

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HELIXOR P SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg/1 mL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1.- NOMBRE DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

HELIXOR® P 1 mg

HELIXOR® P 5 mg

HELIXOR® P 20 mg

HELIXOR® P 50 mg

HELIXOR® P 100 mg/2 ml

Sustancia activa

Extracto acuoso de especies de *Viscum album*, ssp. *austriacum*, ex hierba fresca de muérdago de pino.

2.- FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

1 ampolla de 1 ml contiene:

Sustancia activa: Extracto acuoso de *Viscum album*, ssp. *austriacum*, Proporción droga/ extracto (DER) = 1:20 por mg

Excipientes: Agua para inyectables, cloruro de sodio, hidróxido de sodio

Nombre y potencia del medicamento	Mg de extracto
HELIXOR® P 1 mg	20
HELIXOR® P 5 mg	101
HELIXOR® P 20 mg	402
HELIXOR® P 50 mg	1006

1 ampolla de 2 ml de HELIXOR® P 100 mg, contiene

Sustancia activa: Extracto acuoso de *Viscum album*, ssp. *austriacum*, Proporción droga/ extracto (DER) = 1:20 por mg = 2012 mg

Excipientes: Agua para inyectables, cloruro de sodio, hidróxido de sodio

La potencia en mg se refiere a la cantidad de hierba fresca de Muérdago de pino empleada en la producción de 1 ampolla de Helixor® P, por ejemplo, Helixor® P 1 mg, contiene en 1 ampolla, el extracto de 1 mg de hierba fresca.

3.- Forma farmacéutica

Solución para inyección

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

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

4.- Información clínica

4.1.- Indicaciones terapéuticas

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

4

4.2.- Posología y método de administración

HELIXOR® P está indicado en pacientes de 18 años o mayores.

Terapia de inducción

A menos que otra cosa sea indicada, la terapia generalmente comienza con una *fase de inducción*, que se inicia con una ampolla de 1 mg. Si esta dosis es bien tolerada, se incrementa de forma gradual hasta la dosis óptima.

Dosis Máxima Diaria: 400 mg S.C

Modificación de la dosis de acuerdo a la reacción del paciente

La dosis óptima debe ser determinada individualmente. Para tal propósito, de acuerdo al estado actual de conocimiento, las siguientes reacciones emergentes, ya sea en forma individual o combinadas, deben ser consideradas.

a) Cambio en el bienestar subjetivo

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

Una mejoría en el bienestar general (aumento de apetito y de peso, normalización del sueño, sensación de calor y capacidad funcional) y bienestar psicológico (humor brillante, mayor iniciativa y coraje para seguir viviendo), así como también alivio del dolor, son signos de que a dosis está dentro de un rango óptimo.

b) Respuesta de la temperatura

Una respuesta de temperatura tal como un aumento sobre el promedio de temperatura corporal algunas horas después de la inyección, restauración de la diferencia fisiológica mañana/tarde de al menos 0,5 °C o un aumento en la temperatura promedio durante el tratamiento.

En caso de fiebre del tumor, el objetivo es normalizar la temperatura corporal y restaurar su ritmo normal usando dosis bajas. **Si la temperatura sobrepasa los 38°C debe disminuirse la dosis.**

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

c) Respuesta inmunológica

Por ejemplo, un incremento en el recuento de leucocitos (especialmente el recuento absoluto de eosinófilos y linfocitos), una mejoría en el estado de la inmunidad celular, como lo revela la Prueba Recall-antígeno o por cambios en las sub-poblaciones de linfocitos.

d) Respuesta inflamatoria local:

Una respuesta inflamatoria local mayor a 5 cm. de diámetro en el sitio de la inyección, indica que la dosis debe ser disminuida.

Terapia de dosis de mantención

A menos que otra cosa sea indicada:

El tratamiento es continuado con la dosis óptima individualmente establecida.

Dosis de mantención comunes:

- Para terapia paliativa en caso de tumores inoperables o metastizados: 100-200 mg
- Para profilaxis de recurrencia, condiciones precancerosas y tumores benignos: 20-50 mg.

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

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

Después de pausas de tratamiento de más de 4 semanas, la terapia debe ser la mitad de la dosis normal como precaución.

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

Frecuencia de administración

A menos que otra cosa sea indicada, se debe administrar 2-3 veces por semana. En casos especiales, se administra diariamente.

Instrucciones adicionales sobre dosificación.

