

## **CIMAher, (nimotuzumab) Anticuerpo Monoclonal humanizado anti receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico.**

### **Descripción:**

El CIMAher es un anticuerpo humanizado que reconoce al Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico con alta afinidad. Se obtuvo por la inserción de las regiones hipervariables o determinantes de la complementariedad del anticuerpo murino *ior egf/r3* en marcos de inmunoglobulina humana, presentando además las regiones constantes de las cadenas ligeras (REI) y pesadas (Eu) de origen humano. Pertenece a la subclase IgG 1, y tiene un peso molecular de 150 KD.

El CIMAher se produce mediante cultivo de células superiores de mamíferos no secretoras (NSO).

### **Forma Farmacéutica:**

El CIMAher se encuentra formulado como una solución estéril, transparente, en un volumen de 10 mL de tampón salino.

Cada bulbo contiene 50 mg del CIMAher, 4.5 mg de fosfato de sodio monobásico, 18.0 mg de fosfato de sodio dibásico, 86.0 mg de cloruro de Sodio, 2.0 mg de polisorbato 80 y agua para inyección en cantidad suficiente para completar 10 ml.

### **Propiedades Farmacológicas**

El CIMAher es un anticuerpo humanizado que reconoce al Receptor del factor de Crecimiento Epidérmico (EGF-R) con alta afinidad.

Se obtuvo por la inserción de las regiones hipervariables o determinantes de la complementación del anticuerpo murino *ior egf/r3* en marcos de inmunoglobulina humana, presentando además las regiones constantes de las cadenas ligeras (REI) y pesadas (Bu) de origen humano. Pertenece a la subclase IgG 1 y tiene un peso molecular de 150 KD.

El CIMAher se produce mediante cultivo de células superiores de mamíferos no secretoras (NSO).

EL EGF-R es una glicoproteína de membrana de 170Kd. Su dominio intracelular está asociado a actividad proteína quinasa tirosina 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.

El CIMAher bloquea la unión del ligando al EGF-R y por tanto inhibe el crecimiento de células tumorales de origen epitelial *in Vitro* e *in vivo* y posee efecto anti-angiogénico, anti-proliferativo y pro-apoptótico en aquellos tumores que sobre expresan el EGF-R

### **Acciones Farmacológicas**

#### **Pacientes con tumores de cabeza y cuello en estadios avanzados:**

En pacientes portadores de lesiones tumorales en etapas III y IV el tratamiento oncoespecífico consiste en la radioterapia y/o quimiorradioterapia. El porcentaje de respuesta objetiva (remisiones completas y parciales) a la terapia radiante y/o quimiorradioterapia es del 30-40 % y 50-60% respectivamente. El uso del CIMAher concomitante con la radioterapia y/o quimiorradioterapia incrementa el porcentaje de respuesta objetiva al 70 – 80 %. , la media y la mediana de supervivencia de los pacientes tratados con el CIMAher correspondió a 24.19 y 15 meses en comparación de los sujetos tratados con el placebo

que tuvieron una media y una mediana de supervivencia equivalente a 14.12 y 9.27 meses respectivamente ( $p = 0.024$ )

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

En los pacientes pediátricos portadores de astrocitomas de alto grado de malignidad recurrentes y/o refractarios al tratamiento de cirugía, irradiación y la terapia con citostáticos no existe en el estándar oncológico actual otra alternativa terapéutica. El CIMAher como monoterapia logró un 37.8% de respuesta objetiva antitumoral en el grupo de pacientes pediátricos tratados. La mediana de supervivencia fue de 8.9 meses para los pacientes que evidenciaron respuesta antitumoral en comparación con 3.3 meses para los niños no respondedores ( $p \leq 0.05$ ).

#### **Pacientes adultos con glioblastomas multiformes:**

En los pacientes portadores de glioblastomas multiformes tratados con CIMAher concomitante con la radioterapia la mediana de supervivencia alcanzada fue de 16.30 meses respectivamente en comparación con la mediana de supervivencia esperada con la terapia radiante sola que corresponde a 12 meses.

Con el CIMAher no se constataron reacciones adversas muy severas.

### **Indicaciones:**

#### **Pacientes con tumores de cabeza y cuello en estadios avanzados:**

El CIMAher concomitante con radioterapia y/o quimiorradioterapia está indicado en pacientes portadores de tumores epiteliales de cabeza y cuello en etapas avanzadas.

