

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HELIXOR A SOLUCIÓN INYECTABLE 5 mg / 1 mL

1. NOMBRE DEL ~~LOS~~ PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
02 DIC 2014	
N° Ref.:	<u>RF567569/14</u>
N° Registro:	<u>N-544/14</u>
Firma Profesional:	

HELIXOR [®] A 1 mg	HELIXOR[®] M 1 mg	HELIXOR[®] P 1 mg
HELIXOR [®] A 5 mg	HELIXOR[®] M 5 mg	HELIXOR[®] P 5 mg
HELIXOR [®] A 20 mg	HELIXOR[®] M 20 mg	HELIXOR[®] P 50 mg
HELIXOR [®] A 50 mg	HELIXOR[®] M 50 mg	HELIXOR[®] P 50 mg
HELIXOR [®] A 100 mg	HELIXOR[®] M 100 mg	HELIXOR[®] P 100 mg
<u>Sustancia activa</u>	Sustancia activa	Sustancia activa
Extracto acuoso de especies de <i>Viscum album</i> , subespecies abietis ex hierba reciente, muérdago de abeto.	Extracto acuoso de especies de <i>Viscum album</i>, subespecies album ex hierba reciente, muérdago de manzano.	Extracto acuoso de especies de <i>Viscum album</i>, subespecies <i>austriacum</i> ex hierba reciente, muérdago de pino.

2. FÓRMULA CUALICUANTITATIVA .

1 ampolla de 1 mL contiene:

Sustancia activa: Extracto acuoso de *Viscum album*, razón droga/extracto (DER)=1:20 x mg(*)

Excipientes: Agua para inyección, cloruro de sodio, ~~hidróxido de sodio (99,91:0,09)~~

Nombre y potencia del producto medicinal	mg extracto
Helixor A/ M/P 1 mg	20 mg
Helixor A/ M/P 5 mg	100 mg
Helixor A/ M/P 20 mg	400 mg
Helixor A/ M/P 50 mg	1.000 mg

1 ampolla de Helixor A/~~M/P~~ 100 mg de 2 mL contiene:

Sustancia activa: Extracto acuoso de *Viscum album* 2.000 mg razón droga/extracto (DER)=~~2.012~~ x mg.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

HELIXOR A SOLUCIÓN INYECTABLE 5 mg / 1 mL

Excipientes: Agua para inyección, cloruro de sodio, hidróxido de sodio ~~(99,91:0,09)~~

La potencia en mg se refiere a la cantidad de hierba fresca de Muérdago empleada en la producción de 1 ampolla de Helixor A/M/P; por ejemplo, Helixor 1 mg contiene en 1 ampolla, el extracto de 1 mg de hierba fresca de muérdago.

Para ver la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inyección

Ampollas con un líquido acuoso claro, incoloro a café amarillento (de acuerdo a la potencia).

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1 Indicaciones terapéuticas

~~4.1.1 Producto medicinal para ser usado en oncología integrativa.~~

- ~~• Tumores malignos, también acompañado por desórdenes de los órganos hematopoyéticos.~~
- ~~• Profilaxis de recurrencia después de cirugía del tumor.~~
- ~~• Condiciones pre-cancerosas definidas~~
- ~~• Tumores benignos.~~

~~4.1.2 Características de los 3 tipos de Helixor®~~

Helixor® A	Helixor® M	Helixor® P
Débil citotoxicidad y más potente inmunoprotección; mejor tolerabilidad	Más potente citotoxicidad e inmuno-estimulación	Más potente citotoxicidad e inmuno-estimulación, menor tolerabilidad
<ul style="list-style-type: none"> • Para una terapia suave, estabilizante y protectora • Durante la quimio o radioterapia • En un estado general reducido de salud 	<ul style="list-style-type: none"> • Para una estimulación inmune más potente e inhibición del tumor. • En un buen estado general de salud 	<ul style="list-style-type: none"> • Para una fuerte inhibición del tumor • Para pacientes con cáncer generalizado}En un estado general moderado de salud.