En caso de una pronunciada diátesis alérgica, inflamaciones granulomatosas crónicas, hipertiroidismo o enfermedad autoinmune, **se debe considerar una dosis inicial más baja (0,01 mg)**, así como un lento incremento de la dosis **Y una estrecha supervisión para evitar una eventual acentuación de los síntomas patológicos.**

También durante la quimioterapia o radioterapia, una administración prolongada de una potencia o una reducción de dosis puede ser indicada en caso de una sensibilidad alterada del paciente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

HELIXOR P SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg/1 mL

Administración en caso de insuficiencia renal: No existe suficiente información disponible para una recomendación concreta de dosis en este caso. A la fecha, de acuerdo a la experiencia general, la adaptación de la dosis no parece ser necesaria.

Método de administración

Inyección subcutánea, si es posible cerca del tumor o la metástasis, en constantes sitios alternativos (por ejemplo, piel abdominal, del antebrazo o muslo).

No inyectar en áreas donde la piel está inflamada o en zonas irradiadas. La inyección debe aplicarse estrictamente por vía subcutánea.

No mezclar HELIXOR® P con otros medicamentos en una jeringa. (ver incompatibilidades)

Duración de la administración

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

4.3 Contraindicaciones

- **Alergia** a los productos o derivados del muérdago.
- En caso de enfermedades inflamatorias agudas o altamente febriles, se debe interrumpir el tratamiento hasta que los signos y síntomas de la inflamación hayan desaparecido.
- En caso de enfermedades autoinmunes y enfermedades granulomatosas crónicas, con síntomas particularmente severos o bajo terapia inmunosupresora.
- En caso de hipertiroidismo con taquicardia.

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso

En pacientes alérgicos se debe tener cuidado de administrar dosis prudentes, bajo control particularmente cuidadosa.

Tumores de cerebro y médula espinal o metástasis intracraneal con riesgo de aumento de la presión intracraneal. En estos casos Helixor® P debe ser administrado bajo terapia anti-edematosa y estrecha supervisión médica.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene meno de 1 mmol de sodio por dosis (23 mg), por lo tanto es esencialmente “libre de sodio”,

4.5 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

No existe ningún estudio de interacciones con otros inmunomoduladores (por ejemplo, interleukinas, interferones). La administración concomitante de HELIXOR® P con otros medicamentos, debe hacerse previa consulta con el médico.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No existen estudios en animales respecto de los efectos en el embarazo, desarrollo fetal/embrionario, parto y desarrollo postnatal, especialmente sobre la hematopoyesis y el sistema

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

HELIXOR P SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg/1 mL

inmune en el feto/infante. El riesgo potencial para el ser humano es desconocido. El uso durante el embarazo y la lactancia debe hacerse después de haber evaluado riesgos/ beneficios.

4.7 Efectos sobre la conducción y manejo de vehículos y otras máquinas

HELIXOR® P no tiene influencia en su capacidad de conducir u operar máquinas.

4.8 Efectos indeseables

Como todas las medicinas, este medicamento puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Efectos inofensivos: Leve aumento de la temperatura corporal, pequeña reacción inflamatoria en el sitio de la inyección subcutánea, que ocurre casi siempre al inicio de la terapia y son signos de la sensibilidad del paciente. Igualmente, inofensivas, son las leves hinchazones transitorias de los ganglios linfáticos regionales.

En caso de fiebre sobre los 38°C (con posible fatiga, malestar general, cefalea y vértigo) o reacciones locales mayores a 5 cm. de diámetro, no se debe administrar la siguiente inyección de Helixor® P antes de que estos síntomas hayan disminuido y en tal caso se debe usar una potencia menor.

La fiebre inducida por la inyección de Helixor®P no debe ser suprimida por fármacos antipiréticos, En caso de fiebre persistente de más de 3 días, **se debe considerar** un proceso infeccioso o fiebre tumoral.

Las reacciones locales excesivas pueden ser evitadas usando una potencia más baja o incluso una cantidad menor de Helixor®P. En este caso, se recomienda la administración de 0,1 – 0,5 ml de Helixor®P usando una jeringa graduada de 1 ml.

Pueden ocurrir reacciones alérgicas localizadas o sistémicas, o reacciones alérgicas. Usualmente se presentan como prurito generalizado, urticaria o erupción, algunas veces con hinchazón de la boca, lengua y garganta, (edema de Quincke), escalofríos, acortamiento de la respiración y espasmo de los bronquios. En casos aislados con shock o una inflamación especial aguda de la piel y de las membranas mucosas con manchas circulares rojas (eritema multiforme), lo cual requiere la discontinuación de la terapia de Helixor®P e iniciar una terapia médica de emergencia.

