



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **5895**

BUENOS AIRES, **02 JUN. 2017**

VISTO el Expediente Nº 1-47-4120/16-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CAIF COMPAÑÍA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACÉUTICAS S.A., solicita la autorización de nuevos rótulos, prospectos, información para el paciente y nueva indicación, para la especialidad medicinal denominada CIMAHER/NIMOTUZUMAB, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizado por el certificado Nº 52.991.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgados en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición 6077/97.

Que de fojas 754-755 y 758-759 obra los Informes Técnicos de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y

Handwritten signature and initials.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **5895**

de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, respectivamente.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. - Autorízase a la firma CAIF COMPAÑÍA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACÉUTICAS S.A., los nuevos rótulos, prospectos, información para el paciente y nueva indicación, presentados para la especialidad medicinal denominada CIMAHER/NIMOTUZUMAB, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizada por el Certificado N° 52.991.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones, el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.991 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición, conjuntamente con los rótulos, prospecto, información para el paciente y Anexo;



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

5895

gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido,
archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-47-4120/16-3

DISPOSICIÓN Nº
mjrl

5895

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición **5°895** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 52.991 y de acuerdo a lo solicitado por la firma CAIF COMPAÑÍA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACÉUTICAS S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: CIMAHER/NIMOTUZUMAB

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2861/2006

Tramitado por expediente N° 1-47-15457/02-7

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO	DATO AUTORIZADO
RÓTULOS, PROSPECTOS E INFORMACION PARA EL PACIENTE	HASTA LA FECHA Anexo de Disposición N° 3939/2015	Rótulos: fojas 719; 730 y 742, se desglosa foja 719. Prospectos: fojas 720 a 725; 731 a 737; 743 a 749, se desglosan fojas 720 a 725. Información para el



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

		paciente: fojas 726 a 729; 738 a 741 y 750 a 753, se desglosan fojas 726 a 729.
NUEVA INDICACIÓN	Anexo de Disposición Nº 3939/2015	"cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico".

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma CAIF COMPAÑÍA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACÉUTICAS S.A., titular del Certificado de Autorización Nº 52.991 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de...**02 JUN. 2017**.....

Expediente Nº 1-47-4120-16-3

DISPOSICION Nº

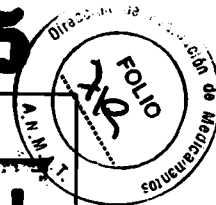
5895

[Handwritten marks]

Dr. ROBERTO LEBE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

5895

02 JUN. 2017



COMPAÑÍA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACÉUTICAS S.A.

Laboratorio CAIF S.A.
CIMAher, Solución Inyectable
Proyecto de Rotulo

ORIGINAL

PROYECTO DE ROTULO

CIMAher
Nimotuzumab
Solución inyectable

Industria Cubana

Venta bajo receta archivada

Fórmula

Cada frasco ampolla de 10 ml de CIMAher® contiene:
nimotuzumab 50,00 mg; fosfato de sodio dibásico; fosfato de sodio monobásico; cloruro de sodio;
polisorbato 80; agua para inyección c.s.p.

Posología

Ver Prospecto interno.

Conservación

Almacenar entre 2 °C - 8 °C. Proteger de la luz. No congelar ni agitar.

Presentación

Cada estuche contiene 4 frasco ampolla que contienen 50 mg de CIMAher® en una concentración de 5 mg/ml, en un volumen total de 10 ml.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.991.

Elaborado por el Centro de Inmunología Molecular (CIM), calle 216, esq. 15, Atabey, Municipio de Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.

Importado por CAIF - Compañía Argentina de Investigaciones Farmacéuticas S.A.

Director Técnico: Veronica Grimoldi, Farmacéutico.

Fecha de última revisión

Fecha de vencimiento: .../.../...

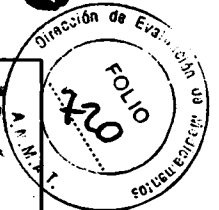
Lote N°:

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
ApoDERADA
DNI, 28.378925

CAIF S.A.
Dra. Verónica Ibarra
Gerente Técnica
MOL 16.837

9

5895



Laboratorio CAIF S.A.
CIMAher, Solución Inyectable
Proyecto de Prospecto



ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO

CIMAher[®]
Nimotuzumab
Solución inyectable

Industria Cubana

Venta bajo receta archivada

Fórmula:

Cada frasco ampolla de 10 ml de CIMAher[®] contiene:
nimotuzumab 50,00 mg; fosfato de sodio dibásico; fosfato de sodio monobásico; cloruro de sodio; polisorbato 80; agua para inyección c.s.p.

