

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ITOLIZUMAB
Forma farmacéutica:	Solución para inyección IV
Fortaleza:	5 mg/mL
Presentación:	Estuche por 4 bulbos de vidrio incoloro con 5 mL.
Nombre del titular de la Autorización de Uso en Emergencia, ciudad, país:	CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR, La Habana, Cuba.
Nombre los fabricantes, ciudades, países.	1. BIOCON BIOLOGICS INDIA LIMITED, Bengaluru, India. Planta B1 Ingrediente farmacéutico activo. Formulación. 2. BIOTECH PHARMACEUTICAL CO. LTD. Beijing, China Planta Piloto Ingrediente farmacéutico activo. 3. CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR, La Habana, Cuba Planta de producción de proteínas recombinantes y vacunas terapéuticas. (Planta 1) Ingrediente farmacéutico activo Planta de Procesamiento Final (Planta 3) Producto terminado
Producto en investigación.	
No. de la Autorización de Uso en Emergencia:	AUE: 02/2020
Fecha de emisión de la Autorización:	24 de julio de 2020
Composición:	
Cada bulbo de 5 mL contiene:	
Itolizumab	25 mg
Fosfato de sodio dibásico	
Fosfato de sodio monobásico	
Cloruro de sodio	
Polisorbato 80	
Agua para inyección	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Indicado para el tratamiento de pacientes adultos confirmados de SARS-CoV2, que presenten enfermedad en condición crítica, grave ó moderada con alto riesgo de agravamiento. Los pacientes deben estar hospitalizados en la sala convencional o en unidades de cuidados intensivos y presentar sospecha de síndrome de liberación de citocinas.

Se utiliza como parte del tratamiento que reciben los pacientes en condición crítica, grave o moderada con alto riesgo de agravamiento, en los que se utiliza además otros tratamientos antivirales, antibióticos, anticoagulantes, tratamientos para las comorbilidades u otras intervenciones específicas que se requieran.

Contraindicaciones:

No se debe usar en pacientes que reciben otros medicamentos biológicos, dirigidos al tratamiento de la tormenta de citocinas, tales como: inhibidores anti-IL6R o IL-6 (tocilizumab, sarilumab o siltuximab), inhibidor IL-1R (anakinra), inhibidores JAK y CIGB 258 (Jusvinza).

En pacientes graves y críticos, no se debe usar el interferón alfa 2B o el heberferón, en combinación con itolizumab.

Precauciones:

Itolizumab debe ser usado con precaución en pacientes que presenten de forma concomitante enfermedades crónicas severas en fase descompensada. No se recomienda su uso en mujeres en búsqueda de embarazo, ni durante el embarazo, puerperio y/o lactancia materna.

No se ha evaluado su uso en niños, por lo que no se recomienda su uso en edades pediátricas (menores de 18 años).

Advertencias especiales y precauciones de uso:

La administración del itolizumab debe realizarse en una institución hospitalaria donde el paciente sea monitoreado al menos dos horas posteriores a la administración.

El producto debe ser administrado por vía intravenosa en al menos 6 horas (aproximadamente 25 gotas/minutos o menor), siguiendo normas de esterilidad y asepsia. Una vez preparada la infusión, deseche el sobrante.

Itolizumab no contiene ningún preservante en la formulación, por esta razón, debe ser usado para preparar la infusión inmediatamente después de abrir el bulbo.

Itolizumab diluido en infusión salina al 0.9%, es física y químicamente estable durante 12 horas a una temperatura por debajo de 25 °C.

No obstante, su uso debe ser inmediato (dentro de las 3 horas preparada la infusión).

Durante la administración de itolizumab algunos pacientes pueden presentar reacciones infusionales. Los síntomas pueden incluir náuseas, enrojecimiento, urticaria, tos, prurito, fiebre, sibilancias, disnea, mareos, dolor de cabeza, hipertensión, disminución de la saturación de oxígeno (en pacientes con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo). Las reacciones infusionales tienen mayor probabilidad de ocurrencia en la primera dosis, pueden disminuir con la disminución de la velocidad de infusión y tienden a reducirse en severidad y frecuencia en las dosis subsecuentes. En caso de aparecer durante la infusión estas reacciones deben tratarse utilizando el estándar de cuidado.

