( NE) Dolor torácico Malestar general Febrícula Frialdad en miembros inferiores Síndrome general Edema facial Dolor en miembros inferiores Síndrome pseudo-gripal Reacción en el sitio de inyección
<b>Investigaciones</b>	
Frecuentes	Incremento de creatinina
Infrecuentes	Incremento fosfatasa alcalina Pérdida de peso
<b>Alteraciones del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes	Anorexia Incremento de peso
Infrecuentes	Hiperglucemia
<b>Alteraciones del tejido musculoesquelético y tejido conectivo</b>	
Muy frecuentes	Mialgias
Frecuentes	Artralgia
<b>Alteraciones del sistema nervioso</b>	

<b>Clasificación de órganos y sistemas</b>	
Frecuentes	Cefalea Parestesia ("Calambres en extremidades") Debilidad en miembro inferiores Vértigo ("mareos, pérdida del equilibrio") Somnolencia
Infrecuentes	Anosmia Disgeusia ("alteraciones del gusto, sabor a calcio") Desorientación Hipersensibilidad Reacción vasovagal ("lipotimia") Espasticidad ("rigidez en miembros inferiores")
<b>Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas</b>	
Frecuentes	Tos Disnea Bronconeumonía
Infrecuentes	Disfonía Hemoptisis
<b>Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	Erupción
Infrecuentes	Sudoración Prurito
<b>Alteraciones vasculares</b>	
Frecuentes	Hipertensión Eritema facial ("rubicundez")
Infrecuentes	Hipotensión Olas de calor

Leyenda: \*Evento adverso grave; NE: no especificado.

Fuente: Datos agrupados de estudios clínicos prerregistro y de posautorización.

**Tabla 7. Reacciones adversas al nimotuzumab en pacientes con neumonía por COVID-19 grave y moderada**

<b>Clasificación de órganos y sistemas</b>	
<b>Alteraciones generales y condiciones del sitio de administración</b>	
Frecuentes	Escalofríos
<b>Alteraciones del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Cefalea

Fuente: Datos agrupados de estudios clínicos prerregistro y de posautorización.

#### **Posología y modo de administración:**

CIMAHER® deberá prescribirse por receta médica emitida por profesional médico de atención oncológica y al paciente con COVID-19.

CIMAHER® debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos parenterales (infusión intravenosa). Se requiere una estrecha vigilancia durante la

infusión y al menos durante 1 hora después de finalizar la misma. No se requiere premedicación antes de las infusiones.

Carcinoma de células escamosas avanzado de cabeza y cuello en combinación con radioterapia o radioquimioterapia

La dosis recomendada del CIMATHER® es de 200 mg administrados una vez a la semana durante seis semanas, concomitante con la radioterapia o radioquimioterapia (inducción). Luego, se administrará cada dos semanas en igual dosis (mantenimiento), hasta progresión clínica (empeoramiento del estado clínico con o sin progresión radiológica), o intolerancia.

Glioma de alto grado de malignidad en adultos (astrocitoma anaplásico y glioblastoma multiforme), en combinación con radioterapia

La dosis recomendada del CIMATHER® es de 200 mg administrados una vez a la semana durante seis semanas, concomitante con la radioterapia (inducción). Luego; se administrará cada dos semanas en igual dosis (mantenimiento) hasta progresión clínica (empeoramiento del estado clínico con o sin progresión radiológica), o intolerancia.

Pacientes pediátricos con glioma recurrente o refractario como monoterapia

La dosis recomendada del CIMATHER® es de 150 mg/m<sup>2</sup>, administrada una vez por semana durante seis semanas como monoterapia (inducción). Luego, se administrará cada dos semanas en igual dosis (mantenimiento) hasta progresión clínica (empeoramiento del estado clínico con o sin progresión radiológica), o intolerancia.

Pacientes pediátricos con glioma de alto grado maligno de nuevo diagnóstico en combinación con radioterapia o radioquimioterapia

La dosis recomendada del CIMATHER® es de 150 mg/m<sup>2</sup>, administrada una vez por semana durante 6-12 semanas en combinación con radioterapia o radioquimioterapia. Luego, se administrará cada dos semanas en igual dosis (mantenimiento) hasta progresión clínica (empeoramiento del estado clínico con o sin progresión radiológica) o intolerancia.

Cáncer de esófago localmente avanzado, no operable, en combinación con radioquimioterapia

La dosis recomendada del CIMATHER® es de 200 mg administrados una vez a la semana durante seis semanas, concomitante con la radioquimioterapia (inducción). Luego, se administrará cada dos semanas en igual dosis (mantenimiento) hasta progresión clínica (empeoramiento del estado clínico con o sin progresión radiológica) o intolerancia.

Adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico, en combinación con quimioterapia

La dosis recomendada del CIMATHER® es de 400 mg administrados una vez por semana, en combinación con quimioterapia (gemcitabina). CIMATHER® se administrará hasta progresión clínica (empeoramiento del estado clínico con o sin progresión radiológica) o intolerancia.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas, en estadios avanzados no progresores a la primera línea de quimioterapia, como terapia de mantenimiento de cambio

La dosis recomendada del CIMATHER® es de 200 mg, administrada una vez por semana durante seis semanas como monoterapia (inducción). Luego, se administrará cada dos semanas en igual dosis (mantenimiento) hasta progresión clínica (empeoramiento del estado clínico con o sin progresión radiológica) o intolerancia.

Neumonía por COVID-19 grave y moderada

La dosis recomendada del CIMATHER® es de 200 mg en la primera infusión, seguido de 100 mg, cada 72 horas, con un mínimo de 3 dosis hasta un máximo de 5 dosis, siempre que la respuesta clínica, radiológica y de laboratorio sea favorable en las tres primeras dosis.

En todas las indicaciones clínicas, CIMATHER® será diluido en solución salina al 0,9% de 250 mL para administrar en infusión intravenosa rápida (30 minutos).

#### **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

No hay evidencia de que el perfil de seguridad del nimotuzumab se vea afectado por la radioterapia y la quimioterapia (cisplatino, vinorelbina y otras quimioterapias). En cambio, el nimotuzumab tiene capacidad radiosensibilizante y quimiosensibilizante para mejorar el efecto antitumoral.

Se ha notificado el uso concomitante de medicamentos no oncológicos con nimotuzumab para otras enfermedades o complicaciones asociadas con la condición de cáncer y COVID-19 como esteroides, analgésicos, diuréticos, agentes antiulcerosos, agentes hipoglucemiantes, agentes antiarrítmicos. No se describen problemas de seguridad al respecto.

#### **Uso en embarazo y lactancia:**

Categoría de embarazo: C

No se recomienda el uso del CIMATHER® durante el embarazo y la lactancia. Las mujeres embarazadas y las madres lactantes se han excluido de los estudios clínicos; por lo que se desconoce su seguridad en estas condiciones. Las mujeres en edad fértil y los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el uso del CIMATHER®. Se debe advertir a los sujetos que recibirán este medicamento sobre los importantes riesgos conocidos de las terapias convencionales (radioterapia y quimioterapia) a las que se someten en combinación con nimotuzumab.

El EGFR se ha relacionado con el control del desarrollo prenatal y por lo tanto, puede ser esencial para la organogénesis, la proliferación y la diferenciación normal en el desarrollo embrionario. Se desconoce si el nimotuzumab puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar su capacidad reproductiva o fertilidad. CIMATHER® solo debe administrarse a una mujer embarazada si el beneficio potencial supera el riesgo potencial para el feto. Si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, se le debe informar del posible peligro para el feto y el riesgo potencial de pérdida del embarazo.

Se desconoce si el CIMATHER® se excreta en la leche materna o si se absorbe después de la ingestión. Dado que la IgG1 humana se secreta en la leche materna, se desconoce el potencial de absorción y daño al lactante después de la ingestión de CIMATHER®, como inmunoglobulina recombinante, de tipo IgG1.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:**

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

#### **Sobredosis:**

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

#### **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).

Nimotuzumab reconoce el dominio externo del EGFR con una afinidad intermedia ( $KD=10^{-9}$  M) y bloquea sus dos ligandos principales, el EGF y el TGF- $\alpha$ . Como consecuencia, inhibe la activación de la cascada tirosina-cinasa intracelular, la proliferación celular, la angiogénesis y promueve la apoptosis, en mayor grado en las células malignas que sobreexpresan el EGFR.

La unión del nimotuzumab al EGFR también resulta en la internalización del complejo anticuerpo-receptor, lo que induce la desregulación de la expresión del EGFR, mecanismo que es consistente con otros AcM anti EGFR. Este efecto también es más significativo en tejidos tumorales que sobreexpresan el EGFR comparado con tejidos normales con expresión basal del EGFR, tales como la piel y la mucosa gastrointestinal.

Nimotuzumab posee capacidad radiosensibilizante y quimiosensibilizante, favorecido por la detección del ciclo celular en la fase G1-S, más sensible a la radioterapia y la capacidad de reducir el número de células madres tumorales, CD133+ in vitro/in vivo, resistentes a la radioterapia y quimioterapia. Nimotuzumab estimula la inmunidad innata y adaptativa, a través de la promoción de la maduración de las células dendríticas mediada por la célula asesinas (NK, natural killer); lo que produce la expansión de linfocitos T específicos anti-EGFR y predice su capacidad como inmunoterapia activa. Además, induce citotoxicidad dependiente del anticuerpo (ADCC, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) y citotoxicidad mediada por complemento (CDC, complement-dependent cytotoxicity) in vitro/in vivo.

