

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	CIMABIOR®. (Anticuerpo monoclonal anti CD20).
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución para infusión IV.
<b>Fortaleza:</b>	10 mg/mL.
<b>Presentación:</b>	Estuche por 2 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 del producto terminado, ciudad, país:</b>	CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR, La Habana, Cuba. Planta EPOVAC, Planta 3.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	B-17-058-L01.
<b>Fecha de Inscripción:</b>	28 de abril de 2017.
<b>Composición:</b>	
Cada bulbo de 10 mL contiene:	
Anticuerpo monoclonal anti CD20	100,00 mg.
Cloruro de sodio	
Polisorbato 80	
Citrato de sodio dihidratado	
Agua para inyección	c.s.p.
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses.
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar de 2 - 8 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Linfoma no-Hodgkin CD20 positivo

- En pacientes con linfoma no-Hodgkin de bajo grado (folicular o linfocítico pequeño) que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia, CIMABIOR® está indicado como monoterapia.
- En pacientes con linfoma no-Hodgkin de bajo grado (folicular o linfocítico pequeño) que hayan respondido al tratamiento de inducción, CIMABIOR® está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento.
- En pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular estadios III-IV que no hayan sido tratados previamente, CIMABIOR® está indicado en combinación con quimioterapia.
- En pacientes con linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivas, CIMABIOR® está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona).

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes de la formulación. Infecciones graves y activas (ver los acápites "Precauciones" y "Advertencias especiales y precauciones de uso"). Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

**Precauciones:***Reacciones relacionadas con la perfusión*

La administración intravenosa de CIMABIOR® puede desarrollar reacciones adversas relacionadas con la perfusión por liberación de mediadores químicos o citocinas. Con el uso de este fármaco se han descrito pocas reacciones adversas graves relacionadas con la infusión pero ninguna tuvo un desenlace fatal. Habitualmente, se presentan durante las dos primeras horas de iniciada la primera infusión de CIMABIOR® y se caracterizan fundamentalmente por alguna de estas reacciones: fiebre, disnea, hipotensión arterial, hipertensión arterial, vómitos, broncoespasmo o síndrome de liberación de citocinas. *Ver efectos indeseables.*

Los pacientes que pueden correr un riesgo mayor de sufrir una reacción adversa grave relacionada con la infusión, serían aquellos pacientes con condiciones cardíacas o pulmonares preexistentes, así como los pacientes con gran masa tumoral. A estos pacientes se los debe mantener bajo una vigilancia muy estrecha durante el transcurso de la primera infusión. Además, se debe considerar una velocidad de infusión reducida en la primera infusión o fraccionar la dosis en dos días durante el primer ciclo y cualquier ciclo siguiente si el recuento leucocitario es aún  $> 25 \times 10^9/L$ .

Los síntomas de una reacción a la infusión suelen ser reversibles una vez suspendida la infusión y se recomienda tratarlos con antihistamínico y antipirético (difenhidramina y paracetamol o dipirona). El tratamiento complementario con broncodilatadores o solución salina intravenosa podría indicarse también. En la mayoría de los casos, la infusión puede reinstaurarse a la mitad de la velocidad anterior (reduciéndola, por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas se hayan resuelto por completo. Casi todos los pacientes con reacciones adversas relacionadas con la infusión, han terminado todo el tratamiento con CIMABIOR®. La administración nuevamente de CIMABIOR® tras la plena resolución de los signos y síntomas, no ha conllevado a una nueva aparición de reacciones graves relacionadas con la infusión.

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad (incluyendo las anafilácticas) o reacciones alérgicas de otro tipo tras la administración intravenosa de proteínas. Ante la eventualidad de una reacción alérgica a CIMABIOR®, debe disponerse de epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides para su uso inmediato.

