



втрисане, мукозит, сърбещ, уртикария/обрив, главоболие, хипертония и колебания в кръвното налягане. Съобщените нежелани събития в групата на химиотерапията са мукозит, астения, замаяност, хематурия (микроскопска), повръщане и редки изпращания. Само обрив и втрисане бяха оценени от изследователя като със сигурност свързани с Nimotuzumab. Тези нежелани реакции са били леки до умерени по тежест, самоограничаващи се обрив и вероятно или евентуално свързани с Nimotuzumab. Трима пациенти са показали реакция на инфузия на първата доза и са се възстановили без никакви последици и са били в състояние да издържат на последващи инфузии на Nimotuzumab. Един пациент е имал сериозна анафилактична реакция с кожен обрив, който е лекуван със симптоматична терапия и е изгелен от проучването.

В групата на химиолъчева терапия дельт на пациентите, съобщаващи за нежелани събития степен III и IV в рамките на Nimotuzumab, е по-голям от тези без Nimotuzumab. Тези нежелани реакции са свързани най-вече с едновременната CT+RT, а не с Nimotuzumab. Групата за лъчетерапия показва, че дельт на пациентите с нежелани събития от степен III и IV е по-голям в ръката без Nimotuzumab по отношение на RT, отколкото в рамките на Nimotuzumab. Добавянето на Nimotuzumab не е показало, че потенцира токсичните ефекти на RT.

Анафилактичната кожна реакция е единствената SAE, съобщена поради Nimotuzumab. Другите докладвани SAE се дължат на основното злокачествено заболяване или в резултат на лечение с едновременно химиотерапия или лъчетерапия.

В клиничното изпитване на напреднал назофарингеален сквамозен карцином най-често наблюдаваната нежелана реакция включва ниска температура, хипотония, гадене, замаяност и кожен обрив. Сред 70-те пациенти от експерименталната група, лекувани с лекарството, честотата на треска от I степен, е 4,28%, а най-високата температура е 39,0°C, която намалява след лечението и не прекъсва терапевтичната схема; честотата на хипотония и световъртеж е 2,86%, в най-ниското регистрирано кръвно налягане е 80/50, което се нормализира след почивка. Честотата на гадене от I степен и кожен обрив е 1,43%.

Нежеланите реакции, наблюдавани в клинични проучвания, когато Нимотузумаб е бил използван заедно с лъчетерапия за лечение на напреднали епидермални тумори при рак на главата и шията, са класифицирани като чести и редки реакции и са изброени в Таблица 1. Повечето от нежеланите реакции, свързани с лекарството, са от степен I и II на тежест. Не се съобщава за кожен обрив или друга кожна токсичност.

Таблица 1 Честота на чести нежелани реакции при пациенти с напреднал епидермален рак

Нежелана реакция	Честота % I степен	Честота % II степен	Честота % III степен
Треска	14.2	2.6	16.8
Тремори	11.6	5.2	16.8
Гадене и повръщане	10.9	2.6	13.5
тръпки	12.2	1.3	13.5
Хипотония	5.2	2.6	7.8
Слабост	7.8	0.0	7.8
главоболие	5.6	0.0	5.6
анемия	4.3	1.3	5.6
Акрална цианоза	3.0	2.6	5.6

В едно рамо, нерандомизирано клинично изпитване, един пациент е развил сомноленост от степен 3 след първата доза. Други леки или умерени реакции са треска, повръщане, гадене, хипотония, тремор, втрисане, главоболие, дезориентация, прекардиална болка, дисфазия и мигалгии. Тези нежелани събития се контролират със стандартни лекарства. Токсичността на облъчване не се влошава от добавянето на Nimotuzumab към стандартната лъчетерапия.

Във второто нерандомизирано проучване при пациенти с SCCHN най-честите свързани с радиацията нежелани събития са промяна на вкуса, дисфагия, стоматит, мукозит и болка в гърлото и еритема в радиационното поле. Нито едно от тях не беше неочаквано и не изглеждаше никакво обостряне, свързано с прилагането на антилятоло. Гаденето и умората са най-често съобщаваните неблагоприятни събития, несвързани с радиация. Инфузионни реакции се наблюдават само при четирима пациенти, получаващи една специфична партида нимотузумаб. Докладвани са 13 SAE. Докладваните сериозни нежелани реакции се дължат главно на прогресия на заболяването или метастатично заболяване и се считат, че не са свързани с изследваната терапия. Това включва два смъртни случая;

#### Предпазни мерки

BIOMab EGFR™ трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с познати свръхчувствителност към нимотузумаб или към някои от известните компоненти на формулировката. (Вижте ОПИСАНИЕ за други компоненти във формулировката)

#### Противопоказание

Никои не е известен.

#### Лекарствени взаимодействия

Ефектът от едновременното приложение на други лекарства върху Нимотузумаб и обратното не е оценено.

#### Имуногенност

Изследванията за имунотоксичност при зелени маймуни, състоящи се от четири интрадермални дози от адювант- Нимотузумаб предизвиква само субмаксимален имуногенен отговор, което предполага по-ниска имуногенност с нимотузумаб без адювант.