Coadyuvante en la terapia oncológica de las enfermedades tumorales malignas en enfermos que reciben quimioterapia o radioterapia.

4.2 Posología y método de administración

Helixor A está indicado en pacientes de 18 años y mayores.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

HELIXOR A SOLUCIÓN INYECTABLE 5 mg / 1 mL

Terapia de inducción

A menos que otra cosa sea indicada, la terapia empieza con una ampolla de 1 mg. Si es bien tolerado, la dosis se incrementa paso a paso hasta alcanzar la dosis óptima. Para ese propósito, cajas con 6 ampollas de 1,5, 20, 50 y 100 mg pueden ser usados.

Dosis máxima diaria: 400 mg vía subcutánea.

Modificación de la dosis de acuerdo a la reacción del paciente

La dosis óptima tiene que ser determinada individualmente, Para tal propósito, de acuerdo al estado del conocimiento, las siguientes reacciones, que emergen ya sea individualmente o en combinación son consideradas:

a) Cambio en el bienestar subjetivo:

Síntomas, como por ejemplo, fatiga, escalofríos, síntomas tipo influenza, cefalea y ataques transitorios de mareos que pueden ocurrir en el día de la inyección no son signos de intolerancia, sino que apuntan a la dosis efectiva, la cual puede ser tal vez demasiado alta. Si esto no se resuelve al día siguiente o los síntomas han llegado a ser intolerables, la dosis debe ser reducida.

Una mejoría en el bienestar general (aumento en el apetito y en el peso, normalización del sueño, sentimiento de calor y capacidad funcional) y bienestar psicológico (estado de ánimo luminoso, más iniciativa y coraje para continuar viviendo) , como también un alivio del dolor, son signos de que se está usando el rango óptimo de dosis.

b) Respuesta de temperatura:

Puede producirse una respuesta de temperatura como un incremento superior al promedio en la temperatura corporal algunas horas después de la inyección. Si la temperatura sobrepasa los 38° C, debe disminuirse la dosis.

También puede constatarse un restablecimiento de la diferencia fisiológica de temperatura mañana/tarde de al menos 0,5°C o un incremento en el nivel de la temperatura promedio durante el tratamiento.

c) Respuesta inmunológica:

Por ejemplo un aumento en el recuento de leucocitos (especialmente el recuento absoluto de eosinófilos y linfocitos), mejoría en el estado de la inmunidad celular en la prueba Antígeno Recall o por cambios en la sub-poblaciones de linfocitos.

d) Respuesta inflamatoria local:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL HELIXOR A SOLUCIÓN INYECTABLE 5 mg / 1 mL

Una respuesta inflamatoria de más de 5 cms de diámetro en el sitio de la inyección, indica que la dosis debe ser disminuida

Terapia de mantención

A menos que se prescriba otra cosa:

Una vez que se determina ~~El tratamiento se continúa con~~ la dosis óptima individualmente establecida, se prosigue el tratamiento.

Dosis comunes de mantención:

- ~~• Para terapia paliativa en caso de tumores inoperables o metástasis: 100-200 mg~~
- ~~• Para profilaxis de recurrencia, condiciones pre-cancerosas y tumores benignos: 20-50 mg.~~

En orden a prevenir el desarrollo de tolerancia, se recomienda la administración rítmica:

- Alternando la dosis óptima con ~~muy bajas~~ dosis menores en la forma de series de dosis en aumento y posiblemente dosis decrecientes.
- Intervalos de inyecciones rítmicos, por ejemplo una inyección el primer día, segundo y quinto día de una semana.
- Insertando pausas libres de tratamiento, por ejemplo, pausas de 1-2 semanas después de 4 semanas de terapia.

Después de una pausa de más de 4 semanas, la terapia debe ser reducida a la mitad de la dosis como una precaución.

La dosis debería ser revisada cada 3-6 meses sobre la base de la respuesta del paciente y del tumor.