La infección por SARS-CoV-2 provoca una variedad de manifestaciones clínicas e induce cambios tanto en la inmunidad innata como adaptativa. Además, la acción viral directa sobre las células del pulmón promueve la sobreexpresión del EGFR, que desencadena una respuesta proinflamatoria, contribuye a la coagulopatía y trombos intravasculares, así como a la fibrosis pulmonar. Nimotuzumab en combinación con otras terapias (esteroides, anticoagulantes, antibióticos, interferones) reduce significativamente los marcadores de inflamación reconocidos en esta enfermedad infecciosa (interleucina IL-6 y factor activador del plasminógeno, PAI-1), en los sueros de pacientes con neumonía por COVID-19 grave y moderada. Produce una mejora clínica y radiológica significativa de la neumonía grave y moderada, así como detiene el desarrollo de la fibrosis pulmonar.

#### Acciones farmacológicas.

#### PACIENTES CON CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS AVANZADO DE CABEZA Y CUELLO EN COMBINACIÓN CON RADIOTERAPIA O RADIOQUIMIOTERAPIA.

Tres estudios clínicos comparativos sustentan la eficacia del nimotuzumab combinado con radioterapia o radioquimioterapia basada en cisplatino, para pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello avanzado, en términos de respuesta objetiva (TRO), supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG), (Tabla 8). En pacientes que reciben nimotuzumab y radioterapia, la TRO exhibe un incremento significativo entre un 59,5% y un 76%, comparado con un 34,2% y 40% en aquellos que reciben radioterapia sola (Estudios IICRD EC055 y hR3/SCCHN/001). Esta ventaja en favor del nimotuzumab y la radioterapia comparado con radioterapia sola se expresa en la mediana de SLP a cinco años de 39,1 % vs. 26,1%, y en la SG a cinco años del 39% vs. 26%, y una disminución de riesgo de morir del 24%.

Un beneficio significativamente mayor se alcanza cuando nimotuzumab se combina con radioquimioterapia basada en cisplatino, donde la TRO asciende entre el 67,5% y el 100%, en comparación con el 57,6% y 70%, cuando los pacientes reciben radioquimioterapia sola (Estudios hR3/SCCHN/001y Nimotuzumab/SCCHN/2010). Asimismo, se logra un incremento significativo de la mediana de SLP entre 54,2 y 60,3 meses en comparación con 15 y 21 meses alcanzada con la radioquimioterapia sola; con una disminución del riesgo de progresión del 25%. La tasa de supervivencia global a cinco años para los pacientes que reciben nimotuzumab y

radioquimioterapia es del 57% frente al 26% en aquellos que reciben radioquimioterapia sola, con una disminución del riesgo de morir del 64% (Estudio hR3/SCCHN/001). La ventaja de supervivencia global se mantiene favorable a nimotuzumab y radioquimioterapia a 10 años de seguimiento con una tasa de del 33,5% vs. 22,5% alcanzada por la radioquimioterapia sola, con una disminución del riesgo de muerte del 19%, (Estudio Nimotuzumab/SCCHN/2010).

En relación al estado del virus del papiloma humano (VPH), para la condición de HPV p16-negativo en cáncer orofaríngeo, de peor pronóstico, el tratamiento con nimotuzumab y la radioquimioterapia ofrece ventajas de eficacia en comparación con la radioterapia sola. La SG a dos años en este subgrupo para los que reciben nimotuzumab y radioquimioterapia se estima en un 57.6% (IC 95%; 46,3%-67,4%); en tanto, para los que reciben radioquimioterapia sola es de un 39% (IC del 95%; 28,3 %-49,6 %), con una disminución del riesgo de morir del 37% (HR= 0,63; IC del 95 %; 0,43-0,92, p=0,018). Esta ventaja persiste a 10 años, con una SG de 2,5 años (IC del 95% 1,79-3,16) vs. 1,8 años (IC del 95%; 1,51-2,09) respectivamente, con una disminución del riesgo de morir del 28% (HR= 0,72; IC d95 %; 0,546-0,959, p = 0,02).