*Trastornos cardiovasculares*

Dada la posibilidad de que ocurra hipotensión durante la infusión con CIMABIOR®, debe valorarse retirar la medicación antihipertensiva desde 12 horas antes de la infusión hasta el final de la misma. Con el uso de este fármaco, también se han descrito taquicardia, opresión o dolor precordial, insuficiencia cardíaca e infarto del miocardio. Por consiguiente, es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

*Trastornos pulmonares / respiratorios*

Los trastornos pulmonares o respiratorios han consistido en tos, escozor faríngeo, hipo, sibilantes, disnea, broncoespasmo o neumonitis. Por ello, si un paciente presenta trastornos pulmonares u otros síntomas graves asociados a la infusión, se le debe mantener bajo estrecha vigilancia hasta la total resolución de los síntomas. Dado que el riesgo es mayor en los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral de los pulmones, su tratamiento requiere especial

precaución. En caso de trastornos pulmonares graves, la infusión ha de retirarse inmediatamente y debe instaurarse un tratamiento agresivo de los síntomas.

#### *Infecciones*

Durante el tratamiento con CIMABIOR® pueden producirse infecciones (herpes zoster, neumonía, dermatitis micótica, hepatitis C, shock séptico); y aunque en muy baja frecuencia, alguna como neumonía, herpes zoster o shock séptico puede llegar a ser grave. Considerando el mecanismo de acción de CIMABIOR® y sabiendo que las células B desempeñan una función importante en el mantenimiento de la respuesta inmunitaria fisiológica, los pacientes pueden correr un riesgo más alto de infección tras el tratamiento con este fármaco. Por lo tanto, no debe iniciarse el tratamiento con CIMABIOR® en pacientes con infecciones graves activas, (ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas). El médico debe tener especial precaución cuando considere el uso de CIMABIOR® en pacientes con historial de infecciones crónicas o recurrentes o en unas condiciones subyacentes que puedan provocar una mayor predisposición a infecciones.

Entre los pacientes tratados con CIMABIOR® no ha ocurrido reactivación de la hepatitis B. Sin embargo, dado el riesgo de reactivación de infecciones, se debe llevar a cabo la detección del virus de la hepatitis B (VHB), al menos HBsAg y HBcAc, antes de iniciar el tratamiento con CIMABIOR®. En pacientes con serología positiva a hepatitis B, se debe consultar con un especialista en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento; y deben ser monitorizados y tratados siguiendo los estándares médicos para prevenir la reactivación de la hepatitis B. Los pacientes con hepatitis B o C activa no deben tratarse con CIMABIOR®.

#### *Vacunación*

No se han realizado estudios clínicos con CIMABIOR® en pacientes que hubieran recibido recientemente vacunas de virus vivos o que fueran vacunados después de recibir tratamiento con CIMABIOR®. No se recomienda la vacunación con virus vivos.

#### *Vigilancia del hemograma*

Se recomienda prudencia antes de aplicar el tratamiento con CIMABIOR® a pacientes con un recuento de neutrófilos  $< 1,5 \times 10^9/L$  y/o plaquetas  $< 75 \times 10^9/L$ . Cuando CIMABIOR® se administre en asociación con quimioterapia, deben realizarse periódicamente hemogramas de acuerdo con las prácticas médicas habituales. Aunque durante el tratamiento con CIMABIOR® en monoterapia no se ha observado efecto mielosupresor; en raras ocasiones han ocurrido reacciones adversas graves consistentes en leucopenia, neutropenia o trombocitopenia. Si bien no han ocurrido anemias graves, debe presentarse atención a este parámetro, pues ha sido muy frecuente la aparición de anemia en pacientes tratados con CIMABIOR®.

