

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	HEBERFERON® (Interferón alfa 2b hu-rec + Interferón gamma hu-rec)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Liofilizado para inyección IL, ID, IM, SC.
<b>Fortaleza:</b>	-
<b>Presentación:</b>	Estuche por 10 ó 25 bulbos de vidrio incoloro.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	CENTRO DE INGENIERÍA GENÉTICA Y BIOTECNOLOGÍA, La Habana, Cuba
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país(es):</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. CENTRO DE INGENIERÍA GENÉTICA Y BIOTECNOLOGÍA, La Habana, Cuba. Planta 5 y 6. Interferón alfa 2b humano recombinante: Ingrediente farmacéutico activo.  Interferón gamma humano recombinante. Ingrediente farmacéutico activo.  Planta 10. Envase.</li><li>2. CHANGCHUN HEBER BIOLOGICAL TECHNOLOGY CO. LTD, Changchun, China. Interferón alfa 2b humano recombinante: Ingrediente farmacéutico activo</li><li>3. CENTRO NACIONAL DE BIOPREPARADOS, Bejucal, Cuba. Planta de Productos Parenterales 3. Formulación, llenado y liofilización  Planta de envase Envase</li></ol>
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	B-16-156-L03.
<b>Fecha de Inscripción:</b>	4 de agosto de 2016.
<b>Composición:</b>	
Cada bulbo contiene:	
Interferón alfa 2b Humano Recombinante	3,0 x 10 <sup>6</sup> UI
Interferón gamma Humano Recombinante	5,0 x 10 <sup>5</sup> UI
Albúmina Sérica Humana	
Trehalosa dihidrato	
Ácido succínico	
Sacarosa	

Cloruro de Sodio  
Cloruro de Potasio,  
Dihidrogenofosfato de Potasio,  
Dihidrogenofosfato de Sodio dihidratado  
Hidrogenofosfato de disodio

**Plazo de validez:** 36 meses

**Condiciones de almacenamiento:** Almacenar de 2 a 8°C. No congelar.

### **Indicaciones terapéuticas:**

**HEBERFERON®** está indicado para el tratamiento, por vía perilesional (intradérmica) o intramuscular, del carcinoma basocelular previamente confirmado por biopsia. Puede utilizarse como tratamiento alternativo o adyuvante de otros procedimientos (quirúrgicos o no, por ejemplo: radioterapia, quimioterapia), así como en lesiones de cualquier tamaño, de cualquier subtipo clínico y en cualquier localización, lesiones de alto riesgo (como la zona H de la cara) y lesiones localmente avanzadas (lesiones difíciles de tratar por existir una invasión local o proximidad a estructuras vitales como los ojos y el cerebro).

**HEBERFERON®** también está indicado, por vía subcutánea, para el tratamiento de pacientes sospechosos de alto riesgo, positivos al SARS-CoV-2 o con persistencia viral, combinado o no con lopinavir - ritonavir (200/50 mg cada 12 horas) y cloroquina (250 mg cada 12 horas).

### **Contraindicaciones:**

**HEBERFERON®** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los interferones (alfa o gamma) o de los ingredientes de la preparación. También está contraindicado en pacientes con enfermedades autoinmunes y con esclerosis múltiple, puesto que la administración de interferones puede exacerbar tales enfermedades.

### **Precauciones:**

**HEBERFERON®** debe ser administrado con precaución a pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca severa, alteraciones renales o hepáticas severas, convulsiones u otra alteración funcional del sistema nervioso central y con enfermedades autoinmunes o alérgicas.

En pacientes con enfermedad cardíaca o con historia de trastornos cardíacos, aunque no se ha demostrado ningún efecto cardiotóxico, es posible que alguno de los efectos secundarios (como fiebre, escalofríos, cefalea), frecuentemente asociados con la administración de los interferones, exacerben una alteración cardíaca anterior.

En pacientes asmáticos positivos al SARS-CoV-2 o con enfermedad COVID-19, el **HEBERFERON®** debe ser administrado con precaución. Ante la aparición de síntomas respiratorios debe ser suspendida su administración y administrar tratamiento anti-inflamatorio para control de la sintomatología respiratoria.

Como se ha descrito que los interferones pueden provocar mielosupresión, se debe controlar el estado hematológico de los pacientes a los que se les administren.

Se han observado niveles elevados de triglicéridos en pacientes tratados con interferones, por lo que estos parámetros deben ser controlados apropiadamente.

Tomando en cuenta que se han descrito eventos de mareos e isquemias transitorias, se recomienda que los pacientes no conduzcan equipos motorizados durante los días de tratamiento con **HEBERFERON®**.

Los eventos adversos causados por **HEBERFERON**<sup>®</sup> son reversibles; si ocurrieran, se debe reducir la dosis o interrumpir el tratamiento, y aplicar las medidas apropiadas de acuerdo con la situación de cada paciente. Aunque en la práctica médica habitual se ha observado que los efectos colaterales disminuyen en la medida en que prosigue la terapia con **HEBERFERON**<sup>®</sup>, ante reacciones adversas se debe monitorear cuidadosamente la continuidad o el reinicio del tratamiento.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

**HEBERFERON**<sup>®</sup> solo podrá utilizarse hasta la fecha de caducidad indicada en el envase.

Debe esperarse 2 minutos a partir de la adicción del agua para inyección hasta la administración del producto y aplicarse inmediatamente transcurrido ese tiempo. Al agregar el agua para disolver el medicamento, debe evitarse la formación de espuma, para lo cual se recomienda que el líquido caiga suavemente por las paredes del bulbo. No debe usarse si, una vez reconstituida, la mezcla o suspensión presentara precipitado, turbidez o color. No reutilizar si quedara contenido en el bulbo (desechar).

### **Eventos indeseables:**

Los efectos o eventos adversos principales observados durante el uso de **HEBERFERON**<sup>®</sup> son similares, pero de menor intensidad, a los presentados cuando sus componentes (interferones alfa y gamma) se administran de forma individual. Estos eventos adversos son reversibles y dependientes de la dosis. Su intensidad es generalmente leve (no requieren tratamiento) o moderada (responden al tratamiento sintomático). En los pacientes tratados con el medicamento los eventos adversos muy frecuentes ( $\geq 10\%$ ) han sido: fiebre (69.3 %), malestar general (46.3 %), escalofríos (44.0 %), artralgias (36.7 %), mialgias (36.0 %), edema y eritema perilesional (36.0 %), astenia (33.3 %), anorexia (30.0%), cefalea (29.4%), náuseas (26.0 %). Los eventos frecuentes ( $\geq 1\%$  y  $< 10\%$ ) fueron: dolor en el sitio de inyección (9.7 %), mareos (9.0 %), dolores abdominales (7.0 %), somnolencia (5.7 %), vómitos (5.3 %), dolores óseos (5.3 %), diarreas (5.0 %), congestión nasal (4.3 %), hipertensión aguda (4.0 %), prurito (3.5 %), temblor (3.3 %), alergia (1.7 %), ardor en los ojos (1.6 %), sequedad en la boca (1.2 %), aumento del nivel de alanina transaminasa (1.2 %), pérdida de peso corporal (1.0 %), taquicardia (1.0%), trombocitopenia (1.7 %) y leucopenia (1.7 %).

Otros eventos infrecuentes ( $< 1\%$ ) son: aumento de la aspartato aminotransferasa, sabor metálico, erupción cutánea, disminución de la hemoglobina, excesiva sudoración, dolor torácico, insomnio, aumento de la creatinina, aumento de la saliva, sangrado en la lesión, vesículas y ampollas, poliuria, alteración del sabor, calambre en las manos, calor, y disfunción sexual.