Frecuencia de administración

A menos que se indique otra cosa, 2-3 veces a la semana; en casos especiales, diariamente.

Instrucciones adicionales de posología

En caso de diátesis alérgica pronunciada, inflamaciones granulomatosas crónicas, hipertiroiditis adicional o enfermedad autoinmune, se ~~indica Helixor® A en lugar de Helixor M y P y un lento incremento de la dosis a través de la administración de 2 cajas de una potencia, antes de usar la potencia siguiente.~~ debe considerar una dosis apropiada del medicamento y una estrecha supervisión para evitar una eventual acentuación de los síntomas patológicos.

También durante la quimio o radioterapia, se puede indicar una administración prolongada de una potencia o una reducción de la dosis debido a la respuesta alterada del paciente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL HELIXOR A SOLUCIÓN INYECTABLE 5 mg / 1 mL

Administración en insuficiencia renal: No existe suficiente información disponible para una recomendación de dosis concreta. A la fecha, de acuerdo a la experiencia clínica, la adaptación de la dosis parece innecesaria.

Método de administración: Inyección subcutánea, si es posible cerca del tumor o de la metástasis, en contantes sitios alternativos (por ejemplo: piel abdominal, parte superior del brazo o muslos). NO inyectar en áreas donde la piel se encuentra inflamada o en campos de radiación. Asegurarse que la inyección es estrictamente subcutánea.

No mezclar Helixor® A con otros productos medicinales en una jeringa (ver Incompatibilidades).

Duración de la administración:

La duración del tratamiento es, en principio, ilimitado. Debe ser definido por el médico y depende del riesgo respectivo de recurrencia y de la condición individual o curso clínico del paciente. El tratamiento debería durar varios años, generalmente con pausas crecientemente mayores.

4.3.-Contraindicaciones:

- Alergia conocida a las preparaciones de muérdago.
- Enfermedades inflamatorias agudas y altamente febriles: el tratamiento debe ser interrumpido hasta que los signos de la inflamación hayan disminuido.
- Enfermedades autoinmunes y enfermedades granulomatosas crónicas así como aquellas bajo terapia inmunosupresora.
- Hipertiroidismo con taquicardia.

4.4.- Advertencias especiales y precauciones de uso

En pacientes alérgicos, tener cuidado de administrar dosis prudentes bajo control particularmente cuidadoso. (ver Instrucciones adicionales de dosificación).

Tumores de cerebro y médula espinal o metástasis intracraneal con riesgo de presión intracraneal aumentada: En estos casos, Helixor® debe ser administrado bajo terapia anti-edematosa suficiente y estrecha supervisión clínica.

Este medicamento contiene menos de 1mmol de sodio (23 mg) por dosis, por tanto es esencialmente "libre de sodio".

Helixor A no se recomienda en pacientes menores de 18 años.

4.5.- Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

HELIXOR A SOLUCIÓN INYECTABLE 5 mg / 1 mL

No existen estudios disponibles para interacciones con otras sustancias inmunomoduladoras (por ejemplo: interferones, interleukinas). EN caso de administración concomitante de los respectivos productos, se aconseja hacerlo con una dosis cautelosa y control de los parámetros inmunes.

4.6.- Fertilidad, embarazo y lactancia.

No existen estudios en animales adecuados respecto de los efectos en el embarazo, desarrollo embrional/ fetal, parto y desarrollo postnatal, especialmente sobre la hematopoyesis y el sistema inmune en el feto/infante. El riesgo potencial para seres humanos es desconocido.

El uso durante el embarazo y la lactancia debe hacerse después de haber evaluado riesgo/beneficios.

4.7.- Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas.

Helixor® no tiene influencia sobre la capacidad de conducir y usar máquinas.

4.8.- Efectos indeseables

Un leve aumento en la temperatura corporal y reacción inflamatoria local en el sitio de la inyección subcutánea ocurren casi siempre al comienzo de la terapia y son signos de la capacidad de respuesta del paciente. Igualmente inofensivos son las leves hinchazones transitorias de los ganglios linfáticos regionales.