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

Como cualquier medicamento parenteral, CIMABIOR® debe inspeccionarse visualmente para detectar eventuales partículas en suspensión o decoloración. CIMABIOR® no contiene algún preservativo en la formulación, razón por la que debe ser usado para preparar la infusión inmediatamente después de abrir el vial. Una vez que CIMABIOR® es diluido en infusión salina al 0,9 %, se recomienda usar en las próximas 4 horas. Si se excede este límite de tiempo, la infusión debe ser desechada. CIMABIOR® no debe ser administrado de forma simultánea con otros productos en la misma infusión intravenosa. La administración de CIMABIOR® debe realizarse en una institución hospitalaria donde el paciente puede disponer de una adecuada vigilancia de los síntomas o signos clínicos.

#### **Efectos indeseables:**

Al igual que todos los medicamentos, CIMABIOR® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayor parte son de intensidad leve a moderada, pero algunos de estos pueden ser graves y requerir tratamiento para contrarrestarlos. En ningún caso estas reacciones adversas (efectos indeseables relacionados a la administración de CIMABIOR®) han sido mortales.

El perfil de seguridad de CIMABIOR® en linfoma no-Hodgkin se basa en los datos de pacientes de estudios clínicos. Estos pacientes fueron tratados con CIMABIOR® en monoterapia (como tratamiento de inducción o mantenimiento) o en combinación con quimioterapia. En las Tablas 1 y 2 se resumen las frecuencias de reacciones adversas (RA) notificadas en los estudios clínicos. Las RA se categorizaron de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los estudios clínicos. Las RA están enumeradas dentro de cada grupo según la frecuencia de aparición, definiéndose como muy frecuente ( $\geq 10\%$ ), frecuente ( $\geq 1\%$  a  $< 10\%$ ) o poco frecuente ( $< 1\%$ ).

**Tabla 1.** Resumen de las RA notificadas en pacientes (n = 65) con linfoma no-Hodgkin que recibieron CIMABIOR® en monoterapia (inducción o mantenimiento) en estudios clínicos

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes ( $\geq 1\%$ a $< 10\%$ )	Poco frecuentes ( $< 1\%$ )
Enfermedades vasculares	Hipertensión arterial, hipotensión arterial, rubor	Cianosis distal
Enfermedades de la sangre y el sistema linfático	Anemia, eosinofilia, linfangitis en miembros inferiores	-
Investigaciones	Trombocitopenia, neutropenia, aumento de creatinina	Linfopenia, pérdida de peso
Enfermedades generales y del sitio de administración	Fiebre, escalofríos	Astenia, frialdad en el cuerpo
Enfermedades respiratorias, torácicas y mediastinales	Disnea, tos, broncoespasmo	Hipo, escozor faríngeo, sibilantes
Enfermedades del sistema nervioso	Temblor	Acroparestesias, cefalea, gradiente distal, somnolencia
Infecciones e infestaciones	Herpes zoster	Neumonía, dermatitis micótica, hepatitis C
Enfermedades del metabolismo y la nutrición	Hiperuricemia, aumento de LDH	Hiperglicemia, anorexia
Enfermedades gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Diarrea, sequedad bucal
Enfermedades subcutáneas y de la piel	Prurito, sudoración	Rash cutáneo, herida en miembro derecho, lesiones eritematosas, urticaria
Enfermedades cardíacas	Taquicardia, dolor precordial	Insuficiencia cardíaca
Enfermedades psiquiátricas	Insomnio	-
Enfermedades musculoesqueléticas y del sistema conectivo	-	Dolor óseo
Enfermedades del sistema inmune	-	Síndrome de liberación de citocinas
Trastornos renal y urinario	-	Cólico nefrítico
Enfermedades de los ojos	-	Uveítis viral intrahospitalaria

*CIMABIOR® en asociación con quimioterapia en pacientes con LNH*

**Tabla 2.** Resumen de las RA notificadas en pacientes (n = 100) con linfoma no-Hodgkin que recibieron CIMABIOR® asociado a quimioterapia en estudios clínicos