Estudios realizados en la práctica médica ratifican la efectividad del nimotuzumab en combinación con la radioterapia y radioquimioterapia estándar en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello en etapa avanzada e inoperables y sugieren que la terapia de mantenimiento puede contribuir al incremento de la supervivencia con un perfil de seguridad adecuado. En estos pacientes en condición de nuevo diagnóstico que recibieron tratamiento de inducción (6 dosis) alcanzaron una mediana de SG de 12,3 meses (IC 95%; 3,81-20,73), comparable a la SG descrita en los estudios prerregistro (IIC RD EC055 y hR3 /SCCHN/ 001); mientras que los que recibieron mantenimiento (más de seis dosis), sobrepasaron los dos años de seguimiento con una tasa de SG del 62%.

Metaanálisis realizados a partir de los estudios clínicos controlados consolidan la evidencia de eficacia clínica e infieren que el uso del nimotuzumab en adición a la radioterapia o la radioquimioterapia disminuye el riesgo de muerte entre un 23% (HR= 0,77; IC del 95% 0, 55-1,06, p=0,11) y un 25% (HR = 0,75; IC del 95%: 0,62-0,90; P < 0,05).

Tabla 8. Estudios de eficacia en pacientes con carcinoma de células escamosas avanzado de cabeza y cuello en combinación con radioterapia o radioquimioterapia.

Estudio	IICRD EC055		hR3/SCCHN/001				Nimotuzumab/SCCHN/2010	
	Nimotuzumab + RT (N=54)	Placebo +RT (N=52)	Nimotuzumab + RT (N=23)	RT (N=23)	Nimotuzumab + RQT (N=23)	RQT (N=23)	Nimotuzumab + RQT (N=268)	RQT (N=268)
Tasa de respuesta objetiva	59,5 %	34,2 %	76 %	40 %	100%	70%	67,5 %	57.6%;
p	0,028		0,023		0,020		0,04	
Supervivencia libre de progresión (mediana)	-	-	14,3 meses	9,7 meses	54,2 meses	15 meses	60,3 meses	21 meses
HR (p)	-		0,41		0.036		HR=0,75; (IC 95 %; 0,57-0,97); (p=0.030)	
Supervivencia global			5 años: 39% (IC 95%;19,71-61, 46)	5 años: 26 % (IC 95%;10,23, 48,41)	5 años: 57% [IC 9 5%; 34,49- 76,81)	5 años: 26 % (IC 95%;10,23-48,41)	10 años: 33,5% (IC 95%; 27,6-39,4)	10 años: 22,5% a(95% CI 16,7-28,8)
HR			HR= 0.76 (IC 95%; 0,16- 0,79), (p> 0.05)		p = 0,03		HR: 0,81; (IC 95%; 0,66-0,99); (P=0.044).	

<b>Supervivencia global (mediana)</b>	12,5 meses	9,5 meses	14,4 meses (IC 95 %; 4,83- NA)	12,8 meses (IC 95 % 6,18- 23,29)	N/A	21,9 meses	3,7 años (IC del 95%: 2,90-4,49)	2,7 años (IC del 95%: 2,31-3,69)
<b>HR (p)</b>	0,0491		HR= 0,76 (IC 95%; 0,16 - 0,79 (p=0,45)		HR = 0.36, (IC 95%; 0.37, 1.56),		0,04	

### PACIENTES ADULTOS CON GLIOMA DE ALTO GRADO DE MALIGNIDAD: GLIOBLASTOMA MULTIFORME Y ASTROCITOMA ANAPLÁSICO, EN COMBINACIÓN CON RADIOTERAPIA.

Un estudio clínico comparativo en pacientes adultos con glioma de alto grado de malignidad respalda la eficacia clínica del nimotuzumab con un aumento significativo de la supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

La adición del nimotuzumab a la radioterapia en dosis efectiva (50 Gy) exhibe una mediana de SLP de 26,4 meses, comparado con 7,6 meses que ofrece la radioterapia sola (p=0,041) y ventaja en la SG, en favor del nimotuzumab y la radioterapia, con una mediana de 26,4 meses comparada con 9,2 meses para la radioterapia sola (p=0,036). La tasa de SG a un año aporta un 70.6 % respecto al 50 % de la RT sola.

Teniendo en cuenta los subtipos histológicos de glioma de alto grado de malignidad, en pacientes con astrocitoma anaplásico tratados con nimotuzumab y radioterapia alcanzan una SG de 44,5 meses comparada con 14,6 meses para aquellos que reciben radioterapia sola; con tasas de SG a dos años de 57,7% vs. 36% respectivamente. Para los pacientes con glioblastoma tratados con nimotuzumab y radioterapia la mediana de SG es de 16 meses frente a 8,3 meses que ofrece la RT sola; y tasas de SG a dos años es del 18,8% vs 0%, respectivamente.