En caso de fiebre sobre los 38°C (posiblemente con fatiga, escalofríos, malestar general, cefalea y mareos breves) o reacciones locales mayores de más de 5 cms de diámetro, se debe esperar que estos síntomas hayan disminuido antes de aplicar la próxima inyección y ésta debe tener una potencia menor.

La fiebre inducida por Helixor® no debe ser suprimida por medicamentos antipiréticos. Si la fiebre persiste más de 3 días, se debe considerar un proceso infeccioso o fiebre tumoral.

La excesiva reacción local puede ser evitada usando la más baja potencia o aún una más pequeña cantidad de Helixor®. En este caso se recomienda la administración de 0,1 – 0,5 mL de Helixor® usando una jeringa de 1 ml graduada.

Reacciones alérgicas localizadas o sistémicas o reacciones alérgicas pueden ocurrir usualmente en la forma de prurito generalizado, urticaria o rash, algunas veces con edema de Quincke, escalofríos, disnea y broncoespasmo, en casos aislados con shock (1 caso con inyección simultánea de un anestésico local) o eritema multiforme, lo cual requiere la discontinuación de Helixor® e iniciar una terapia médica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

HELIXOR A SOLUCIÓN INYECTABLE 5 mg / 1 mL

La activación de inflamación pre-existente e irritación de las venas superficiales en el sitio de la inyección son posibles. Nuevamente, se requiere en este caso una interrupción temporal del tratamiento hasta la resolución de la respuesta inflamatoria.

Ha habido reportes de inflamación granulomatosa crónica (sarcoidosis, 3 casos; uno de ellos con eritema nodoso) y enfermedades autoinmunes (dermatomiositis; 1 caso) durante la terapia con muérdago.

También se han reportado síntomas de presión intracraneal aumentada en tumores de cerebro o metástasis cerebrales durante la terapia con muérdago.

4.9.- Sobredosis

En caso de una reacción local de más de 5 cms de diámetro, fiebre o síntomas tipo gripe. La próxima inyección sólo debe ser administrada después de la resolución de estos síntomas y con una dosis significativamente reducida.

El tratamiento de emergencia de anafilaxia se basa en los síntomas clínicos:

Medidas iniciales

Acceso venoso, administración de soluciones cristaloides, administración de oxígeno (cuando se requiere intubación endotraqueal o cricotirotomía y ventilación mecánica), terapia de fármacos.

Administración de volumen:

Tratamiento de la hipovolemia por administración rápida de soluciones cristaloides (soluciones de electrolitos).

Catecolaminas IV:

1 mg de epinefrina se diluye a 10 ml con solución salina 0,9%; 1ml/min de esta dilución (= 100µg de

epinefrina) se debe inyectar lentamente vía I.V., (control de frecuencia cardíaca y presión sanguínea, ECG si es necesario).

En caso de hipotensión severa refractaria a epinefrina, agregar norepinefrina: 1 mg de norepinefrina diluida a 10 ml con solución salina 0,9%; 0,5 – 1 ml de esta dilución (= 50-100 µg de noradrenalina) se inyecta I.V., (repetir si es necesario).

Glucocorticoides:

En caso de broncoespasmo severo y síntomas retardados progresivos, 500-1000 mg de prednisolona deben ser administrados vía I.V., una vez.

Para profilaxis de recurrencia y tratamiento de las últimas reacciones, la ingesta de glucocorticoides por 24 h, por ejemplo, 3 veces 125 mg de prednisolona I.V. Los pacientes tratados con insulina u otras terapias antidiabéticas pueden requerir un ajuste de corto término en la dosis de insulina.