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

El CIMAher como monoterapia está indicado en pacientes pediátricos portadores de astrocitomas de alto grado de malignidad recurrentes y/o refractarios al tratamiento de cirugía, la irradiación y la terapia con citostáticos

#### **Pacientes adultos con glioblastomas multiformes:**

El CIMAher concomitante con la radioterapia está indicado en pacientes adultos portadores de glioblastomas multiformes.

### **Contraindicaciones:**

Pacientes que presenten antecedentes de hipersensibilidad a este u otro producto derivado de células superiores u otro componente de la fórmula de este producto.

### **Precauciones:**

El CIMAher debe ser administrado con precaución en pacientes que hayan recibido tratamiento previo con anticuerpos murinos. El CIMAher debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades crónicas en fase de descompensación, por ejemplo: cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o hipertensión arterial.

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

Se desconoce la inocuidad del CIMAher en el embarazo. Los estudios en animales indican que en los embriones, la falta de EGF-R puede producir inmadurez del epitelio y la muerte postnatal. No se recomienda el uso del CIMAher durante el embarazo y como se desconoce si el CIMAher se secreta por la leche materna, tampoco se recomienda su uso en la lactancia.

## Reacciones adversas

Las principales reacciones adversas que pudieran presentarse tras la administración del CIMAhher consisten en reacciones leves o moderados del tipo de temblores, escalofríos, náuseas, cefalea, vómitos, anemia, hipotensión o hipertensión arterial.

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, aumento de creatinina, leucopenia, hematuria, dolor torácico y cianosis peribucal.

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

## Interacciones e incompatibilidades

La interacción del CIMAhher con otras drogas citostáticas se encuentran en fase de evaluación. Se ha demostrado sinergismo o potenciación de la actividad antitumoral cuando se usan otros inhibidores del EGFR en combinación con quimioterapia.

### Posología:

#### - Tumores avanzados de cabeza y cuello:

La dosis recomendada del CIMAhher es de 200 ó 400 mg, administrado 1 vez a la semana durante 6 semanas concomitante con la radioterapia y/o quimioradioterapia. Posteriormente se administrará una dosis de 200 mg ó 400 mg cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el paciente presente progresión de la enfermedad.

#### - Astrocitomas recurrentes pediátricos de alto grado de malignidad:

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

#### - Glioblastomas Multiformes en adultos:

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

En todas las indicaciones clínicas el CIMAhher será administrado por vía endovenosa en 250 ml de solución salina en infusión rápida (30 minutos).

## Duración de la terapia

El tratamiento con el CIMAhher tendrá dos etapas en todas las indicaciones clínicas: Una etapa de inducción y otra de mantenimiento:

La etapa de inducción se realizará 1 vez por semana hasta completar la administración de 6 dosis ya sea concomitante con la radioterapia y/o la radioquimioterapia. Se discontinuará temporalmente la terapia con el CIMAhher cuando se interrumpa la radioterapia y/o la quimio-radioterapia. Al continuar la terapia radiante y/o quimioradioterapia, se continuará la administración del CIMAhher.

La etapa de mantenimiento se realizará cada 15 días hasta que el estado general del paciente lo permita.

La dosis recomendada de CIMAhher es de 200 mg, administrado 1 vez a la semana durante 6 semanas. Durante este tiempo el paciente deberá recibir la terapia radiante y/o la quimioterapia

convencional. El CIMAhher será administrado por vía endovenosa en 250mL de solución salina en infusión rápida (30 minutos).

## Sobredosis:

No se conocen los efectos de la sobredosificación del CIMAhher.

## Instrucciones para el uso:

### Modo de preparación:

1. Verifique que los bulbos estén dentro del periodo 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 slip off del bulbo que contiene el CIMAhher 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 250mL de solución de cloruro de sodio al 0.9%
6. Administrar por vía endovenosa (vena antecubital) la solución salina en inyección rápida (30 minutos)

### Condiciones de almacenamiento:

Almacenar el CIMAhher entre 2 - 8 °C. No congelar ni agitar.

### Presentación:

Cada estuche contiene 4 bulbos 10R que contienen 50 mg de CIMAhher, en una concentración de 5 mg/mL, en un volumen total de 10 mL.

**CIMAB S.A.**, Calle 206, No. 1926, esq. 21,  
ATABEY, PLAYA, Ciudad de La Habana, Cuba.  
P.O. Box 16040, Ciudad de La Habana 11600,  
Cuba.  
Phones: 53-7-2715057, 2716275, 2725162 and  
2725163.  
Fax: 53-7-2733509 and 2720644  
Email [cimab@cim.sld.cu](mailto:cimab@cim.sld.cu)