Acción terapéutica

antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

Indicaciones:

CIMAher está indicado en las siguientes patologías con el correspondiente esquema de inducción y mantenimiento (ver posología y forma de administración)

Cáncer de cabeza y cuello en estadios avanzados: CIMAher[®] está indicado para el tratamiento de pacientes con tumores epiteliales de cabeza y cuello en estadio avanzado en combinación con radioterapia y/o quimioterapia.

Cáncer de esófago, no operable:

CIMAher[®] está indicado para el tratamiento de pacientes portadores de tumores malignos de esófago de origen epitelial no operables en combinación con radioquimioterapia.

Tumores gliales de alto grado de malignidad:

CIMAher[®] está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico, en combinación con radioterapia.

CIMAher[®] está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos con tumores gliales de alto grado de malignidad (glioma difuso del tallo cerebral) de nuevo diagnóstico en combinación con radioterapia o radioquimioterapia.

CIMAher[®] está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos con tumores gliales recurrentes o refractarios.

CIMAher[®] está indicado en la siguiente patología en esquema semanal (ver posología y forma de administración):

Cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico

CIMAher[®] está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico en combinación con quimioterapia.

CIMAher[®] tiene en ejecución un plan farmacovigilancia activa.

Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Bolay
Apoderada
DNI 29378925

CAIF S.A.
Dra. Verónica Ibarra
Co-Directora Técnica
N.N. 14.837

5895


CAIF ORIGINAL
COMPAÑIA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACEUTICAS S.A.

Laboratorio CAIF S.A.
CIMAher, Solución Inyectable
Proyecto de Prospecto

Características farmacológicas/propiedades Propiedades farmacodinámicas:

El *CIMAher®* es un anticuerpo humanizado que reconoce al receptor del Factor de Crecimiento epidérmico (EGF-R) con alta afinidad.

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 Receptor del EGF, también conocido como erbB1 o HER1, es una proteína ubicuamente expresada de 170-kd de PM. Específicamente es una glicoproteína de transmembrana, que atraviesa toda la membrana con dominios extracelular, intramembrana e intracelular. La unión de ligandos específicos a ella activa una cascada de eventos que involucran la dimerización y subsecuente activación de la actividad de tirosina-cinasa. Los residuos de tirosina fosforilados sirven como sitios de anclaje para una plétora de intermediarios que regulan un gran número de actividades celulares, entre ellas proliferación celular, diferenciación, migración y adhesión celular, protección de apoptosis y transformación maligna. Los principales ligandos del EGFR son el propio EGF, y el TGF-alfa. Ambos conocidos factores promotores del crecimiento neoplásico. El EGFR pertenece a una familia más amplia que incluye el HER1, HER2-neu, HER3, y HER4; por ejemplo el HER2, o erbB2 es uno de los factores pronósticos más importantes en cáncer de mama y anticuerpos monoclonales contra él han sido aprobados para tratamiento en enfermedad avanzada. El EGFR está sobreexpresado en una variedad de tumores entre ellos: Cánceres epiteliales de tipo escamo celular como por ejemplo cáncer de pulmón, cabeza y cuello; esófago; melanoma; mama. *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, inhibiendo el crecimiento de células tumorales de origen epitelial in vitro e in vivo.

Farmacocinética:

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 media de eliminación se incrementó linealmente con la dosis hasta la dosis de 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.

Acción farmacológica: experiencia en estudios clínicos:

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 o quimioradioterapia. El porcentaje 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 porcentaje de respuesta objetiva a valores entre 70 (radioterapia y nimotuzumab) y 100%.

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI-29378925

CAIF S.A.
Dra. Verónica Ibarra
Co-Directora Técnica
M.N. 12.832

5895


CAIF ORIGINAL
COMPAÑIA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACÉUTICAS S.A.

Laboratorio CAIF S.A.
CIMAher, Solución Inyectable
Proyecto de Prospecto

(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 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 en 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 pediátricos con astrocitomas de alto grado de malignidad recurrentes y/o refractarios:

En pacientes portadores de tumores cerebrales recurrentes, refractarios a la cirugía, la irradiación y la 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/m² 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 radioquimioterapia:

En pacientes pediátricos con glioma difuso de tallo cerebral de nuevo diagnóstico, se evaluó la combinación de nimotuzumab con radioterapia y vinorelbina (20 mg/m²). 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 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 Astrocitoma anaplásico de 28,26 meses.