Es posible que se active una inflamación pre-existente y aparezca irritación superficial de las venas en el sitio de la inyección. Nuevamente, se requiere de la interrupción temporal del tratamiento hasta la resolución de la inflamación.

Ha habido informes 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 cerebral durante la terapia con muérdago.

4.9 Sobredosis

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

En caso de una reacción local de más de 5 cm de diámetro, fiebre o síntomas tipo gripe, la siguiente inyección solo debe administrarse después de la resolución de estos síntomas y con una dosis significativamente reducida.

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

Medidas iniciales

Acceso venoso, administración de soluciones cristaloides, administración de oxígeno, 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 con 10 ml de solución salina 0,9%; 1 ml/min de esta dilución (= 100 mcg de epinefrina), se debe inyectar lentamente vía IV (controlar frecuencia cardíaca, presión sanguínea y ECG si es necesario). En caso de hipotensión severa refractaria a epinefrina, usar adicionalmente norepinefrina, 1 mg diluido a 10 ml con solución salina 0,9%; 0,5-1 ml de esta dilución (= 50 -100 mcg de noradrenalina) es inyectada i.v, (repetir si es necesario).

Glucocorticoides

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

Para profilaxis de recurrencia y tratamiento de las últimas reacciones, la ingesta de glucocorticoides por 24 hrs, por ejemplo, 3 veces 125 mg de prednisolona IV. Los pacientes diabéticos insulino dependientes 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)

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

Teofilina

Si es necesario, en caso de reacciones broncoespásticas severas que no responde a adrenalina y corticoides: inicialmente 5 mg/Kg peso corporal.

5. Propiedades Farmacodinámicas,

Para altas dosis de Helixor® P, los efectos citotóxicos *in vitro*, las propiedades inmunomodulatorias y estabilizantes del ADN pudieron ser demostradas. en experimentos animales, los efectos anti-tumorales, anti-metastásicos e inmunomoduladores, fueron confirmados bajo administración intra y peri tumoral, así como también en la administración intraperitoneal de dosis moderadas a altas de Helixor®.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

HELIXOR P SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg/1 mL

En seres humanos, también se han descrito propiedades inmunomoduladoras (principalmente aumento de las células NK bajo dosis bajas a moderadas). Estudios clínicos muestran una mejoría en la calidad de vida.

6 Propiedades farmacológicas

Clasificación terapéutica / Código ATC = L01CH01

6.1 Propiedades farmacocinéticas

No se realizaron estudios farmacocinéticos y de biodisponibilidad de Helixor® debido a razones metodológicas.

6.2 Información preclínica de seguridad

Ninguna información clínica revela un riesgo especial para los seres humanos basado en 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). Exámenes de cepas bacterianas vía Ames test no mostraron evidencia de mutagenicidad.

Experimentos in vitro en células de mamíferos mostraron una frecuencia aumentada de ruptura de cromosomas a altas concentraciones de Helixor® M y Helixor® P, pero no de Helixor®A, lo cual puede ser explicado por la inducción de apoptosis. En el ensayo de citotoxicidad MTT usando células humanas hepáticas, se detectaron efectos citotóxicos de Helixor A, M y P, a concentraciones de 0,05-5 mg/ml.

En estudios de interacciones de Helixor e isoenzimas del ~~γ~~ citocromo P450, en casos individuales (HA: CYP2A6, CYP2C9; HM; CYP1A1/2; CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9), se pudo demostrar una leve a moderada inhibición sin relación con la dosis.

En estudios con animales para inmunotoxicidad usando Helixor® P en un rango de dosis de 1-10 mg, no se encontró ninguna evidencia de efectos inmunotóxicos en términos de números absolutos de diferentes parámetros inmunes celulares. Se observó un aumento de leucocitos, células B, y un granulopoyesis intensificada. En la respuesta inmune dependiente de células T, se encontró una significativa, pero sólo ligeramente reducida proliferación de las células T.

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).

6.2 Incompatibilidades

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HELIXOR P SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg/1 mL**

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

6.3 Precauciones de almacenamiento

Mantenga las ampollas protegidas de la luz, en su envase original. NO almacenar a más de 25°C.

7. Propietario de la autorización

HELIXOR HEILMITTEL GmbH & CO. KG

Fischermühle 1

72348 Rosenfeld, Alemania

Teléfono: +49 7428935-0

Mail: mail@helixor.com

Para cualquier información acerca de este medicamento, por favor contacte al Servicio de ayuda médica de Helixor Heilmittel o su representante en Chile:

Farmacéutica Xenius Ltda

Fono 225334895