No se ha reportado la elevación de los niveles séricos de los marcadores de daño renal, cuando se han administrado dosis inferiores a 20 MUI.

Durante la administración de **HEBERFERON**<sup>®</sup> por vía intracraneal, se han observado reacciones adversas típicas causadas por los interferones, como: fiebre, cefalea, vómitos, somnolencia, y otras menos comunes como: reacciones extrapiramidales, afasia y disfasia. Todas estas reacciones son reversibles.

En caso necesario, se puede reducir la dosis y/o la frecuencia, o discontinuar la administración del producto.

Se han producido episodios de isquemias cerebrales transitorias en algunos sujetos con antecedentes de esta situación clínica.

En pacientes positivos al SARS-CoV-2 el HEBERFERON® por vía subcutánea en combinación con lopinavir-ritonavir (200/50 mg cada 12 horas) y cloroquina (250 mg cada 12 horas), los eventos adversos más frecuentes fueron: el dolor de cabeza (14.9%), diarrea e hipertensión arterial (10.4%), vómitos (9.0%), náuseas (7.5%), decaimiento y artralgia (6.0%), mialgia (4.5%), anorexia, malestar digestivo, malestar general, epigastralgia y escalofrío (3.0%), en los pacientes del estudio. Otros eventos adversos observados fueron: alteraciones del electrocardiograma, ardor en los ojos, bradicardia, disnea, dolor abdominal, dolor retro orbital, leucopenia, trombocitopenia, rash cutáneo, y trombocitosis. El 97% de los eventos fueron leves. No hubo eventos adversos graves.

En pacientes tratados con Heberon® Alfa R que presentaron persistencia al SARS-CoV-2 por más de 14 días, y luego fueron tratados con HEBERFERON®, los eventos adversos más frecuentes fueron: malestar general (73.3%), mialgia (40%), cefalea o artalgia (20%), diarrea (13.3%), escalofríos (8.9%), fiebre (6.7%),

### **Posología y modo de administración:**

- **Para pacientes con carcinoma basocelular**

En los pacientes con carcinoma basocelular, la dosis de **HEBERFERON®** es de  $1,5 \times 10^6$  IFN- $\gamma$  +  $9,0 \times 10^6$  UI IFN- $\alpha$ ; o sea, 3 bulbos de **HEBERFERON®**.

*Debe procederse de la siguiente forma:*

De acuerdo al tamaño de la lesión, calcule el volumen total de agua para inyección (USP) en que debe reconstituir una dosis de **HEBERFERON®** ( $1,5 \times 10^6$  IFN- $\gamma$  +  $9,0 \times 10^6$  UI IFN- $\alpha$ ) pues el volumen del producto debe ser suficiente para distribuir la dosis completa alrededor de la lesión (aplicación perilesional), en puntos equidistantes por cada  $1.5 \text{ cm}^2$  de la superficie de la lesión.

Para preparar la dosis, al primer bulbo de **HEBERFERON®** añada el volumen calculado de agua para inyección (USP), dejándolo caer suavemente por las paredes del bulbo. Invierta el bulbo suavemente, sin agitar y sin formar espuma, hasta la total disolución de su contenido. Con una aguja 23G x 1½" extraiga el contenido del primer bulbo de **HEBERFERON®** ya reconstituido y adiciónelo al segundo bulbo de **HEBERFERON®** para reconstituirlo, tomando las mismas precauciones que con el primer bulbo. Luego repita la operación con el tercer bulbo.

Para aplicar el medicamento, introduzca en el tercer bulbo una aguja 26 G x ½" con el bisel hacia arriba y con un ángulo de 15° (intradérmico). Infiltre el medicamento lentamente hasta formar el habón y lograr que éste contacte la periferia tumoral. Distribuya la dosis completa de **HEBERFERON®** ( $1,5 \times 10^6$  IFN- $\gamma$  +  $9,0 \times 10^6$  UI IFN- $\alpha$ ), bordeando la lesión de forma equidistante, a una distancia de 3 a 5 mm del borde tumoral (perilesional e intradérmica).

Si el volumen total del producto a inyectar fuera superior a 1 mL, vierta la dosis proveniente de los 3 bulbos de **HEBERFERON®** en un frasco estéril con capacidad suficiente (de 5 mL o 10 mL), y complete el volumen total calculado (necesario) añadiendo agua para inyección.

En pacientes con múltiples carcinomas basocelulares, se pueden administrar dosis de  $1,0 \times 10^6$  IFN- $\gamma$  +  $6,0 \times 10^6$  UI IFN- $\alpha$ ) -  $1,5 \times 10^6$  IFN- $\gamma$  +  $9,0 \times 10^6$  UI IFN- $\alpha$ ), 2 veces por semana, por 3 semanas, por vía intramuscular. Dependiendo de la respuesta clínica obtenida, puede combinar este esquema con el tratamiento perilesional, durante varios ciclos.

- **Combinación con quimioterapia en pacientes con carcinomas basocelulares avanzados**

En los pacientes con carcinomas basocelulares avanzados, **HEBERFERON**<sup>®</sup> puede combinarse con ciclos de quimioterapia cada 21 días (máximo 4 ciclos). Las dosis de quimioterapia deben ser calculadas siguiendo el procedimiento Calver. Pueden utilizarse como quimioterapia: Cisplatino 50 - 100 mg/m<sup>2</sup>, Carboplatino 100 mg/m<sup>2</sup>, Adriamicina 50 - 70 mg/m<sup>2</sup>.

Administre **HEBERFERON**<sup>®</sup> 3 veces por semana, por 3 semanas, por vía perilesional (intradérmica) o intralesional.

- **Para pacientes sospechosos de alto riesgo a infección por SARS-CoV-2**

Administre 1 bulbo de **HEBERFERON**<sup>®</sup> (dosis total: 0,5 x 10<sup>6</sup> IFN-γ + 3,0 X 10<sup>6</sup> UI IFN-α), 2 veces por semana por dos semanas por vía subcutánea.

- **Para pacientes positivos al virus SARS-CoV-2**

Administre 1 bulbo de **HEBERFERON**<sup>®</sup> (dosis total: 0,5 x 10<sup>6</sup> IFN-γ + 3,0 X 10<sup>6</sup> UI IFN-α) los días 1, 4, 7 y 10 de haber sido confirmado, por vía subcutánea. Si el paciente continúa positivo al PCR-TR del Virus SARS-CoV-2 después de 9 días, administre 1 bulbo de **HEBERFERON**<sup>®</sup> dos veces por semana por vía subcutánea.

Reconstituya 1 bulbo de **HEBERFERON**<sup>®</sup> con 1 mL (cc) de agua para inyección (USP); adicione el diluyente, dejándolo caer suavemente por las paredes del bulbo, invirtiéndolo (sin agitar y sin formar espuma) hasta la total disolución de su contenido.

La combinación de **HEBERFERON**<sup>®</sup> con otros antivirales (como lopinavir-ritonavir 200 - 50 mg cada 12 horas) y cloroquina (250 mg cada 12 horas), ha mostrado ser tolerable, y no se ha descrito la ocurrencia de reacciones adversas graves.