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes (≥ 1 % a < 10 %)	Poco frecuentes (< 1 %)
Enfermedades vasculares	Hipotensión arterial	Hipertensión arterial, rubor
Enfermedades de la sangre y el sistema linfático	Anemia, eosinofilia	Hipocelularidad de médula ósea
Investigaciones	Neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, Pérdida de peso	Aumento de creatinina, aumento de TGO, aumento de TGP, leucocitosis
Enfermedades generales y del sitio de administración	Fiebre, escalofríos, astenia	Opresión torácica, síntomas de tipo gripal, reacción en el sitio de infusión
Enfermedades respiratorias, torácicas y mediastinales	Disnea	Tos, neumonitis
Enfermedades del sistema nervioso	Temblor	-
Infecciones e infestaciones	-	Herpes zoster, micosis cutánea, neumonía, bronconeumonía, bronquitis aguda, infección del tracto urinario, shock séptico
Enfermedades del metabolismo y la nutrición	-	Hiperuricemia, aumento de LDH, anorexia
Enfermedades gastrointestinales	-	Náuseas, diarrea
Enfermedades subcutáneas y de la piel	-	-
Enfermedades cardíacas	-	Taquicardia, infarto del miocardio, opresión precordial
Enfermedades psiquiátricas	-	Ansiedad
Enfermedades musculoesqueléticas y del sistema conectivo	-	Dolor óseo, artralgia, mialgia
Enfermedades del sistema inmune	-	Angioedema
Trastornos del oído y del laberinto	-	Pérdida de equilibrio

El perfil de seguridad de CIMABIOR® en asociación con diferentes quimioterapias (por ejemplo: CHOP, COP, DHAP, ESHAP, ACVBP o fludarabina) es comparable al descrito para la asociación de CIMABIOR® y CHOP.

De forma general, como se muestra en la tabla 3, durante la administración de CIMABIOR® en monoterapia o en asociación con quimioterapia, han ocurrido pocas reacciones adversas graves relacionadas con este fármaco. En los estudios clínicos con CIMABIOR® no se notificó una alta incidencia en las infecciones. Sin embargo, CIMABIOR® induce la depleción de células B, por lo que en los pacientes tratados con CIMABIOR® pudieran aparecer infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones.

**Tabla 3.** Resumen de las reacciones adversas graves notificadas en pacientes con LNH tratados con CIMABIOR® en monoterapia o en asociación con quimioterapia

Reacciones adversas graves	# de RA graves en Monoterapia	# de RA graves en asociación con quimioterapia
Disnea	2	-
Herpes zoster	1	-
Uveítis viral intrahospitalaria	1	-
Hipotensión arterial	1	-
Broncoespasmo	1	-
Gradiente distal	1	-
Síndrome de liberación de citocinas	1	-
Neumonía	1	1
Fiebre	-	1
Infarto del miocardio	-	1
Neumonitis	-	1
Shock séptico	-	1
Leucopenia	-	1
Neutropenia	-	1
Trombocitopenia	-	1

### Posología y modo de administración:

#### *Instrucciones generales:*

CIMABIOR® debe administrarse en infusión intravenosa, por una vía específica, en régimen hospitalario, bajo la estrecha supervisión de un médico con experiencia y con un equipamiento completo de reanimación disponible. La solución lista para infusión, no debe administrarse en infusión rápida o en bolo intravenoso.

Como premedicación, antes de cada infusión, debe administrarse siempre un analgésico / antipirético (por ejemplo: paracetamol, dipirona) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina). También debe considerarse la premedicación con glucocorticoides, particularmente si CIMABIOR® no se administra con quimioterapia que contenga esteroides.

En caso de reacción severa, debe interrumpirse la infusión, manteniendo con NaCl 0,9 % la vía venosa, administrar un antihistamínico y eventualmente esteroide. La infusión se puede recomenzar cuando desaparezcan todos los síntomas y a la mitad de la velocidad precedente.