Resultados conjuntos de estudios realizados en la práctica médica que evaluaron el tratamiento del nimotuzumab combinado con radioterapia, describen una mediana de SG de 31,6 meses (IC 95% 9,8-53,3) y la tasa a dos años del 54% para los diagnosticadas como astrocitoma anaplásico. En tanto, la mediana de SG para los pacientes con glioblastoma es de 11,3 meses (IC 95% 8,9-19,7) y la tasa a dos años del 20,8%, que son comparables con el estudio de eficacia.

### PACIENTES PEDIÁTRICOS CON GLIOMA RECURRENTE O REFRACTARIO, COMO MONOTERAPIA.

Un estudio clínico no controlado, en niños y adolescentes con glioma refractario o recurrente a tratamientos precedentes, sustenta la eficacia del nimotuzumab como monoterapia, (Tabla 9).

El 37,8% de los pacientes tratados con nimotuzumab alcanzó respuestas objetivas, clasificados como respondedores; y el 62,2% progresó, identificados como no respondedores.

Nimotuzumab logró un incremento significativo de la mediana de supervivencia libre de progresión para pacientes respondedores de 4,7 meses comparado con 1,6 meses en los no respondedores. La supervivencia global también favorece a los respondedores con una mediana de 6,8 meses, comparada con 3,2 meses en pacientes no respondedores. (Estudio BN-001 PED-04).

El análisis comparativo con un grupo control histórico que no recibió nimotuzumab reveló que el tratamiento con el monoclonal reduce significativamente el riesgo relativo de muerte en un 58%, (HR=0,42, p=0,023).

### PACIENTES PEDIÁTRICOS CON GLIOMA DE ALTO GRADO DE MALIGNIDAD DE NUEVO DIAGNÓSTICO EN COMBINACIÓN CON RADIOTERAPIA Y RADIOQUIMIOTERAPIA.

Tres estudios clínicos no controlados en niños y adolescentes con glioma de alto grado de malignidad de nuevo diagnóstico, que incluye glioma difuso de tallo, contribuyen a la evidencia de la eficacia del nimotuzumab combinado con radioterapia y radioquimioterapia con vinorelbina, (Tabla 9).

Nimotuzumab en combinación con radioterapia alcanza una tasa de supervivencia libre de progresión a seis meses entre 33,3% y el 72,9%; con medianas entre 5,8 meses y 9,03 meses. La supervivencia global se estima entre 9,5 meses y 15,1 meses, con tasas de SG al año entre 33 % y el 57,7 % respectivamente (Estudios OSAG-101-BSC-05 y IIC RD EC-097/EF- 090).

Nimotuzumab en combinación concurrente con radioterapia y vinorelbina, supera significativamente

la tasa de respuesta objetiva en un 96%, con medianas de SLP y SG de 8,5 meses y 15 meses, comparada con la alcanzada en el estudio precedente (OSAG-101-BSC-05). Las tasas de SLP y SG a un año alcanzan el 30% y 76%, y la tasa de SG a dos años es del 27 % (BSCPED-05).

**Tabla 9. Estudios de eficacia en pacientes pediátricos con glioma recurrente y glioma de alto grado de malignidad de nuevo diagnóstico.**

<b>Glioma recurrente o refractario</b>			
<b>Estudio</b>	<b>Estudio BN-001 PED-04</b>		
<b>Tratamiento (No. Pacientes)</b>	Nimotuzumab (N= 45)		
<b>Supervivencia libre de progresión (mediana)</b>	Respondedores: 17 pacientes (37.8%) 4,73 meses (IC 95%; 1,9 – 7,5)	No respondedores: 28 pacientes (62.2 %) 1,6 meses (IC 95%; 1,3 -1,6s)	
<b>Valor p</b>	<0,0001		
<b>Supervivencia global (mediana)</b>	Respondedores: 6,8 meses (IC 95 %; 3,6 -9,5).	No respondedores: 3,2 meses (IC 95 %; 2,1 –	
<b>p</b>	0,0072		
<b>Glioma de alto grado de malignidad de nuevo diagnóstico (GDT)</b>			
<b>Estudio</b>	<b>IIC RD EC-097/EF-090</b>	<b>OSAG-101-BSC-05</b>	<b>BSCPED-05</b>
<b>Tratamiento (No. Pacientes)</b>	Nimotuzumab +RT (N= 45)	Nimotuzumab +RT (N= 42)	Nimotuzumab+R T+ vinorelbina (N= 25)
<b>Tasa de control de la enfermedad</b>	75,5 %	73,8 %	96 %
<b>p</b>	0,002		
<b>Tasa de Supervivencia libre de progresión</b>	6 meses: 72,9 %	6 meses: 33,3 %	1 año: 30 %
<b>Supervivencia libre de progresión (mediana)</b>	9,0 m (IC 95 %; 6,5-11,5)	5,8 m (IC 95 %; 4,8 – 6,1)	8,5 m
<b>p</b>	0,002		
<b>Supervivencia global (mediana)</b>	15,1 meses (IC 95% 6,7-23,4)	9,5 meses (IC 95%; 7,9-11,6)	15 meses
<b>Tasa de Supervivencia global</b>	1 año: 57,7 % 2 años: 40,5 %	1 año: 33%	1 año: 76 % 2 años: 27 %
<b>p</b>	0,003		

Leyenda: GDT: Glioma difuso de tallo; m: meses; RT: Radioterapia.