La tasa de supervivencia 24 meses fue de 21,6 % y 57,1 %.

Pacientes con adenocarcinoma localmente avanzados o metastásicos 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 gemcitabine. La mediana de supervivencia global aumentó de 6,0 meses en el brazo de control (gemcitabine más placebo) a 8,6 meses en el brazo experimental (nimotuzumab más gemcitabine). La tasa de supervivencia al año también fue mayor para los pacientes que recibieron nimotuzumab y gemcitabine en comparación con el grupo control (34,4% vs 19,2%).

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Selby
Apoderada
DNI 29378925

CAIF S.A.
Dra. Verónica Ibarra
Co-Directora Técnica
N.N. 16.837

5895



CAIF

COMPAÑIA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACEUTICAS S.A.

ORIGINAL

Laboratorio CAIF S.A.
CIMAher, Solución Inyectable
Proyecto de Prospecto

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 gemcitabine/placebo a 11,6 meses en el grupo tratado con nimotuzumab y gemcitabine.

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 gemcitabine y placebo (3,23 meses).

Posología y modo de administración:

Cáncer de cabeza y cuello en estadíos avanzados:

La dosis recomendada de CIMAher es de 200 ó 400 mg, administrado 1 vez a la semana durante 6 semanas concomitante con la radioterapia y/o quimiorradioterapia. Posteriormente se administrará una dosis de 200 mg ó 400 mg cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita.

Cáncer de esófago, no operable:

La dosis recomendada de CIMAher en pacientes con cáncer de esófago epitelial no operable es de 200 mg, administrado 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.

Tumores gliales de alto grado de malignidad:

La dosis sugerida de CIMAher® para el tratamiento de pacientes adultos con glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico es de 200mg 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.

La dosis sugerida de CIMAher® para el tratamiento de pacientes pediátricos con tumores gliales de alto grado de malignidad, (glioma difuso del tallo cerebral) de nuevo diagnóstico es de 150mg/m², administrado 1 vez a la semana durante 6 semanas en combinación con radioterapia o radioquimioterapia. Posteriormente se administrará una dosis de 150mg/m² cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita

La dosis recomendada de CIMAher® para el tratamiento de pacientes pediátricos con tumores gliales recurrentes o refractarios es de 150mg/m² administrado 1 vez a la semana durante 6 semanas en monoterapia. Posteriormente se administrará una dosis de 150mg/m² cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita

Adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico:

La dosis de CIMAher® sugerida en pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico es de 400 mg, administrado 1 vez por semana, en combinación con quimioterapia hasta enfermedad progresiva o toxicidad inaceptable.

En todas las indicaciones clínicas el CIMAher® será administrado por vía intravenosa 50 mg diluido en 250 ml de solución salina en infusión rápida (30 minutos).

Modo de preparación

1. No agite el contenido del frasco ampolla. Una agitación vigorosa puede desnaturalizar la proteína y afectar su actividad biológica.
2. Verifique que las ampollas a administrar 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.

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 79378925

CAIF S.A.
Dra. Verónica Barra
Co-Directora Técnica
M.N. 70.867

COMPAÑIA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACEUTICAS S.A.

Laboratorio CAIF S.A.
CIMAher, Solución Inyectable
Proyecto de Prospecto

ORIGINAL

3. Todo producto parenteral debe ser examinado visualmente previamente a su utilización, para identificar si no existe ningún producto particulado y si se conserva incoloro previo a su administración. Siempre que el contenedor o la solución a observar lo permitan; si se observa material particulado o coloración el producto no debe ser usado.

4. Utilizando técnicas asépticas, proceda a colocar una aguja estéril en una jeringa estéril. Elimine la cubierta flip off del frasco ampolla que contiene el CIMAher® y limpie la parte superior con un desinfectante. Inserte la aguja en el frasco ampolla y extraiga el contenido del frasco.

5. En todas las indicaciones CIMAher®, a la dosis seleccionada, debe ser diluido en 250 mL de solución parenteral isotónica de cloruro de sodio.

. Como ejemplo: si la dosis indicada es de 200 mg se toman 4 frascos ampolla de 50 mg (volumen 10 ml) cada uno y se adicionan a 250 ml de solución parenteral de cloruro de sodio al 0,9%, en éste caso el volumen total a administrar será de 290 ml aproximadamente.