Имуногенността [човешко античовешко антилятоло (HANA)] за определяне на антиидиотипния отговор срещу Nimotuzumab е оценена в клинични проучвания при единични и многократни дози до максимум 2400 mg с проследяване от една година. От 34 оценени пациенти само един пациент е показал отговор.

Ниският антиидиотипен отговор е показател за хуманизираната природа на антилятоло и може също да е отговорен за ниската реакция на свръхчувствителност. Развитието на имуногенен отговор зависи от редица фактори като времето за вземане на пробата, боравене с пробата, време на събиране, основно заболяване и съпътстващо лечение. Честотата на развитие на антилятоло срещу Nimotuzumab не е окончателна.

#### Използване при бременност и кърмене

##### Използване при бременност

Не са провеждани проучвания върху репродукцията при животни с Нимотузумаб. Въпреки това, EGFR е замесен в контрола на пренаталното развитие и следователно може да бъде от съществено значение за нормалната органогенеза, пролиферация и диференциация в развиващия се ембрион. Известно е, че човешкият IgG1 преминава през плацентарната бариера; следователно антилятоло има потенциал да се предава от майката на развиващия се плод. Но не е известно дали антилятоло може да причини увреждане на плода, когато се прилага на бременна жена. Антилятоло трябва да се дава само на бременна жена или всяка жена, която не използва адекватна контрацепция, ако потенциалната полза надвишава потенциалния риск за плода. Ако пациентката забременее, докато приема това лекарство, тя трябва да бъде информирана за потенциалната опасност за плода и/или потенциалния риск от загуба на бременността.

##### Използване при кърмене

Не е известно дали антилятоло се секретира в кърмата. От човешки IgG1 се секретира в кърмата, потенциалът за усвояване и увреждане на бебето след поглъщане е неизвестен. Не се правят препоръки относно потенциалната полза спрямо риска от прилагането на Nimotuzumab за кърмещи майки.

#### Педиатрична употреба

В момента се правят клинични проучвания при педиатрични пациенти с неврологични заболявания тумори без значими нежелани събития, свързани с

#### Нимотузумаб.

Ефикасност при тежко предарително лекувани глиомы с висока степен на рецидив при деца и юноши е доказано във фаза II проучване. Многократното приложение на Nimotuzumab като монотерапия се понася добре и безопасно. Нито едно от SAE не се счита за свързано с изследваното лекарство. Клиничните влошавания са свързани предимно с усложнения на туморното заболяване, туморни прогресии или рядко с друго съпътстващо заболяване. По-специално не са наблюдавани алергични реакции или тежка кожна или стомашно-чревна токсичност.

Не са възникнали опасения за безопасността от лабораторните тестове, жизнените показатели или резултатите от физикалния преглед. Не са наблюдавани тежки хематологични или нехематологични странични ефекти, свързани с антилятоло Nimotuzumab, което намалява до минимум риска от тежки инфекции, кръвопреливане и хоспитализация.

#### Герматрична употреба

Максималната възрастова граница, оценена в клиничните проучвания за рак на главата и шията, е била 78 години. Клиничните проучвания, проведени с Nimotuzumab, не са достатъчни, за да покажат никакви разлики в отговора поради ефекта на напреднала възраст.

#### Препоръки на дозата

В завършени клинични проучвания е доказано дозировка до 400 mg са безопасни за хората. Понастоящем няма заключение относно безопасността на дози над 400 mg.

#### Опаковка

Предлага се като единична кутия с 4 флакона и всеки флакон от 10 ml (50 mg от Нимотузумаб).

#### Стабилност и съхранение

BIOMab EGFR™ (Nimotuzumab) трябва да се съхранява в хладилник при температура между 2°C и 8°C. Не замразявайте. Замразяването и размразяването ще унищожават биологичната активност на Нимотузумаб. Нимотузумаб, разреден в разтвор на натриев хлорид, е физически и химически стабилен за 12 часа при 2-8 °C и за 6 часа при стайна температура (25 ± 3°C). Нимотузумаб може да не е активен в приготвения разтвор извън тези условия, разтворът трябва да се изхвърли и да се приготви свеж разтвор за инфузия.

#### Срок на годност

24 месеца.

#### Препратки

1. AACR Cancer Clinical Trials и персонализирана медицина 2008. Реферат № A36
2. Годнища среща на ASCO 2009. Резюме № 6041.
3. Бюкон ООД Дани в файл.
4. Таня Кромбет и др. J. Clin Oncol том 22: 2004

#### Manufactured by :

Biocon Limited,  
 Biocon Special Economic Zone  
 Plot No. 2-4, Phase IV,  
 Bommasandra-Jigani Link Road,  
 Bommasandra Post,  
 Bangalore - 560 099, India

#### Marketed by:

Biocon Limited,  
 20<sup>th</sup> KM Hosur Road,  
 Electronics City  
 Bangalore -560100, India