#### PACIENTES CON CÁNCER DE ESÓFAGO LOCALMENTE AVANZADO, NO OPERABLE EN COMBINACIÓN CON RADIOQUIMIOTERAPIA.

Dos estudios clínicos comparativos evidencian la eficacia del nimotuzumab en combinación concurrente con esquema estándar de radioquimioterapia basada en esquemas de platino y 5 fluorouracilo, en términos de tasas de repuestas objetivas, (Tabla 10).

Nimotuzumab en combinación con radioquimioterapia supera la TRO en un 47,8% comparada con la radioquimioterapia sola, que ofrece una tasa de 15,4%, (Estudio IIC RD EC075); incluida, la tasa de respuesta completa endoscópica y patológica que también exhibe ventajas significativas en favor del nimotuzumab adicionado a la radioquimioterapia en un 47,2% frente a 33,3%, (Estudio EF024-201).

El tratamiento de nimotuzumab y radioquimioterapia exhibe una mejora significativa de la calidad de vida comparada con radioquimioterapia sola, específicamente en la dimensión física (p=0.03),

(Estudio EF024-201).

La supervivencia global exhibe una tendencia favorable al tratamiento con nimotuzumab y radioquimioterapia con beneficio clínico entre cuatro y seis meses. Las medianas de SG para los pacientes tratados con nimotuzumab y radioquimioterapia están en el rango entre 8,1 y 15,9 meses comparado con 2,9 y 11,5 meses para los tratados con radioquimioterapia sola, (Estudios IIC RD EC075 y EF024-201).

Un metaanálisis de estudios controlados y aleatorizados confirma la eficacia del nimotuzumab y la radioquimioterapia en cuanto a la tasa de respuesta objetiva (RR: 1,39; IC 95%: 1,20-1,61,  $p < 0,0001$ ); la tasa de control de la enfermedad (RR: 1,15; IC 95%: 1,01-1,31,  $p < 0,04$ ) y la supervivencia global, con una disminución del riesgo de morir del 29% (HR: 0,71; IC 95 %: 0,57-0,89;  $p < 0.002$ ).

**Tabla 10. Estudios de eficacia en pacientes con cáncer de esófago no operable, en combinación con radioquimioterapia.**

Estudio	IIC RD EC075		EF024-201	
	nimotuzumab+ RT+cisplatino+5FU (N=33)	RT+cisplatino+5FU (N=30)	nimotuzumab+ RT+cisplatino+5FU (N=52)	RT+cisplatino+5FU (N=52)
Tasa de respuesta objetiva	47,8%	15,4%	47,2 % <sup>1</sup> 62,3% <sup>2</sup>	33,3% <sup>1</sup> 37 % <sup>2</sup>
p	0,0014		0,02	
Supervivencia global (mediana)	8,1 meses.	2,9 m.	15,9 m.	11,5 m.
HR (p)	p >0,5		HR=0,68 (IC 95%:0,44- 1,07); (p=0,0908)	

Leyenda: 1: Tasa de respuesta completa endoscópica y patológica; RT: Radioterapia; m: meses; SG: mediana de supervivencia global.

#### PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO, EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA.

Dos estudios clínicos comparativos soportan la eficacia del nimotuzumab combinado con quimioterapia, basada en gemcitabina en términos de supervivencia libre de progresión, (Tabla 11).

Se demuestra un incremento significativo de la tasa de SLP a un año entre el 22% frente a 10% para los que reciben gemcitabina sola. De igual manera, se presenta ventaja para la supervivencia global en favor del nimotuzumab y gemcitabina con 8,6 meses comparado con 6 meses que ofrece la gemcitabina sola, con una disminución del riesgo de morir 31% (Estudio OSAG 101-PCS-07).