6. Las diluciones de CIMAher® se deben preparar previamente a su uso inmediato.

7. Administrar por vía endovenosa (vena antecubital) en infusión rápida (30 minutos)

7. Una vez abierto un frasco ampolla de CIMAher® se debe utilizar lo indicado, los restos sobrantes no utilizados en el momento se deben descartar. CIMAher no contiene ningún preservante en la formulación, por ello debe utilizarse inmediatamente después de abrir el frasco ampolla o bien utilizada la infusión inmediatamente después de su preparación.

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.

Advertencias y precauciones:

El CIMAher® debe ser administrado con precaución en pacientes que hayan recibido tratamiento previo con el anti-cuerpo murino: *ior egf/r3*. Debido a que la administración de anticuerpos monoclonales puede llegar a producir reacciones agudas de hipersensibilidad se sugiere que la administración del producto se realice cerca de una sala de reanimación equipada para poder realizar un tratamiento adecuado de este tipo de eventos. CIMAher® debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades crónicas en fase de descompensación, por ejemplo: cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o hipertensión arterial.

Embarazo y lactancia

Los estudios en animales indican que en los embriones, la falta de EGF-R puede producir inmadurez del epitelio y la muerte post-natal. 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.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, no obstante no se recomienda el manejo de máquinas si experimenta síntomas relacionados con el tratamiento que alteren su capacidad de concentración y de reacción.

Interacciones

CIMAher® ha demostrado sinergismo o potenciación de la actividad antitumoral cuando se ha usado en combinación con radioterapia y quimioterapia.

No se conocen interacciones medicamentosas antagónicas. CIMAher® (nimotuzumab) se ha evaluado en combinación con citostáticos, en esquemas de combinación concurrente con: agentes alquilantes (ciclofosfamida, platino, carboplatino), alcaloides de la Vinca (vinblastina, vinorelbina, etopósido), inhibidores de topoisomerasa (irinotecan), antibióticos citostáticos (adriamicina, mitoxantrone), anti metabolitos (metotrexato, 5-fluorouracilo) y taxanos

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernábea Boley
Apoderada
D.N.I. 30.179.025

CAIF S.A.
Dra. Verónica Bayra
Co-Directora Técnica
M.N. 76.837

5895


CAIF
 COMPAÑÍA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACÉUTICAS S.A.
ORIGINAL
 Laboratorio CAIF S.A.
 CIMAh®er, Solución Inyectable
 Proyecto de Prospecto

(docetaxel), entre otros. En todos los casos ha sido muy bien tolerado y no se ha constatado adición ni exacerbación de las reacciones adversas de estos medicamentos.

Reacciones adversas:

Las principales reacciones adversas que se describen en ensayos clínicos consisten en escalofríos, náuseas, cefalea, vómitos, anemia, hipotensión o hipertensión arterial, fiebre, elevación de enzimas (fosfatasa alcalina y transaminasas glutámico pirúvica y oxalacética).

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

Estas reacciones son generalmente de intensidad leve o moderada, según los criterios comunes de toxicidad (CTCAE, versión 3) y resuelven con tratamientos sintomáticos convencionales.

Según el último reporte integrado de seguridad (actualizado hasta noviembre del 2012), de un total de 38629 pacientes expuestos a nimotuzumab, 10 % procedente de ensayos clínicos y un 90 % del mercado, sólo se reportaron 36 eventos adversos graves relacionados con nimotuzumab, de ellos 16.7 % con causalidad definitiva, 25.0 % probables y 58.3 % posibles. Dentro de los eventos adversos con incidencia ≥ 5 % están:

- Sistema gastrointestinal: vómitos 16.7 % y náuseas 11.1 %.
- Alergia/inmunología: reacción infusional 8.3 % y anafilaxis 5.6%.
- Hemorragia: hemorragia gastrointestinal 5.6 %.

Experiencia postcomercial: En un Estudio Clínico Observacional prospectivo, multicéntrico, abierto, que incluyó 671 pacientes adultos y pediátricos con tumores avanzados de origen epitelial, se describió que el 19.1% y el 22.5% de la población adulta y pediátrica respectivamente, presentó al menos un evento adverso en el transcurso del tratamiento con nimotuzumab.