### **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

**HEBERFERON**<sup>®</sup> puede tener una acción sinérgica con algunos medicamentos antitumorales (consultar la lista de medicamentos mielosupresores), lo que se debe tener en cuenta al combinarlos en el tratamiento de algunas neoplasias, ya que también se podría potenciar el efecto mielosupresor de estos medicamentos.

El uso concomitante de interferón alfa y teofilina disminuye la eliminación de teofilina del organismo, lo que provoca un aumento del 100 % de la teofilina en la sangre. El interferón IFN-α inhibe el metabolismo de la teofilina.

### **Uso en embarazo y lactancia:**

#### Embarazo

**HEBERFERON**<sup>®</sup> no se ha utilizado en mujeres embarazadas. Tampoco hay estudios con el uso de interferón gamma humano recombinante en mujeres embarazadas; por tanto, no está establecido su empleo seguro durante el embarazo, y el médico deberá hacer un análisis riesgo-beneficio en cada paciente antes de usarlo.

El análisis de datos en mujeres embarazadas con COVID-19 no demuestra asociación entre la exposición interferón tipo I (IFN beta) y la preconcepción, o durante el embarazo, y no aumenta el riesgo de desenlaces adversos al nacimiento (abortos, anomalía congénita). La exposición a interferón tampoco influye en el peso, tamaño, o circunferencia de la cabeza al nacer.

## Uso en pediatría

No existe información sobre el empleo del **HEBERFERON®** en niños.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:**

La administración de IFN- $\alpha$ 2b o IFN- $\gamma$  puede producir fiebre, decaimiento y malestar general de intensidad variable 3 a 4 horas después de la inyección. Estos síntomas pueden afectar la capacidad de conducir vehículos y usar máquinas. Tomando en cuenta que se han descrito eventos de mareos e isquemias transitorias, se recomienda que los pacientes no conduzcan equipos motorizados durante los días de tratamiento con **HEBERFERON®**.

### **Sobredosis:**

Las pruebas de inocuidad en animales han mostrado una tolerancia a megadosis del IFN- $\gamma$  sin que se produzcan signos de toxicidad. Las pruebas clínicas han corroborado la buena tolerabilidad de este preparado aún a dosis tan elevadas como 20 000 000 UI/m<sup>2</sup>.

Las reacciones adversas al IFN- $\alpha$ 2b son dosis – dependientes. A dosis mayores de  $10 \times 10^6$  UI/m<sup>2</sup> de superficie corporal se producen las mismas reacciones adversas, aunque con mayor intensidad. Se han descritos estados de astenia intensa y depresión a dosis muy altas. Estos efectos son reversibles.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L03AB

Grupo farmacoterapéutico: L -: agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L03- inmunoestimulantes, L03A - citoquinas e inmunomoduladores, L03AB - interferones

**HEBERFERON®** es una nueva formulación farmacéutica que contiene la combinación de los IFN- $\alpha$ 2b e IFN- $\gamma$  en proporciones sinérgicas de actividad anti-proliferativa. En ensayos in vitro de actividad anti-proliferativa en las líneas celulares HEp-2 (carcinoma de cérvix), U-87MG (Glioblastoma multiforme), NCI-H125 (carcinoma de pulmón de células no-pequeñas), HT-29 y LS174 (carcinomas de colon), A549 (adenocarcinoma de pulmón), y Hep-2C (carcinoma de cérvix), el **HEBERFERON®** muestra efecto anti-tumoral.

Estos resultados se confirmaron posteriormente en un modelo animal para cáncer (ratones desnudos con implante de células humanas provenientes de un astrocitoma grado IV, las U-87MG). Los ratones después de ser inoculados y el tumor ser palpable en la zona inguinal, se les administró 250 000 UI de **HEBERFERON®** (intratumoral), o y 200 mg/kg de pesos TMZ (intraperitoneal) durante 5 días consecutivos en la primera semana de tratamiento y 3 veces en la segunda semana de tratamiento. Los tumores fueron medidos antes de iniciar el tratamiento y después de iniciado este durante 1 mes (Tabla 1).

El tratamiento con **HEBERFERON®** por vía intratumoral retardó significativamente el crecimiento del tumor con una media de volumen tumoral al final de la evaluación de  $74 \pm 6.5$  mm<sup>3</sup>, mientras que los grupos tratados con Temozolomida (TMZ) o placebo fue de  $90.2 \pm 19$  mm<sup>3</sup> y  $267.8 \pm 15$  mm<sup>3</sup>, respectivamente.

**Tabla 1. Datos de volumen tumoral de los ratones desnudos inoculados con la línea celular U-87MG y tratados con HEBERFERON® o Temozolomida.**

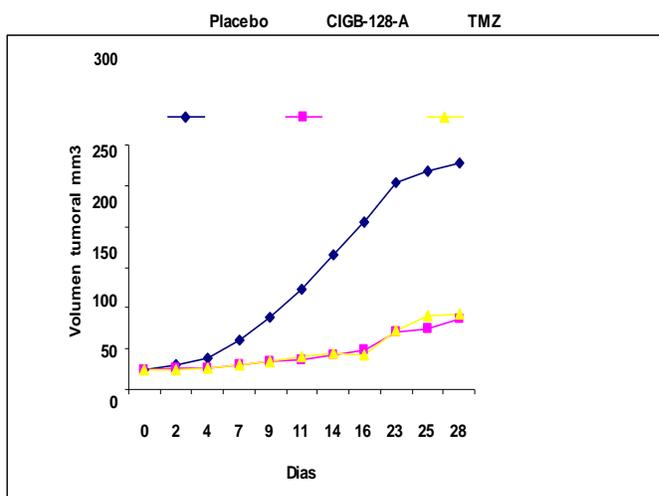
Variable		HEBERFERON (N=5)	TMZ* ( N=2)	Placebo (N=3)
Volumen del tumor (mm <sup>3</sup> )	Promedio ± DE	74 ± 6.5	90.2 ± 19	267.8 ±15
	min; max	(68;81)	(63; 115)	(257;278)

\*TMZ: Temozolomida

La **Figura 1** representa la cinética del crecimiento tumoral en los ratones inoculados con la línea celular U-87MG según los grupos de tratamiento.

Efecto anti-proliferativo CIGB-128-A/HEBERFERON in vivo en ratones desnudos.

Línea celular U-87

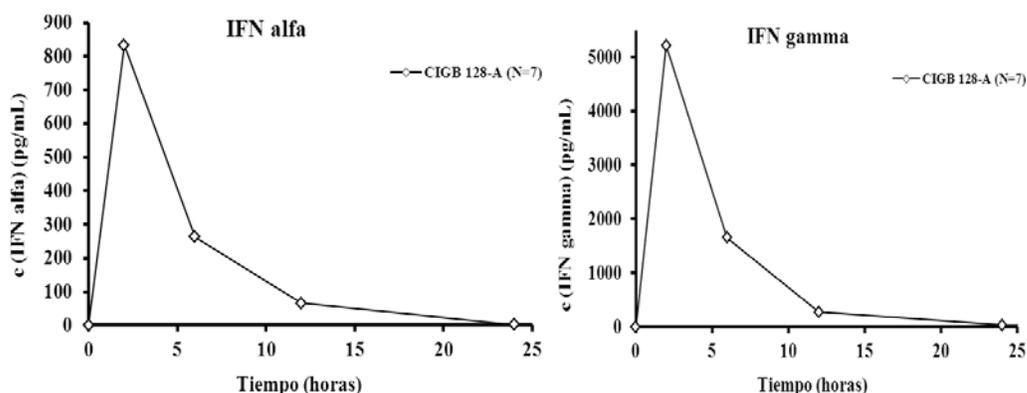


**Figura 1.** Prueba concepto del efecto anti-tumoral del **HEBERFERON®** en una línea de Glioblastoma multiforme (U-87MG) en ratones atímicos. Comparación con TMZ.