Estas diferencias alcanzan mayor significación en aquellos pacientes con estado del oncogén KRAS nativo, no mutado. Con esta condición molecular, los pacientes tratados con nimotuzumab y gemcitabina alcanzan una supervivencia global entre 11,6 y 10,9 meses, comparada con la estimada para aquellos que reciben gemcitabina sola, entre 5,6 y 8,5 meses. En un análisis del tiempo de supervivencia media restringida (RMST), como análisis alternativo más sensible a las diferencias entre grupos de tratamiento, la supervivencia global es significativamente superior para los tratados con nimotuzumab y gemcitabina, con 18,1 meses, comparado con 11,1 meses en aquellos que recibieron gemcitabina sola; con una disminución del riesgo de morir del 38% (Estudio 2011L01239).

Un estudio realizado en la práctica médica, de Fase IV, ratifica la efectividad del nimotuzumab

en combinación con quimioterapia convencional que describe una mediana de SG en los pacientes con enfermedad localmente avanzada de 16,36 meses (IC 95%; 14,35-18,38), con una tasa de SG a 2 años de 29.2 %.

**Tabla 11. Estudios de eficacia en pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico, en combinación con quimioterapia.**

Estudio	OSAG 101-PCS-07		2011L01239	
	Tratamiento (No. Pacientes)	Placebo +gemcitabina (N=93)	Nimotuzumab+gemcitabina (N=41, KRAS wt.)	Placebo +gemcitabina (N=41, KRAS wt.)
Tasa de respuesta objetiva	64,5 %	51,6 %	9,8%	7,3 %
Supervivencia libre de progresión	1-año: 22 %	1-año: 10%	1-año: 15,5 %	1-año: 6,4 %
HR (p)	HR=0,68; (p=0,02)		HR= 0,60; (p= 0,04)	
Supervivencia libre de progresión (mediana)	5,1meses (IC 95% 3,7–6,8)	3,4 meses (IC 95% 2,5–4,0)	4,2 meses (IC 95% 2,7-7,3)	3,6 meses (IC 95% 2,0-5,03)
HR (p)	HR=0,68; (p=0,0163)		HR= 0,60 (p=0,039)	
Supervivencia global	1 año:34%	1 año: 19%	1-año: 44% 3-años: 14 %	1-año 3 3-años:3 %
HR (p)	HR=0,69; (p =0,03)		HR=0,66 (p=0,08)	
Supervivencia (mediana)	8,6 meses (IC 95% 5,8–10,7) [KRAS wt.): 11,6 m	6 meses (IC 95% 4,6–7,5) [KRAS wt.):5,6 m]	10,9 meses (IC 95% 5,6-16,3) RMST: 18, 1 meses (IC 95%;11,71-24,38)	8,5 meses (IC 95% 5,7-10,03) RMST: 11,1 meses (IC 95%; 8,07 -14,20)
HR (p)	(p = 0,03)		HR= 0,62 (0,40 – 0,97) p=0,036	

Leyenda: RMST: tiempo de supervivencia media restringida; wt. del inglés, tipo nativo, no mutado.

**PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS EN ESTADO AVANZADO, NO PROGRESORES A LA PRIMERA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA, COMO MANTENIMIENTO DE CAMBIO.**

Un estudio clínico comparativo de no inferioridad sustenta la eficacia del nimotuzumab comparada con docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>, por seis ciclos), como terapia de mantenimiento de cambio en pacientes con cáncer de pulmón avanzado de células no pequeñas, no progresores a la primera línea de quimioterapia. La mediana de supervivencia al año alcanzada para pacientes tratados con nimotuzumab es de 11,2 meses (IC 95%; 8,6-14,1), similar a la alcanzada con los que recibieron docetaxel de 8,6 meses (IC 95%; 5,9-11,3), y tasas de SG al año de 47,8% y 31,0% respectivamente, (IC 90% 0- 1,06).

**TRATAMIENTO DE PACIENTES CON NEUMONÍA POR COVID-19 GRAVE Y MODERADA.**

Dos estudios clínicos confirman la eficacia en pacientes con neumonía por COVID-19 grave y moderada en términos de tasas de recuperación a los 14 días y mortalidad.

Un estudio de Fase I/II, incluyó pacientes adultos con infección confirmada por SARS-CoV-2, mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), en estado grave, definido por saturación de oxígeno capilar periférica medida por pulsioximetría (SpO<sub>2</sub>) < 94%, o con necesidad de oxigenoterapia para mantener saturación de oxígeno en general (SO<sub>2</sub>) > 93%, o pacientes con una razón de presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)

<300 mm/Hg o frecuencia respiratoria > 30 inspiraciones/min., e infiltrado inflamatorio en más de 50 % de ambos campos pulmonares. Además, incluyó pacientes con neumonía moderada de alto riesgo de agravamiento, definido por fiebre, tos, polipnea, cambios radiológicos o de ecografía pulmonar, saturación de oxígeno  $\geq 90\%$ , con enfermedades crónicas agudizadas,  $\geq 65$  años, astenia marcada, polipnea con frecuencia respiratoria > 25 inspiraciones/min y cambio del estado mental.