El análisis de seguridad según tiempo de exposición al tratamiento refirió:

Entre 1 y 6 dosis de nimotuzumab (191 pacientes), el 20.9 % presentó eventos adversos. De estos sólo el 10.6 % (7 eventos) tuvieron relación de causalidad atribuible a nimotuzumab, de intensidad ligera y moderada: náusea, erupción cutánea, escalofrío e hipertensión.

Entre 7 y 15 dosis de nimotuzumab (228 pacientes), el 20.6% presentó eventos adversos. De los eventos reportados, el 19.2% (19 eventos) tuvo relación con nimotuzumab, de intensidad ligera y moderada, tales como: escalofríos, fiebre, erupción cutánea, vómito, cefalea, hiperpigmentación y prurito.

Entre 16 y 30 dosis de nimotuzumab (103 pacientes), el 22.3 % presentó eventos adversos; pero sólo el 18.4% (7 eventos) tuvo relación con nimotuzumab, también clasificados entre ligeros y moderados, los cuales fueron: erupción cutánea, hiperpigmentación, glositis, prurito, eritema y descamación cutánea.

Con más de 30 dosis (55 pacientes), sólo el 30.9 % presentó eventos adversos y de estos el 14% se relacionó con nimotuzumab, de intensidad ligera y moderada tales como: dolor torácico, lipotimia, escalofrío, mucositis y somnolencia.

Los efectos adversos graves relacionados consistieron en: anafilaxias (2) y trombosis (1) venosa en el grupo de pacientes que recibieron entre 1 y 6 dosis, lipotimia (1) y síndrome de lisis tumoral (1), ambos en el grupo de pacientes con más de 30 dosis de CIMAh®er.

Sobredosificación:

No se conocen los efectos de la sobredosificación del CIMAh®er.

CAIF
 Compañía Argentina de
 Investigaciones Farmacéuticas S.A.
 Dra. María Bernarda Delay
 Apoderada
 CNI 29378925

CAIF S.A.
 Dra. Verónica Barra
 Co-Directora Técnica
 M.N. 16.837



5095

CAIF
COMPAÑIA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACEUTICAS S.A.
ORIGINAL

Laboratorio CAIF S.A
CIMAher, Solución Inyectable
Proyecto de Prospecto

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con:
- HOSPITAL DE "PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ". TEL. (011) 4962-6666 / 2247.
- HOSPITAL "A. POSADAS". TEL.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.
- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES. TEL.: 0800-3330160

Conservación:

Almacenar entre 2 °C - 8 °C. Proteger de la luz. No congelar ni agitar.

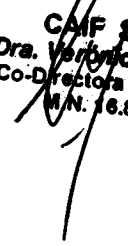
Presentación:

Cada estuche contiene 4 frasco ampolla que contienen 50 mg de CIMAher® en una concentración de 5 mg/ml, en un volumen total de 10 ml.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

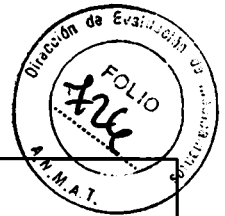
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N ° 52.991.
Elaborado por el Centro de Inmunología Molecular (CIM), calle 216, esq. 15, Atabey, Municipio de Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.
Importado por CAIF - Compañía Argentina de Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Director Técnico: Veronica Grimoldi, Farmacéutico.
Fecha de última revisión: Febrero 2016


CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925


CAIF S.A.
Dra. Verónica Ibarra
Co-Directora Técnica
M.N. 16.837

J

5895



CAIF
Cimaher®, Nimotuzumab, Solución inyectable
Proyecto de Información para el paciente

ORIGINAL

**Cimaher®
Nimotuzumab**

Solución inyectable

Uso Intra Venoso (IV)

Industria cubana

Venta bajo receta archivada

- Conserve esta información, ya que podría tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda consulte a su médico
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o, si nota cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

¿Qué es Cimaher® y para qué se utiliza?

El principio activo de Cimaher® es nimotuzumab, un medicamento contra el cáncer.

Se trata de un anticuerpo monoclonal, es decir, un tipo de proteína diseñada para reconocer y adherirse a una estructura específica llamada receptor del factor de crecimiento epidérmico (sus siglas en inglés son EGF-R). El receptor de factor de crecimiento epidérmico está presente en una variedad de tumores y está involucrado en diferentes actividades celulares, entre ellas la proliferación celular, y la transformación maligna.