Comúnmente, la consecuencia farmacodinámica (FD) de la administración de IFN se caracteriza por cambios en los marcadores de respuesta a IFN que incluyen (a) neopterina, un marcador de respuesta a los IFN de tipo I y II (b) microglobulina  $\beta$ -2, una proteína inducida por ambos IFNs; y (c) 2-5 oligoadenilato sintetasa (2-5 OAS), una enzima inducida tanto por IFN- $\alpha$  como por IFN- $\gamma$ , y que participa en la degradación del ARN viral mediada por IFN.

IFN- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  tienen vidas medias en suero relativamente cortas. En consecuencia, un enfoque potencial para mejorar la eficacia es mejorar sus propiedades FC y / o FD. Los enfoques para mejorar las propiedades FC de las proteínas terapéuticas incluyen modificaciones mediante diversos enfoques, incluida la pegilación. Alternativamente, a menudo se hacen intentos para mejorar las FD combinando medicamentos que pueden ser sinérgicos. Estos enfoques ofrecen la posibilidad de mejorar la actividad sin toxicidad adicional, pero posiblemente con inyecciones menos frecuentes, lo que puede conducir a un mejor cumplimiento y calidad de vida.

Un estudio de farmacocinética (FC) y farmacodinamia (FD) de esta formulación en primates no humanos (estudio FAMILIA, Código CODIGO DEL ESTUDIO: PNH 12/05/01) mostró una absorción más rápida que la observada en humanos y coincidencia en el Tmax de 2 horas, para ambos IFNs.



**Figura 2.** Perfiles farmacocinéticos (EIA) de los IFN- $\alpha$ 2b e IFN- $\gamma$  producidos en el CIGB en las formulaciones CIGB-128-A (**HEBERFERON**<sup>®</sup>) administrada a los monos (estudio FAMILIA).

En la Tabla 2 se muestran las medidas de tendencia central y dispersión de los parámetros asociados a los incrementos de Neopterina de los 7 primates incluidos en el estudio. Se muestran resultados del MET y la RAV tanto hasta el último tiempo experimental como hasta el infinito, aunque las diferencias son mínimas en cada caso en clara correspondencia con los perfiles observados.

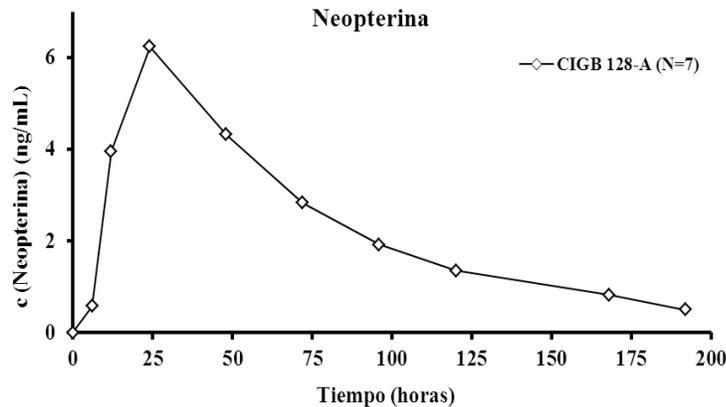
El T (R<sub>máx</sub>) se alcanzó a las 24 horas en los 7 primates del estudio para los dos periodos de tiempo excepto en los primates 1 y 4 que en el segundo periodo lo alcanzaron a las 12 horas. El incremento promedio de la R<sub>máx</sub> fue de 6.3 con **HEBERFERON**<sup>®</sup>. El tiempo de vida media y de permanencia del efecto se lograron a las 65 horas, con un MET<sub>inf</sub> estimado entre 82-85 horas.

**Tabla 2. Análisis descriptivo de la cinética de los incrementos de Neopterina en suero.**

Parámetros		HEBERFERON
N		7
T(R <sub>máx</sub> ) (horas)	Media ± DS	21 ± 6
	Mediana ± RQ	24 ± 12
	(mínimo; máximo)	(12; 24)
R <sub>máx</sub> (ng/mL)	Media ± DS	6.3 ± 1.4
	Mediana ± RQ	6.0 ± 1.9
	(mínimo; máximo)	(4.3; 8.7)
AUEC <sub>192</sub> (ng*h/mL)	Media ± DS	442 ± 107
	Mediana ± RQ	434 ± 103
	(mínimo; máximo)	(349; 664)

<b><math>\lambda_{\text{efecto}} \text{ (h}^{-1}\text{)}</math></b>	Media $\pm$ DS	0.016 $\pm$ 0.004
	Mediana $\pm$ RQ	0.015 $\pm$ 0.006
	(mínimo; máximo)	(0.011; 0.023)
<b><math>t_{1/2} \text{ efecto (horas)}</math></b>	Media $\pm$ DS	45.1 $\pm$ 10.6
	Mediana $\pm$ RQ	45.3 $\pm$ 16.4
	(mínimo; máximo)	(30.7; 62.0)
<b>AUEC<sub>inf</sub> (ng*h/mL)</b>	Media $\pm$ DS	484 $\pm$ 101
	Mediana $\pm$ RQ	475 $\pm$ 91
	(mínimo; máximo)	(384; 692)
<b>MET<sub>192</sub> (horas)</b>	Media $\pm$ DS	64.6 $\pm$ 7.9
	Mediana $\pm$ RQ	66.9 $\pm$ 12.1
	(mínimo; máximo)	(53.5; 76.5)
<b>MET<sub>inf</sub> (horas)</b>	Media $\pm$ DS	81.9 $\pm$ 11.5
	Mediana $\pm$ RQ	82.9 $\pm$ 13.8
	(mínimo; máximo)	(68.5; 103.0)
<b>RAV<sub>192</sub> (h<sup>-1</sup>)</b>	Media $\pm$ DS	0.015 $\pm$ 0.003
	Mediana $\pm$ RQ	0.013 $\pm$ 0.005
	(mínimo; máximo)	(0.011; 0.020)
<b>RAV<sub>inf</sub> (h<sup>-1</sup>)</b>	Media $\pm$ DS	0.013 $\pm$ 0.003
	Mediana $\pm$ RQ	0.012 $\pm$ 0.005
	(mínimo; máximo)	(0.010; 0.018)
	Mediana $\pm$ RQ	0.012 $\pm$ 0.005
	(mínimo; máximo)	(0.010; 0.018)

La **Figura 4** muestra el perfil farmacodinámico de la Neopterina inducida por la formulación **HEBERFERON®** (CIGB-128-A) en los monos.



**Figura 4.** Comportamiento de los niveles de Neopterina en suero.

#### **Estudios de genómica funcional del HEBERFERON®.**

Con el **HEBERFERON®** los estudios de genómica se han concentrado en evaluar la modulación de varios componentes del sistema Hedgehog (Hh) involucrados en la regulación del crecimiento tumoral y en el mantenimiento de las células madres. Sus mediadores principales son el Sonic hedgehog (SHH), su receptor de membrana patched (PTCH), Smoothed (SMO) activador de proteínas plasmáticas como SUFU, relacionada con factores transcripcionales como Gli1 y Gli2. Un grupo de tumores como los cerebrales, de próstata, de la piel, y pulmón requieren de la vía del Hh para su progresión.