Antagonistas de la histamina (además de la terapia primaria con administración de volumen):

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

HELIXOR A SOLUCIÓN INYECTABLE 5 mg / 1 mL

Para reducir la broncoconstricción inducida por histamina y la vasodilatación: Antagonistas H1 y H2 en combinación donde el antagonista H1 se administra primero, por ejemplo, 2 mg de clemastina seguida de 50 mg de ranitidina I.V.

Teofilina:

Si es necesario, adicionalmente, en caso de reacciones broncoespásticas severas que no responden a adrenalina y glucocorticoides: inicialmente 5 mg/kg de peso corporal.

5.- PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Clasificación terapéutica/ código ATC

Alemania: ATC: L01CH01

5.1.- Propiedades farmacocinéticas

NO se realizaron estudios farmacocinéticos y de biodisponibilidad con Helixor® A debido a razones metodológicas.

5.3.- Información preclínica de seguridad

Ninguna información pre-clínica revela un riesgo especial para los humanos basado en los estudios convencionales de seguridad, toxicidad de dosis repetida y genotoxicidad.

Experimentos en animales para toxicidad aguda, sub-aguda y crónica no mostraron efectos tóxicos, aún a la máxima dosis administrable de Helixor® (500 mg/kg- aguda; 450 mg/kg- subaguda; 100 mg/kg- subcrónica). Examinación de cepas bacterianas via Ames -test no mostraron evidencia de mutagenicidad.

Experimentos *in vitro* en células de mamíferos ~~no mostraron aumento de~~ ~~resultaron en una~~ ~~incrementada~~ frecuencia de ruptura de cromosomas a altas concentraciones de Helixor® M y Helixor® P, pero no para Helixor® A, lo cual puede ser explicado por la inducción de la apoptosis.

En el ensayo de citotoxicidad MTT usando células humanas hepáticas, se detectaron efectos citotóxicos a concentraciones de 0,05 – 5 mg Helixor/ml.

En estudios de interacciones con Helixor y citocromo P450 isoenzimas, en casos individuales (HA: CYP2A6, CYP2C9; HM: CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2B6, Cyp2C8, CYP2C9) se pudo demostrar una leve a moderada inhibición sin relación a la dosis.

~~En estudios animales para inmunotoxicidad usando helixor M en un rango de dosis de 1-10 mg, no se encontró evidencia de efecto inmunotóxico en términos de números absolutos para diferentes parámetros inmunocelulares. Se observó un incremento de los leucocitos, células B y una~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HELIXOR A SOLUCIÓN INYECTABLE 5 mg / 1 mL

~~intensificada granulopoyesis. En la respuesta inmune dependiente de células T, se encontró una significativa pero sólo leve reducción de la proliferación de células T. Después de la inyección subcutánea de células de melanoma (B16-F10), la resistencia contra el tumor del huésped en los animales de prueba no fue inhibida por el posterior tratamiento con Helixor a 3 diferentes dosis (0,01; 0,1 y 1 mg de helixor /kg s.c)~~

Información para toxicidad crónica, toxicidad reproductiva y carcinogenicidad no está disponible.

6.- INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

6.1.- Excipientes

Cloruro de sodio, hidróxido de sodio (para ajuste de osmolaridad y Ph respectivamente).

1 ml Helixor ~~A.M.P~~ 1-100 mg contiene aproximadamente 3,6 mg de sodio.

6.2.- Incompatibilidades

En ausencia de los respectivos estudios, Helixor® no debe ser mezclado con otras drogas en la misma jeringa.

6.3.- Precauciones de almacenamiento

Mantener las ampollas protegidas de la luz, en su envase original; no almacenar sobre 25°C.

6.4.- Naturaleza y contenido del contenedor o envase

Helixor está disponible en los siguientes envases:

Pack de 6 ampollas de la misma potencia.

7.- PROPIETARIO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Helixor Heilmittel GmbH & Co. KG

Fischermühle 1

72348 Rosenfeld

Teléfono: +49 7428 935-0

Fax: +49 7428 935-112

E-Mail: mail@helixor.com

Página web: www.helixor.com

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**