Cuando el nimotuzumab se une a este receptor impide el crecimiento de las células tumorales, ayudando a frenar el desarrollo del tumor.

El médico puede indicar este medicamento a pacientes que padezcan alguna de las siguientes enfermedades:

- Cáncer epitelial de cabeza y cuello, en estadios avanzados en combinación con radioterapia y/o quimioterapia.
- Cáncer de esófago, epitelial, no operable en combinación con radioquimioterapia.
- Glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico en adultos, en combinación con radioterapia.
- Tumores gliales de alto grado de malignidad (glioma difuso del tallo cerebral) de nuevo diagnóstico en pacientes pediátricos, en combinación con radioterapia o radioquimioterapia.
- Tumores gliales pediátricos recurrentes o refractarios.
- Cáncer de páncreas (adenocarcinoma) localmente avanzado o metastásico en combinación con quimioterapia.

¿Cuál es la composición de Cimaher®?

Cada mililitro (ml) de la solución de uso inyectable IV concentrada para diluir contiene 5 miligramos de Nimotuzumab como ingrediente farmacéutico activo, Los Ingredientes farmacéuticos no activos (Excipientes) ; fosfato de sodio dibásico; fosfato de sodio monobásico; cloruro de sodio; polisorbato 80; agua para inyección.

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378926

1 de 4

CAIF S.A.
Dra. Verónica Ibarra
Co-Directora Técnica
M.N. 16.807

CAIF
Cimaher®, Nimotuzumab, Solución inyectable
Proyecto de Información para el paciente

ORIGINAL

Se presenta en estuches que contienen 4 frasco ampolla de 10 ml cada uno. Cada frasco ampolla de 10ml contiene 50 mg totales de Nimotuzumab.

Antes de usar este medicamento lea la siguiente información:

¿Qué personas no deberían utilizar Cimaher®?

No debe utilizar este medicamento si ud. es

- alérgico (hipersensible) a nimotuzumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento
- alérgico (hipersensible) a medicamentos derivados de Células superiores o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

Comuníquelo a su médico si cree que padece alguna de estas circunstancias.

¿Qué cuidados debe tener antes de iniciar el tratamiento con Cimaher®?

Antes de iniciar el tratamiento con CIMAHER® Ud. debe conocer lo siguiente:

- La administración de anticuerpos monoclonales puede llegar a producir reacciones agudas de hipersensibilidad, por tanto se sugiere que la administración del producto se realice cerca de una sala de reanimación equipada para poder realizar un tratamiento adecuado de este tipo de eventos.
- No se recomienda el uso de Cimaher en embarazo ni lactancia

Consulte a su médico si padece alguna de estas circunstancias. Su médico decidirá si este medicamento es adecuado para usted. Puede necesitar pruebas adicionales, incluyendo análisis de sangre, antes de recibir este medicamento.

Antes de utilizar CIMAHER® su médico debe conocer:

- ✓ Sus antecedentes alérgicos o de hipersensibilidad
- ✓ Si ha recibido previamente tratamiento con el anticuerpo murino ior EGF/r3
- ✓ Si ud. tuvo infarto cardíaco y/o padece enfermedad cardiopatía isquémica y qué medicación toma.
- ✓ Si tiene diabetes, y cómo la trata.
- ✓ Si es hipertenso (tiene presión alta) y qué medicación toma.
- ✓ Otros medicamentos que esté tomando, suplementos dietarios, incluso de venta sin receta o productos herbarios,
- ✓ Deseos o posibilidades de embarazo (no debiera recibir este medicamento estando embarazada).
- ✓ Si está amamantando. (no debe dar el pecho a su bebé durante este tratamiento y al menos hasta 6 meses luego de la última dosis)

Antes de utilizar este medicamento recuerde:

- ✓ Este medicamento requiere supervisión médica. Concurra a las visitas programadas con su médico y toda vez que presente algún acontecimiento adverso.

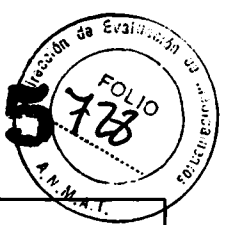
¿Cómo se usa Cimaher®?

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Balar
Apoderada
DNI 29378925

CAIF S.A.
Dra. Verónica Balar
Co-Directora Técnica
M.N. 16.837

9

5895



CAIF

Cimaher®, Nimotuzumab, Solución inyectable
Proyecto de Información para el paciente

ORIGINAL

El tratamiento Cimaher® debe ser administrado bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Su médico indicará la dosis necesaria en función al tipo de tumor que esté tratando. La dosis en adultos varía entre 200 o 400mg , administrados 1 vez a la semana, durante 6 semanas y posteriormente cada 15 días. En cáncer de páncreas se indica de modo semanal continuo.