La incubación de **HEBERFERON®** con las líneas celulares de carcinoma de pulmón de células no-pequeñas (NCI-H125), de carcinoma de colon (HT-29), de gliomas malignos (U-87MG) y carcinoma de cérvix (Hep2C) produce la regulación negativa de SHH, PTCH1, SMO y Gli1. Este resultado puede ser la base de los efectos antitumorales de la combinación de los IFNs observada en estas líneas y en los pacientes tratados con este producto.

Estudios de microarreglo de la línea celular U87MG tratada con los IFN- $\alpha$ 2b, IFN- $\gamma$ , o **HEBERFERON®** han permitido profundizar en su mecanismo de acción en los gliomas malignos. Los resultados indican que el principal mecanismo de acción debe estar relacionado con la inhibición de la mitosis de las células. Un estudio en 34 clones de gliomas malignos tratados con **HEBERFERON®** muestra un efecto antitumoral diferencial en los 4 subtipos estudiados (pro-neural, neural, mesenquimal).

#### **Estudios de proteómica del HEBERFERON®.**

En estudio de proteómica el **HEBERFERON®**, muestra una típica respuesta a IFN, pero más intensa que los IFN por separado; con modulación de proteínas relacionadas con la señalización a partir de los receptores de IFNs, aquellas que juegan un papel en sus efectos antivirales y en la inducción de una respuesta inmune innata y adaptativa, con la presentación de antígenos en el contexto de MHC están muy bien representados. Se destaca el aumento de STAT1 como con los IFNs individuales y de STAT2 solo con **HEBERFERON®**, que acentúa el papel de la señalización anti-proliferativa de la combinación.

El **HEBERFERON®** impacta en la proliferación de la U87MG actuando sobre procesos biológicos necesarios para la división y proliferación celular: la biogénesis Ribosomal y el Procesamiento de ARNs,

el metabolismo del carbono y la glicólisis (así como la fosforilación oxidativa mitocondrial para obtener energía en forma de ATP), el procesamiento y recambio de proteínas por el complejo del Proteosoma y la vía de las ubiquitinas ligasas y el ciclo celular mitótico. Se destacan comportamientos completamente opuestos para algunos genes codificadores de proteínas ribosomales, descritos anteriormente en HEp-2.

Al estudiar lo que distingue al **HEBERFERON**<sup>®</sup> de los IFNs individuales se acentúan la regulación de biomarcadores de los complejos del Ribosoma, Esplicesoma, Proteosoma, donde la actividad helicasa parece ser relevante en su acción, así como, de elementos que participan en la organización del citoesqueleto y la unión a microtúbulos y en el metabolismo del carbono. El ciclo celular aparece como proceso biológico enriquecido. El análisis particular de 168 biomarcadores de 239 no relacionados con la literatura fundamental de regulación por IFNs, apoya el papel de la combinación en estos procesos antes mencionados.

### **Estudios de fosfo-proteómica del HEBERFERON<sup>®</sup>.**

En los estudios de fosfo-proteómica el **HEBERFERON**<sup>®</sup> muestra una típica respuesta a IFN con señalización a partir de los Receptores de IFN y STAT1 y de PI3K/mTOR y MAPK. La Mitosis, y específicamente la Prometafase, parece ser el proceso blanco complementado con otros como las vías del Complejo del Proteosoma y las Ubiquitinas ligasas y la regulación de los microtúbulos/citoesqueleto. La Biogénesis Ribosomal y el control de la Traducción y del Procesamiento de ARN también contribuyen al efecto antiproliferativo sobre GBM. Junto a la actividad antitumoral del **HEBERFERON**<sup>®</sup> se constató el importante papel del sistema inmune en su efecto lo cual se debe estudiar en el futuro.

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

La Farmacocinética del IFN del IFN intramuscular se caracteriza por la absorción de IFN- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  > 80%, y 30% a 70%, respectivamente, con concentraciones séricas o plasmáticas máximas después de 1 a 8 horas, seguidas de concentraciones medibles para 4 a 24 horas después de la inyección tanto para IFN- $\alpha$  como para IFN- $\gamma$

Los datos de FC y FD de **HEBERFERON**<sup>®</sup> en voluntarios sanos (Estudio SOFIA. Código: IG/IAG/FD/110), muestran los perfiles FC y FD de estos IFNs cuando se administran combinados.

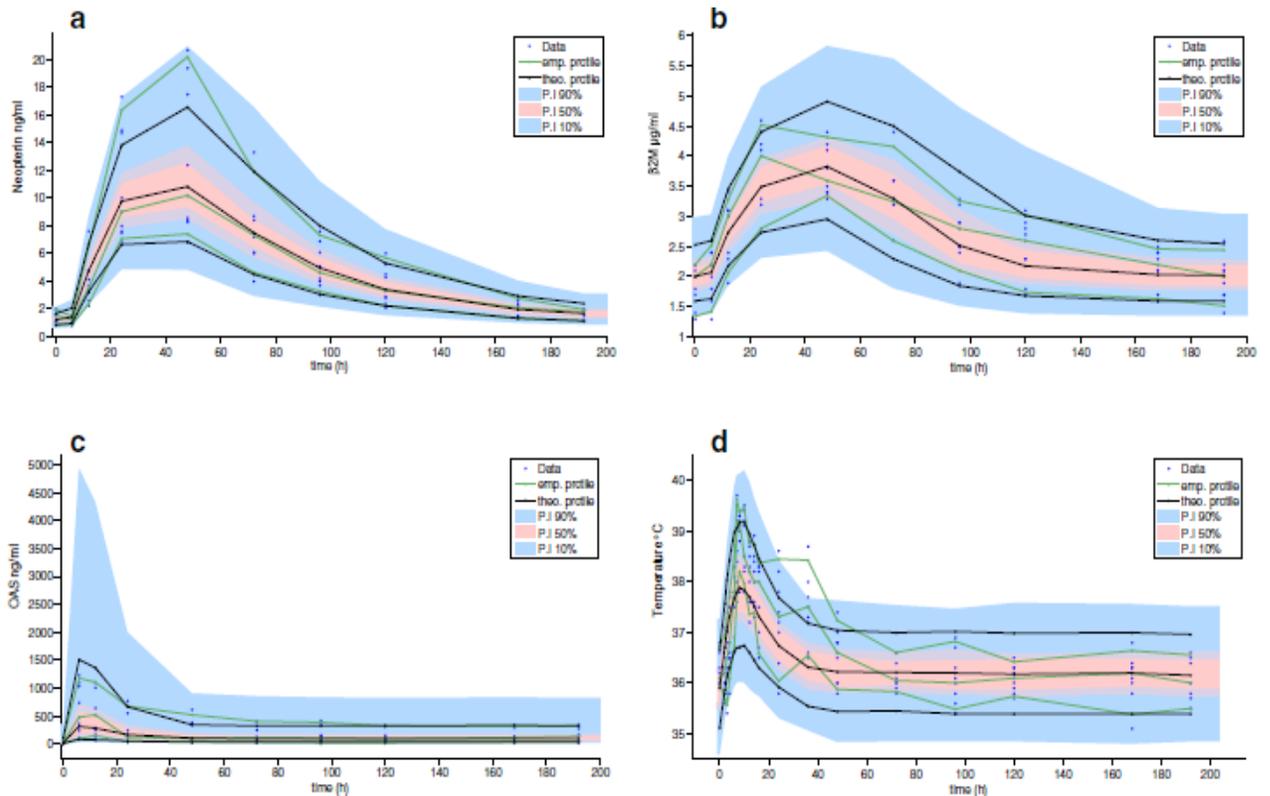
Los resultados de FC calculados de IFN- $\alpha$ 2b e IFN- $\gamma$  en suero por EIA muestran los siguientes datos. Los valores promedios de los parámetros para IFN- $\alpha$ 2b fueron: AUC48 (1769 pg\*h/mL), AUCinf (1834 pg\*h/mL), C<sub>máx</sub> (113 pg/mL), T<sub>máx</sub> (11 h), MRT48 (15.1 h), CAV48 (0.065 h<sup>-1</sup>), Ke (0.117 h<sup>-1</sup>), t<sub>1/2</sub> (6.4 h), CL/F (40.1 L/h\*m<sup>2</sup>), VD/F (343 L/m<sup>2</sup>), MRTinf (16.4 h), CAVinf (0.064 h<sup>-1</sup>). Para el IFN- $\gamma$  éstos fueron: AUC48 (3865 pg\*h/mL), AUCinf (4017 pg\*h/mL), C<sub>máx</sub> (265 pg/mL), T<sub>máx</sub> (7 h), MRT48 (13.8 h), CAV48 (0.069 h<sup>-1</sup>), Ke (0.118 h<sup>-1</sup>), t<sub>1/2</sub> (6.1 h), CL/F (43.0 L/h\*m<sup>2</sup>), VD/F (373 L/m<sup>2</sup>), MRTinf (15.0 h), CAVinf (0.066 h<sup>-1</sup>). No se constataron evidencias que indiquen afectaciones mutuas de la farmacocinética esperada para estos interferones.