La tasa de recuperación a los 14 días de la primera dosis del nimotuzumab, fue del 82,9 % para todos los pacientes tratados: 80,6 % en los graves y el 90% de los pacientes moderados. El 76,2% de los pacientes graves mejoró la razón  $PO_2/FiO_2$  al séptimo día del tratamiento con nimotuzumab, con reducción de los requerimientos de oxígeno.

Nimotuzumab redujo en el tiempo los marcadores de inflamación, que incluye IL-6, índice neutrófilo- linfocitos (NLR), proteína C reactiva. Nimotuzumab disminuyó significativamente la neumonía intersticial multifocal y previno o redujo las lesiones fibróticas en los pacientes. Se produjeron 8 muertes de los 41 pacientes tratados (19,5%) por complicaciones inherentes a la enfermedad.

El segundo estudio, de tipo observacional, incluyó 1536 pacientes tratados con nimotuzumab, clasificados con neumonía grave ve 1101 (71,6%) y con neumonía moderada 435 (28,3%). La tasa de recuperación a los 14 días, con al menos una dosis del medicamento fue del 79,4% para los pacientes graves y del 89,4% para los de neumonía moderada. Al egreso, esta tasa ascendió a 76,5 y 87,6% tanto para los graves como para los moderados.

La probabilidad de morir antes de los 14 días es significativamente menor en pacientes tratados con nimotuzumab comparada con pacientes no tratados: 0,20 vs 0,50 ( $p= 0.000$ ), según el análisis de cohortes retrospectivas de pacientes graves y críticos de COVID-19 tratados y no tratados con nimotuzumab. El riesgo de fallecimiento en los no tratados con nimotuzumab fue 2,7 veces superior a los tratados con nimotuzumab, que resulta en diferencias significativas ( $p= 0.000$ ).

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

Los estudios clínicos de evaluación de la farmacocinética en sujetos con diferentes tipos de cáncer son consistentes a demostrar que nimotuzumab diluido en solución salina (NaCl al 0,9%) para infusión intravenosa, durante 30 minutos, tiene una biodisponibilidad inmediata, del 100%.

En las dosis del nimotuzumab exploradas entre 50 mg y 1200 mg, el tiempo de vida media es aproximadamente de 2-3 días para las dosis de 50 y 100 mg; a dosis más altas, entre 200 y 400 mg es de 10-14 días. Con volúmenes del anticuerpo monoclonal más altos, el tiempo de vida media de distribución, eliminación y el volumen de distribución del estado estacionario aumenta. Al mismo tiempo, concentraciones crecientes causan una reducción de los valores de eliminación plasmática hasta un nivel de dosis de 200 mg, lo que se corresponde con una farmacocinética no-lineal. En los niveles de dosis explorados no se identifica la dosis máxima tolerable.

Población pediátrica. Debido a la gran variabilidad en el peso corporal y la altura de los sujetos en edades pediátricas, la dosis se estableció de acuerdo con el área de superficie corporal; además, se tuvo en cuenta una aproximación a la dosis terapéutica adoptada para adultos de 200 mg. La dosis de  $150 \text{ mg/m}^2$ , tanto en dosis únicas como múltiples, se evaluó después de los primeros 30 minutos de infusión intravenosa de nimotuzumab. La concentración máxima ( $C_{\text{max}}$ ) se alcanzó al final de la infusión o después de una o dos horas. La  $C_{\text{max}}$  aumentó después de dosis múltiples en comparación con la primera infusión, mientras que el tiempo de vida media terminal no cambió después de dosis múltiples. El aclaramiento y el volumen en estado estacionario disminuyeron después de dosis múltiples en comparación con una dosis única. Con la dosis de  $150 \text{ mg/m}^2$  para pacientes pediátricos, también se encontró una mejor respuesta clínica.

Para este tipo de medicamento, la definición de la dosis óptima biológica es la dosis mínima requerida para alcanzar la saturación de la eliminación/aclaramiento plasmático. A partir de

la dosis de 200 mg, se alcanza la cinética de orden 0. Así que, esta es una dosis biológicamente activa. Esto también permite comprender que el intervalo entre las aplicaciones del nimotuzumab no deberá exceder las dos semanas.

Biodistribución: Se identificaron como órganos diana principal el hígado, seguido del corazón, el bazo, los riñones y la vejiga urinaria. Nimotuzumab infiltra la barrera hematoencefálica y se une selectivamente a los tejidos cerebrales malignos (primarios y metastásicos).

### **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 CIMASHER® 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).

**Fecha de aprobación/revisión del texto: 2026/04/01**