Efectos indeseables:

La administración de itolizumab puede producir en los pacientes con Síndrome de Liberación de Citoquinas asociada a la COVID-19, reacciones ligeras o moderadas como fiebre, temblores, escalofríos, hipotensión, dolor óseo, disnea e hipertensión. Estas reacciones se presentan en las primeras 24 horas posteriores a la primera administración del itolizumab, son de corta duración y fácilmente controlables con la medicación específica. La incidencia en la aparición de estos eventos se reduce con las administraciones sucesivas. Otras reacciones menos frecuentes reportadas en esta indicación fueron anemia, erupción, hiperreactividad de vías aéreas, anafilaxia, hipo oxigenación, hipoxemia, taquicardia y shock.

No se reportan infecciones oportunistas durante el tratamiento con relación de causalidad al producto.

En indicaciones previamente aprobadas para el itolizumab como la Psoriasis severa y la Artritis Reumatoide se han reportado reacciones relacionadas con la infusión del producto como fiebre, temblores, escalofríos, náuseas, dolores de cabeza, tos, astenia, que resuelven fácilmente incluso sin necesidad de medicación, solamente con reducción de la velocidad de infusión del producto. Adicionalmente en estas indicaciones donde la administración del mismo ha sido de manera prolongada en el tiempo se han reportado desórdenes de la piel (eritema y dermatitis acneiforme) y desórdenes del sistema musculoesquelético (artralgia, espasmo muscular y tendinitis). En raras ocasiones puede producir irritación en los ojos, fatiga o cefalea. También puede afectar parámetros de laboratorio (disminución del conteo de leucocitos, disminución del porcentaje de linfocitos, incremento de alanina-aminotransferasa, todos clasificados como eventos adversos ligeros).

Itolizumab por su origen y efecto biológico observado, no se espera induzca intoxicación en el organismo. Sin embargo, como cualquier proteína pudiera desencadenar reacciones alérgicas contra sí mismo, sobre todo en pacientes que han recibido previamente el medicamento. Estas reacciones pudieran ser de moderadas a severas, requiriendo ayuda médica de inmediato. Los síntomas de la reacción alérgica pueden comenzar inmediatamente tras la administración del itolizumab y afectar la nariz, pulmones, garganta, senos, oídos, revestimiento del estómago o sobre la piel. La forma más grave es la anafilaxia que incluye síntomas como urticaria, inflamación del rostro o de la garganta, mareo, vómitos y estado de shock. La anafilaxia es una situación de emergencia que necesita atención profesional médica inmediata. La persona debe recibir medidas de salvamento y tratamiento médico que incluye Epinefrina, antihistamínicos como la Difenhidramina y corticosteroides como la Prednisona.

Posología y modo de administración:

La dosis de itolizumab es de 1.6 mg/kg. La dosis máxima a administrar será de 200 mg del anticuerpo.

Premedicación: Administrarla 30 minutos ($\pm$ 10 minutos) previos a la infusión. La medicación previa a la infusión consistirá en hidrocortisona 100 mg IV ó metilprednisolona 8 mg IV (o glucocorticoide de acción corta equivalente) y difenhidramina (o equivalente de un antihistamínico alternativo) 25 mg por vía IM o IV.

- Los sujetos que ya están recibiendo tratamiento con corticosteroides sistémicos (como dexametasona, metilprednisolona o prednisona en una dosis de ≥ 25 mg / día o equivalente) no requieren medicación glucocorticoide previa a la infusión.
- Diluir la dosis calculada de itolizumab en 500 mL de solución salina, al 0.9 %
- Se administra en infusión lenta, al menos 6 horas (aproximadamente 25 gotas/minutos o menor), siguiendo normas de esterilidad y asepsia.
- Itoizumab diluido en infusión salina al 0.9% es física y químicamente estable por 12 horas a temperatura por debajo de 25 grados centígrados. Si se excede estos límites, la infusión debe ser desechada.
- Itoizumab no contiene preservante en la formulación, por lo después de emplearse la infusión preparada, debe desecharse cualquier remanente no utilizado.
- Si no se produce mejoría de los síntomas y signos de la enfermedad inflamatoria sistémica, el paciente puede recibir dosis adicionales de itolizumab hasta un máximo de 4 dosis, con intervalos de 3 a 7 días después de la dosis precedente.