Los interferones no muestran grandes diferencias entre sí en sus respectivas curvas desde el punto de vista cualitativo, aunque los niveles máximos de IFN- $\alpha$ 2b se obtienen sobre las 10 horas, mientras que para el IFN- $\gamma$  el máximo es sobresaliente a las 7 u 8 horas. A partir de los niveles máximos ocurre una rápida disminución de los valores con un retorno marcado hacia los iniciales a las 24 horas. A las 48 horas se aprecia aclaramiento de ambas moléculas de la circulación sistémica, aunque en la mayoría de los sujetos éstas siguen siendo detectables por los ensayos inmunoenzimáticos usados y los valores son ligeramente mayores que los basales. Es por ello que en todos los sujetos el AUCinf pudo ser estimado, y la extrapolación observada del AUC48 resultó ser inferior al 20% siempre.

En las determinaciones FD de **HEBERFERON**<sup>®</sup> se observa una fuerte inducción de neopterina (variable principal del estudio) y de niveles sostenidos de la 2,5 OAS1 en suero.

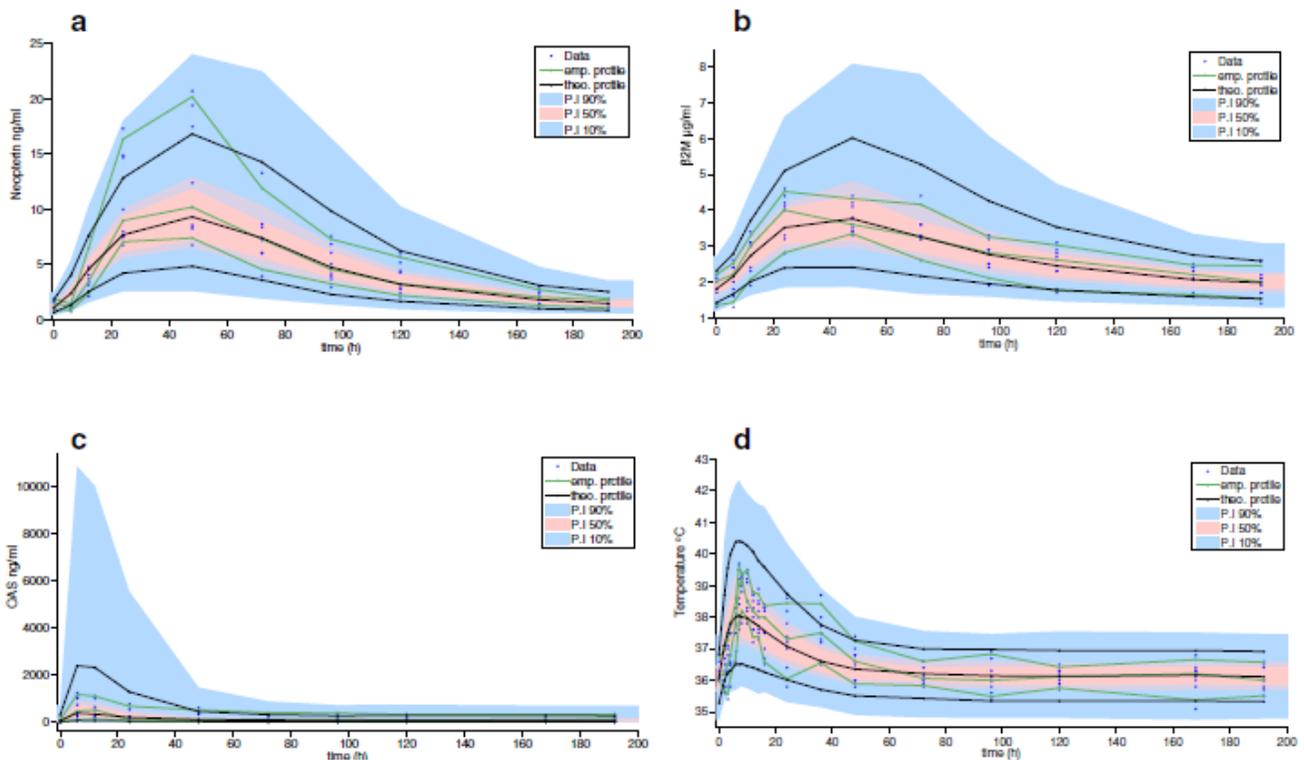
**Tabla 3. Análisis descriptivo de la cinética de los incrementos neopterina y  $\beta$ 2M**

	Neopterina	Beta2 microglobulina
<b>HEBERFERON</b>		
<b>T(Rmáx) (horas)</b>	44 ± 10	36 ± 13
<b>Rmáx*</b>	12.7 ± 5.2	2.1 ± 0.3
<b>AUEC192**</b>	863 ± 286	189 ± 45
<b><math>\lambda</math>efecto (h<sup>-1</sup>)</b>	0.028 ± 0.010	0.019 ± 0.007
<b>t1/2 efecto (horas)</b>	27.0 ± 8.1	42.5 ± 19.1
<b>AUECinf**</b>	887 ± 280	209 ± 66
<b>MET192 (horas)</b>	62.8 ± 2.8	72.7 ± 7.4
<b>METinf (horas)</b>	68.1 ± 5.8	87.6 ± 22.0
<b>RAV192 (h<sup>-1</sup>)</b>	0.014 ± 0.002	0.012 ± 0.002
<b>RAVinf (h<sup>-1</sup>)</b>	0.014 ± 0.002	0.011 ± 0.003



**Figura 4.** Comportamiento de variables farmacodinámicas para el IFN- $\alpha$ 2b. Los datos corresponden con 9 sujetos que recibieron 24.5 MUI de **HEBERFERON**<sup>®</sup>

Los niveles de neopterina (**Figura 4a** y 5a) se mantienen por encima de los niveles basales entre 12 y 120 horas. Todos los sujetos aumentan este parámetro al menos 6 veces. Los niveles promedios de  $\beta$ 2M (**Figura 4b** y 5b) se duplican el valor inicial entre 24 y 48 horas después de la administración del **HEBERFERON**<sup>®</sup> y más tarde disminuyen lentamente hasta los niveles basales. Los niveles máximos de 2-5OAS (**Figura 4c** y 5d), aproximadamente 18 veces superiores a los niveles basales, se obtuvieron entre las 6 y 12 horas de la administración de la combinación de los IFNs, Doce horas después las concentraciones de esta enzima disminuyen, pero se mantienen por encima de los valores basales hasta más de 180 horas (1 semana), con concentraciones superiores a los basales de 4 veces.