En pacientes pediátricos la dosis es de 150mg/m², 1 vez a la semana, durante 6 semanas y posteriormente cada 15 días.

El tratamiento continúa hasta que el estado general del paciente lo permita.

Cimaher® es una solución que se diluye en solución de cloruro de sodio y se administra a través de una vena, en aproximadamente 30 minutos (infusión endovenosa rápida). Personal capacitado se encargará de la administración correspondiente en un consultorio o centro médico u hospital de día.

No interrumpa su tratamiento, a menos que lo haya consultado a su médico. La interrupción del tratamiento puede suprimir el efecto del medicamento sobre el crecimiento del tumor.

Si olvidó asistir a una cita de administración del medicamento, comuníquese con su médico para que éste le indique cuándo debe administrarse Cimaher.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos o indeseables?

Al igual que todos los medicamentos CIMAHER® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Durante el tratamiento con Nimotuzumab en conjunto con quimioterapia se reportaron los siguientes eventos: escalofríos, náuseas, dolor de cabeza, vómitos, disminución de los glóbulos rojos, presión arterial baja o alta (hipo o hipertensión), fiebre, elevación de enzimas hepáticas.

Otras reacciones menos frecuentes son somnolencia, desorientación, dolores musculares, dificultades en el habla de expresión, lenguaje incoherente, sequedad de boca, enrojecimiento de rostro/cara, debilidad en los miembros inferiores, hinchazón o inflamación de venas, disminución de glóbulos blancos, sangre en orina, dolor en pecho o tórax, coloración azulada alrededor de boca. Todas estas reacciones en general fueron leves o moderadas y resuelven con tratamiento sintomático.

Además de los anteriores se presentaron reacciones a la infusión, reacción alérgica severa (anafilaxia), y sangrados en tubo digestivo .

También se han descrito erupciones cutáneas leves a moderadas, aumento de coloración de piel, picazón. Con el uso prolongado también se ha reportado inflamación de la lengua, descamación de la piel, dolor de tórax, desvanecimiento, somnolencia.

Eventos adversos más graves que se han descrito son: reacciones alérgicas severas, trombos o coágulos en venas, lipotimia y cuadro metabólico severo que puede iniciarse con con fatiga, debilidad, adormecimiento u hormigueos, náuseas vómitos, hipo, debilidad muscular, piernas inquietas, ansiedad, progresando a trastornos renales, dificultad para respirar, edema y (síndrome de lisis tumoral).

Si ud. tiene alguno de estos efectos adversos, informe a su médico. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, consulte con un profesional.

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Selay
Acreditada
DNI 99378925

CAIF S.A.
Dra. Verónica Ibarra
Co-Directora Técnica
M.N. 16.637

5895



ORIGINAL

CAIF
Cimamer®, Nimotuzumab, Solución inyectable
Proyecto de Información para el paciente

¿Qué hacer ante la administración de una dosis mayor a la que debiera haber recibido?

Si le administran una dosis mayor a la indicada consulte a su médico o concurra al lugar más cercano de asistencia médica (concurra al médico) o llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones:

- HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247
- HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160

PRESENTACIONES:

Estuches con 4 frasco ampolla de 10 ml conteniendo 50 mg de Nimotuzumab (5 mg/ ml)

¿Cómo conservar este medicamento?

Conservar en heladera entre 2 y 8 °C.. Proteger de la luz. No congelar, no agitar. Una vez abierto y/o diluido utilizar inmediatamente.

El medicamento puede utilizarse hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

“ Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que esta en la Pagina Web de la ANMAT: [http:// www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp) o llamar a la ANMAT responde 0800-333-1234”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N ° 52.991.

Elaborado por el Centro de Inmunología Molecular (CIM), calle 216, esq. 15, Atabey, Municipio de Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.

Importado por CAIF - Compañía Argentina de Investigaciones Farmacéuticas S.A.

Director Técnico: Veronica Grimoldi, Farmacéutico.

Fecha de última revisión: Febrero 2016

9

CAIF S.A.
Dra. Verónica Barra
Co-Directora Técnica
M.N. 16.837

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Selay
Apoderada 4
DNI 29378925