Interacciones con otros medicamentos o productos biológicos y otras formas de interacción:

La interacción de itolizumab con otras drogas se encuentran en fase de evaluación. No se han determinado interacciones con otros medicamentos que interfieran en su acción terapéutica.

Uso en embarazo y lactancia:

No se ha evaluado su uso en embarazadas ni en madres lactando por lo que no se recomienda su uso en este grupo poblacional.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

Se desconocen los efectos de itolizumab sobre la conducción de vehículos/maquinaria.

Sobredosis:

Se espera que la sobredosis accidental o el uso incorrecto sea poco probable en pacientes que reciben tratamiento con itolizumab, debido a que requiere prescripción médica especializada y su administración debe ocurrir en servicios hospitalarios por personal calificado para estos fines. De ocurrir sobredosis se requerirá atención médica especializada.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L04AA

Grupo farmacoterapéutico: L - agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L04 - inmunosupresores, L04A - inmunosupresores, L04AA – inmunosupresores selectivos.

Itoizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que reconoce a la molécula CD6 con afinidad intermedia. El CD6 es una glicoproteína de membrana que se expresa fundamentalmente en células T maduras y participa en la co-estimulación y la proliferación de células T. El CD6 media las interacciones entre los linfocitos T y las células presentadoras de antígenos, contribuyendo a la maduración de la sinapsis inmunológica. Estos mecanismos tienen un papel esencial en el surgimiento de la autoinmunidad patológica. Itoizumab se une al CD6 humano y reduce la expresión de proteínas intracelulares implicadas en la activación e inhibe la proliferación de células T. El efecto está asociado con la reducción de señales de

activación y la producción citoquinas pro-inflamatorias. Itolizumab reduce la activación celular, la proliferación y la respuesta pro-inflamatoria. Esta interacción no induce depleción de células T en pacientes portadores de enfermedades autoinmunes como la Artritis Reumatoide y la Psoriasis. El mecanismo de acción de itolizumab para su uso en el tratamiento de la tormenta de citocinas está relacionado con su unión al dominio 1 CD6, que inhibe la coestimulación de CD6 y provoca la modulación del papel patogénico de las células Th1 y Th17, con la disminución de al menos las citoquinas IL2, IFN γ (de la vía Th1) y IL17A, IL6, TNF α , de la vía Th17. El conjunto de estas reacciones, propicia la reducción de la inflamación.

Propiedades farmacocinéticas: (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

El análisis farmacocinético en pacientes que recibieron infusiones de itolizumab de 0.4 y 1.6 mg/Kg de peso corporal, demostró que la concentración máxima se incrementa de forma proporcional al incremento de la dosis. Un comportamiento similar se observó con otros parámetros farmacocinéticos. Los tiempos de vida media de eliminación, después de recibir la última administración, están en el rango de 11.72 a 18.51 días.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Solo para uso Intravenoso.

Los productos de uso parenteral, antes de su aplicación, deben ser inspeccionados visualmente para distinguir la presencia de materias particuladas o cambio de coloración, en cuyo caso la solución no debe ser utilizada.

Itolizumab no contiene ningún preservante en la formulación, por lo que debe utilizarse inmediatamente después de preparada la infusión, desechándose cualquier remanente no utilizado.

Itolizumab diluido en infusión salina al 0,9% es física y químicamente estable durante 12 horas a una temperatura por debajo de 25 °C. Si se exceden estos límites, la infusión debe ser desechada. No obstante, su uso debe ser inmediato (dentro de las 3 horas preparada la infusión), de lo contrario debe desecharse.

Modo de preparación:

1. Verifique que los bulbos estén dentro del período de vigencia declarado en la etiqueta y que haya estado almacenado a una temperatura de 2 a 8 °C.
2. Diluir los bulbos necesarios de itolizumab en 500 mL de solución salina al 0.9%.
3. El tratamiento se administrará mediante una infusión intravenosa lenta (nunca en bolo) a través de un trocar, en condiciones intrahospitalarias.
4. La infusión debe administrarse en al menos 6 horas (aproximadamente 25 gotas/minutos o menor), siguiendo normas de esterilidad y asepsia.
5. Se recomienda que en caso de presentarse algún evento adverso durante la infusión se disminuya o cierre el goteo hasta la desaparición de dicho evento y, posteriormente se reinicie el mismo.