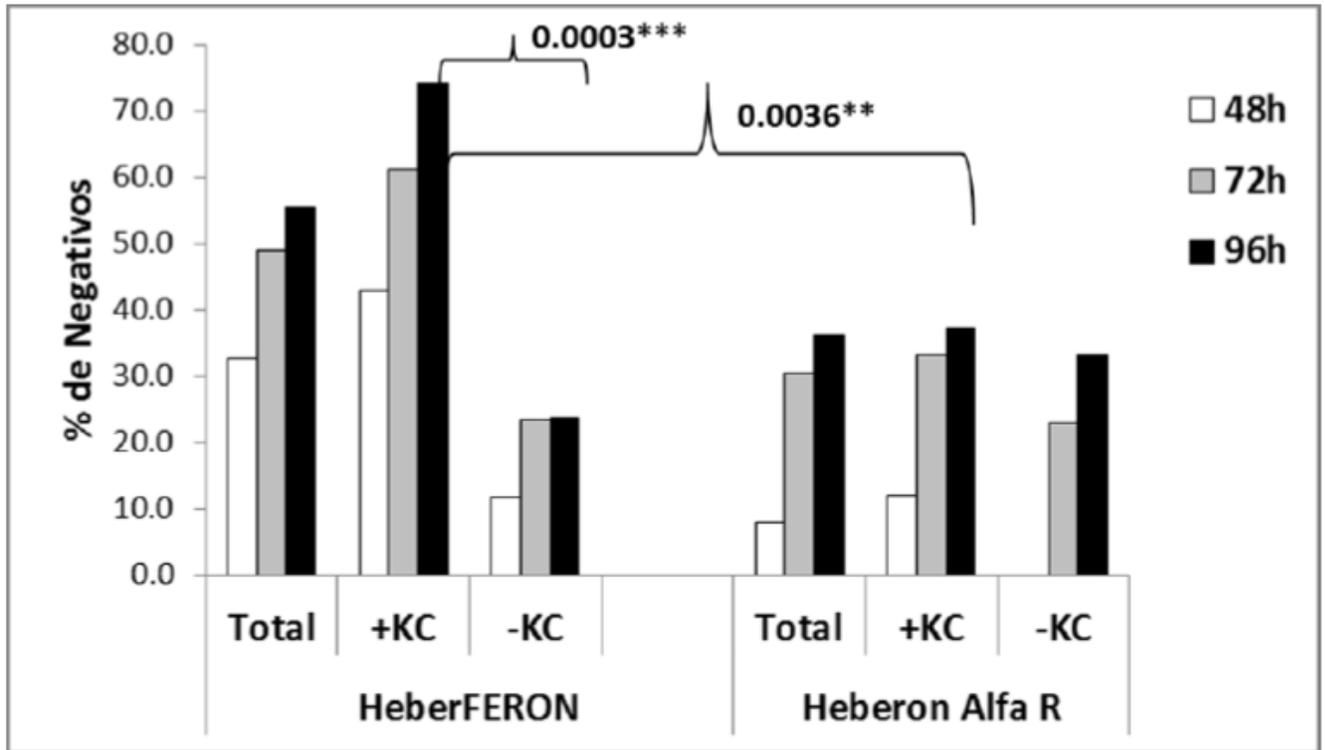
**Figura 5.** Comportamiento de variables farmacodinámicas para el IFN- $\gamma$ . Los datos corresponden con 9 sujetos que recibieron 24.5 MUI de **HEBERFERON**<sup>®</sup>

### Estudio de respuesta antiviral del **HEBERFERON** en pacientes con COVID-19.

El **HEBERFERON**<sup>®</sup> fue evaluado para su efecto antiviral en pacientes con COVID-19 positivo al SARS-CoV-2 en un estudio comparativo con Heberon Alfa R<sup>®</sup> (Estudio ESPERANZA, código: IG/IAG/CV/2001).

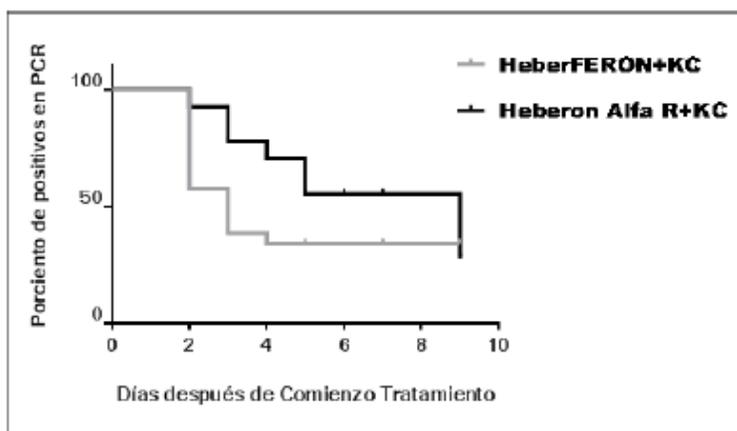
Como se observa en la Figura 6, el esquema de tratamiento sin KC tiene un efecto menor sobre la eliminación del virus, fundamentalmente en el grupo de **HEBERFERON**<sup>®</sup>. Existen diferencias en la negativización desde las 48h hasta las 96h en aquellos pacientes tratados con **HEBERFERON**<sup>®</sup>

con o sin KC (p en Prueba de Fisher, 48h-0,0116\*, 72h-0,0301\*, 96h-0,0036\*\*) y entre los grupos tratados con **HEBERFERON**<sup>®</sup> y Heberon Alfa R<sup>®</sup> desde las 48h hasta las 96h después de iniciado el tratamiento (p en Prueba de Fisher, 48h-0,0305\*, 72h-0,0177\*, 96h-0,0003\*\*\*).



**Figura 6.** Porcentaje de pacientes que negativizaron el virus por tratamiento con los IFNs durante el estudio considerando el uso Kaletra y cloroquina (+KC) o no (-KC) (Población ITTm).

Los 80 pacientes que completaron el tratamiento con **HEBERFERON**<sup>®</sup> y Heberon Alfa R<sup>®</sup>, y subdivididos en base al tratamiento base +/- KC se determina una mediana de tiempo de negativización del virus de 3 días para el grupo de **HEBERFERON**<sup>®</sup> y de 9 días para el grupo tratado con Heberon Alfa R<sup>®</sup> (Figura 7), y Tabla 4, con significación estadística (Log-rank (Mantel-Cox) test, p=0.0219; Gehan-Breslow-Wilcoxon test, p=0.0032, razón de riesgo 2.672; 95% IC, 1.153 a 6.189).