#### Dosis habitual

##### 1. Monoterapia

a) Tratamiento de inducción, en pacientes adultos con linfoma folicular o linfocítico pequeño quimiorresistente o en recaída tras quimioterapia. La posología recomendada de CIMABIOR® es de 375

mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrada en forma de perfusión intravenosa, una vez por semana durante cuatro semanas.

b) Tratamiento de mantenimiento, en pacientes con linfoma folicular o linfocítico pequeño quimiorresistente o en recaída, que respondieron a un tratamiento previo con CIMABIOR®. La posología recomendada es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrada en forma de perfusión intravenosa una vez cada 2 meses durante 8 meses (empezando 2 meses después de la última dosis de la terapia de inducción), hasta progresión de la enfermedad o hasta un período máximo de dos años.

## 2. Terapia asociada con quimioterapia

Para la terapia combinada con quimioterapia, CIMABIOR® debe ser administrado el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, después de la administración intravenosa del componente glucocorticoide de la quimioterapia, si procede:

a) Tratamiento de inducción en pacientes con linfoma folicular o linfocítico pequeño quimiorresistente o en recaída que no han sido previamente tratados. La posología recomendada de CIMABIOR® asociado a quimioterapia es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por ciclo, hasta 8 ciclos.

b) En pacientes con linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes, CIMABIOR® debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada de CIMABIOR® es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante 6 a 8 ciclos, tras la perfusión intravenosa del componente glucocorticoide de CHOP.

### Ajustes posológicos durante el tratamiento

En el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin, no están recomendadas las reducciones de dosis de CIMABIOR®. Cuando CIMABIOR® se administre en combinación con quimioterapia, si fuera necesario, se deben aplicar las reducciones de dosis estándar a la quimioterapia.

### Primera perfusión de cada ciclo

Por el peligro de lisis tumoral se recomienda pre-hidratación con 500 mL de NaCl 0,9 % o Dextrosa 5 %.

La velocidad inicial recomendada para la infusión intravenosa es de 50 mg/h. En ausencia de reacciones de hipersensibilidad o alérgicas se puede aumentar la velocidad de infusión después de los primeros 30 minutos, en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h. Por ejemplo:

0 - ½ hora: 50 mg/hora	2 - 2½ horas: 250 mg/hora
½ - 1 hora: 100 mg/hora	2½ - 3 horas: 300 mg/hora
1 - 1½ hora: 150 mg/hora	3 - 3½ horas: 350 mg/hora
1½ - 2 horas: 200 mg/hora	3½ - fin de inf.: 400 mg/hora

### Segunda perfusión de cada ciclo

CIMABIOR® se puede perfundir con una velocidad inicial de 100 mg/h y aumentar en incrementos de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 700 mg/h.

Si la primera infusión se toleró bien, pudiera acortarse el tiempo de administración y se puede administrar 20 % de la dosis de CIMABIOR® en los primeros 30 minutos y el 80 % restante de la dosis en los siguientes 60 minutos (90 minutos totales).

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

La interacción de CIMABIOR® con otras drogas no se ha estudiado. Sin embargo, en los estudios clínicos los medicamentos concomitantes de mayor frecuencia de uso han sido: enalapril, benadrilina,

ciclofosfamida, alopurinol, dexametasona, dipirona, prednisona, furosemida y espironolactona. Dado que la frecuencia de uso de cada medicamento es pequeña, no se considera útil la evaluación de su asociación con el medicamento de estudio respecto a la respuesta.

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

No existen datos sobre el uso de CIMABIOR® en mujeres embarazadas, pero se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria. Por consiguiente, de forma preventiva, no se recomienda el uso de CIMABIOR® en una mujer embarazada a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial. Se desconoce si CIMABIOR® se excreta en la leche materna. Sin embargo, teniendo en cuenta que la IgG materna se excreta en la leche, las mujeres no deben dar el pecho a sus hijos durante el tratamiento con CIMABIOR® ni durante los 12 meses siguientes. No hay datos disponibles relativos a los efectos de CIMABIOR® en la fertilidad; por lo que durante y hasta 12 meses después del tratamiento con CIMABIOR® las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces, debido al largo tiempo de permanencia de CIMABIOR® en el organismo en pacientes con depleción de células B.