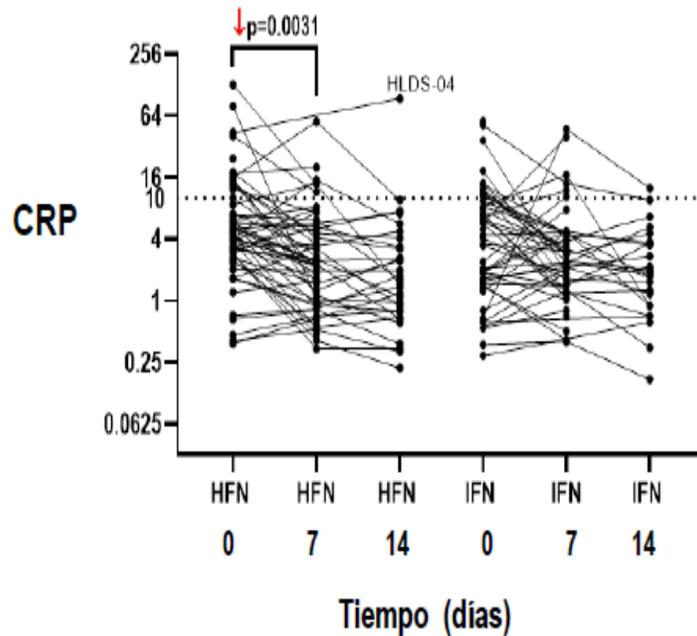
**Figura 7.** Curvas de Kaplan-Meier de porcentaje de pacientes positivos al SARS-CoV-2 desde el comienzo de tratamiento en los grupos tratados con **HEBERFERON®** o Heberon Alfa R® en los pacientes que cumplieron todas las dosis de tratamiento.

**Tabla 4. Análisis estadístico entre las curvas de Kaplan-Meier entre los grupos de tratamiento e intra-grupos con el uso o no de KC.**

HeberFERON vs Heberon Alfa R+KC	
<b>Log-rank (Mantel-Cox) test</b>	
P value	<b>0.0219*</b>
<b>Gehan-Breslow-Wilcoxon test</b>	
P value	<b>0.0032**</b>
<b>Median survival</b>	
HeberFERON+KC	<b>3</b>
Heberon Alfa R+KC	<b>9</b>
<b>Hazard Ratio (Mantel-Haenszel)</b>	
Ratio (and its reciprocal)	<b>2.672</b>
95% CI of ratio	<b>1.153 to 6.189</b>

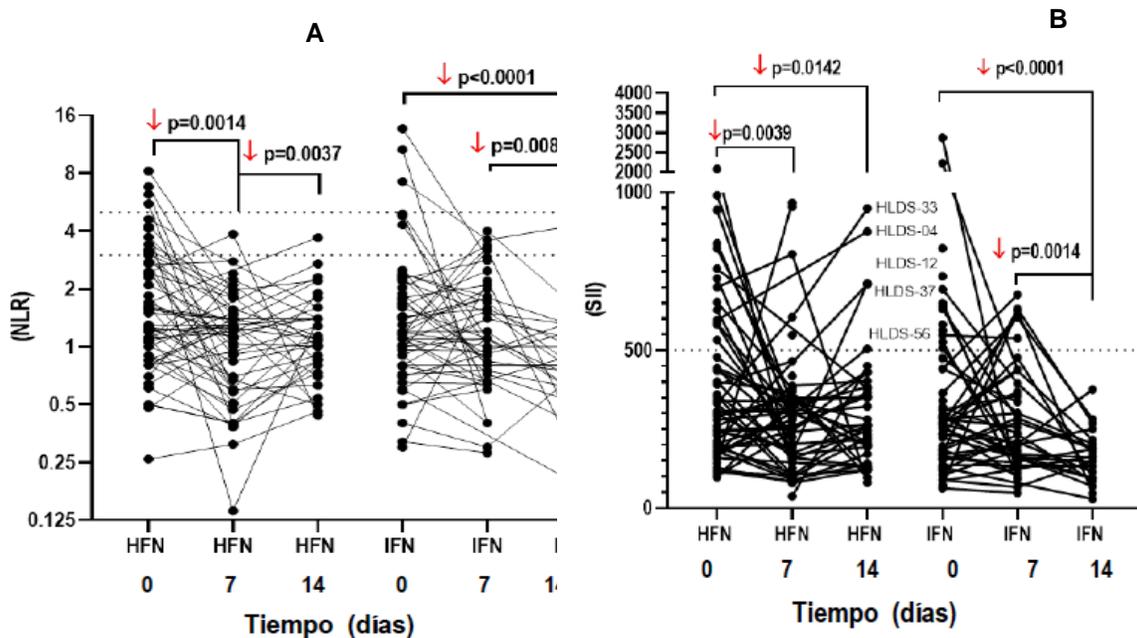
### Estudio de respuesta anti-inflamatoria en pacientes con COVID-19

Un factor relacionado con la respuesta inflamatoria durante la infección por SARS-CoV-2 es la proteína C-reactiva (CRP). En los pacientes tratados con **HEBERFERON®** se constata una reducción de significación en CRP asociada al tratamiento en la primera semana (Figura 8).



**Figura 8.** Comportamiento de las concentraciones de proteína C-reactiva (CRP) en los pacientes tratados con **HEBERFERON**<sup>®</sup> y Heberon Alfa R<sup>®</sup> en el estudio ESPERANZA.

Los parámetros más relacionados con el progreso a la severidad son la concentración de linfocitos ( $\times 10^9/L$ ), la relación entre la concentración de neutrófilos y linfocitos (NLR), la relación entre el conteo de plaquetas y la concentración de linfocitos (PLR) y el índice de inflamación inmune sistémica SII ( $NLR \times PLT$ ).



**Figura 9.** Comportamiento de la relación entre la concentración de (A) neutrófilos y linfocitos (NLR) y de la (B) inflamación sistémica SII (NLR\*PLT) en los pacientes tratados con **HEBERFERON®** y Heberon Alfa R® en el estudio ESPERANZA.

Los pacientes en el grupo **HEBERFERON®** que iniciaron con NLR > 3, mejoran este indicador en la semana 1 de tratamiento independientemente de sus edades o comorbilidades. Aunque con ambos tratamientos aparece una reducción significativa del NLR esta reducción ocurre con mayor rapidez para el tratamiento con **HEBERFERON®** (Figura 9).

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

Reconstituya el bulbo de HeberFERON® con 1 mL (cc) de agua para inyección (USP) suavemente por las paredes del frasco para evitar la formación de espuma. Invierta el bulbo tantas veces como sea necesario hasta la total disolución de su contenido. Extraiga del bulbo la cantidad de mL (cc) necesaria a inyectar según el tamaño de la lesión. Evite la formación de espuma durante todo el procedimiento.

Aplicar el medicamento de manera equidistante bordeando la lesión, a una distancia de 3 a 5 mm del borde tumoral (perilesional). Introducir la aguja 26 corta / larga con el bisel hacia arriba y con un ángulo de 15° (intradérmico). Infiltrar el medicamento lentamente hasta formar el habón y que logre contactar con la periferia tumoral.

Por vía intramuscular administrar según la dosis indicada por el médico. Por vía intravenosa administrar según la dosis indicada, en un volumen menor o igual a 3 cc.

Para asegurar el máximo efectividad del producto, use inmediatamente después de reconstituido y mezclado. No debe usarse si una vez reconstituido, presenta precipitado, turbidez o color. No reutilizar si quedara contenido (desechar).

**Fecha de aprobación / revisión del texto:** 2022-11-30