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

Se desconocen los efectos del CIMABIOR® sobre la conducción de vehículos o maquinarias.

#### **Sobredosis:**

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

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L01XC02.

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, rituximab.

CIMABIOR® es un anticuerpo monoclonal quimérico que reconoce específicamente al antígeno CD20, una fosfoproteína transmembrana no-glucosilada expresada en los linfocitos pre-B y B maduros. El antígeno CD20 se expresa tanto en células B normales como en tumorales (por ejemplo: en más del 95 % de todos los linfomas no-Hodgkin de células B). Sin embargo, no se expresa en células madre hematopoyéticas, células plasmáticas normales ni en otros tejidos normales. Este antígeno no se internaliza tras la unión del anticuerpo ni se elimina de la superficie celular. El antígeno CD20 no circula en plasma como antígeno libre, y por esta razón, no compete por la unión con los anticuerpos.

CIMABIOR® contiene las regiones constantes de inmunoglobulinas humanas (sub-clase IgG1) y las regiones variables correspondientes al AcM anti-CD20 e induce citotoxicidad dependiente del complemento y citotoxicidad mediada por anticuerpos. Adicionalmente, este anticuerpo depleta linfocitos B CD20 positivos.

Tras completarse la administración de la primera dosis de CIMABIOR®, los recuentos de células B periféricas disminuyeron significativamente. Durante la fase de inducción (dosis subsiguientes de CIMABIOR®) se mantiene el efecto de reducción alcanzando el rango de valores normales para linfocitos B ( $0,1 - 0,5 \times 10^9/L$ ).

#### **Propiedades farmacocinéticas:**

Del análisis de farmacocinética en pacientes con LNH que recibieron múltiples infusiones de CIMABIOR® en monoterapia, el valor medio de concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) es de 402,73  $\mu g/mL$ , aunque se observó un aumento de la  $C_{m\acute{a}x}$  media de 315,7 a 546  $\mu g/mL$  de la primera a la cuarta infusión.



El valor global medio de tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ ) es de 81,28 h (3,38 días), con valores de 2,65 y 4,59 días para la primera y cuarta infusión, respectivamente. El valor medio de aclaramiento plasmático global es de 13,15 mL/h con valores medios de 21,46 y 7,13 mL/h para la primera y cuarta infusión, respectivamente. El área bajo la curva en tiempo real alcanzó una media geométrica de 36501  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  y para el volumen aparente de distribución en el estado estacionario se alcanzó una media geométrica de 1907,85 mL.

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Los productos de uso parenteral, antes de su aplicación, deben ser inspeccionados visualmente para distinguir la presencia de materias articuladas o cambio de coloración, en cuyo caso la solución no debe ser utilizada.

#### Modo de preparación

1. Verifique que los viales 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 vial que contiene CIMABIOR® y limpie la parte superior con un desinfectante.
4. Inserte la aguja en el tapón de goma y extraiga el contenido del vial según la dosis que debe administrarse al paciente.
5. Extraiga la cantidad necesaria de CIMABIOR® en condiciones asépticas y diluya la dosis prescrita en una bolsa de infusión con NaCl 0,9 % (solución salina acuosa al 0,9 %, estéril y apirógena), a razón de 1 mg de CIMABIOR® / 1 mL de solución salina. Ejemplo: Si un paciente debe recibir 600 mg de CIMABIOR®, debe diluir 6 viales del producto en un volumen total de 600 mL de solución salina (600 mg / 600 mL).
6. Para mezclar la solución, inviértase lentamente la bolsa con objeto de evitar la formación de espuma.
7. Administrar por vía intravenosa la solución salina con CIMABIOR®, según se describe (ver modo de administración).

**Fecha de aprobación / revisión del texto: 2018-07-16.**