



RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	HEBERPROT-P® (Factor de crecimiento epidérmico humano recombinante)
Forma Farmacéutica:	Liofilizado para inyección intralesional.
Fortaleza:	75 µg
Presentación:	Estuche con bulbo de liofilizado con FCEhr de 75 µg + ampolleta de disolvente + 1 jeringuilla estéril de 5 mL con aguja 23G x 1½ + 2 agujas estériles 24Gx1½ o 24Gx3/4 + 2 agujas estériles 26G x ½ Estuche por 1 bulbo de liofilizado con FCEhr de 75 µg Estuche por 6 bulbos de liofilizado con FCEhr de 75 µg
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	CENTRO DE INGENIERÍA GENÉTICA Y BIOTECNOLOGÍA, La Habana, Cuba.
Fabricante(s) del producto, ciudad(es), país (es):	1. CENTRO DE INGENIERÍA GENÉTICA Y BIOTECNOLOGÍA, La Habana, Cuba. Planta 4 Ingrediente farmacéutico activo. Planta 10 Revisión, envase y embalaje. 2. INDUSTRIAL BIOTECNOLÓGICO CIGB-MARIEL S.A., Mariel, Cuba Formulación y Llenado Planta E Envase. 3. CENTRO NACIONAL DE BIOPREPARADOS, Bejucal, Cuba. Planta Productos Parenterales 3. Formulación, llenado y liofilización. Planta de envase. Envase. 4. LIOF-PHARMA S.L., Vitoria, España. Producto terminado. 5. LABORATORIO FARMACÉUTICO AICA, La Habana, Cuba. Disolvente

Número de Registro Sanitario: B-06-088-D03

Fecha de Inscripción: 8 de junio de 2006.

Composición:

Cada bulbo de liofilizado contiene:

Factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante (FCEhr) 0.075 mg

Sacarosa

Dextran 40

Hidrogenofosfato de disodio

Dihidrogenofosfato de sodio dihidratado

Cada ampolleta de disolvente contiene:

Agua para inyección 5 mL

Plazo de validez: 36 meses

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

Indicaciones terapéuticas:

El **Heberprot-P®** junto con otras terapias convencionales, está indicado para el tratamiento del pie diabético en pacientes con úlceras neuropáticas e isquémicas de un área superior a 1 cm².

Este medicamento estimula la formación de tejido de granulación útil, que permite el cierre por segunda intención o mediante autoinjerto de piel.

Contraindicaciones:

El **Heberprot-P®** se encuentra contraindicado en:

- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al producto o a cualquiera de sus componentes.
- Pacientes con eventos cardiovasculares agudos como: infarto agudo del miocardio, angina de pecho severa, accidente cerebrovascular agudo o isquemia transitoria o eventos tromboembólicos en los tres meses previos.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa (Clasificación NYHA III y IV), bloqueo aurículo-ventricular severo (grado III) y fibrilación auricular con ritmo descontrolado.
- Pacientes con historia personal o sospecha de enfermedades malignas.
- Pacientes con coma diabético o cetoacidosis diabética.

Precauciones:

La administración de productos biológicos debe ser cuidadosa y tomar las medidas necesarias en caso de eventos adversos inesperados. Antes de usar **Heberprot-P®** se deben tratar condiciones coexistentes, tales como: infección y osteomielitis. Se debe realizar un tratamiento precoz y adecuado de la infección de la lesión previa al uso de **Heberprot-P®**.

En los pacientes con isquemia severa por macroangiopatía periférica se debe realizar algún procedimiento de reperfusión del miembro afectado.

Se desconoce si **Heberprot-P®** pasa a la leche materna. No se recomienda su uso en las madres lactantes. Hasta el momento no se dispone de datos suficientes que avalen su uso en embarazadas y pacientes pediátricos, por lo que el médico debe hacer un balance riesgo-beneficio en cada caso.

Se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes personales de eventos cardiovasculares agudos tales como: infarto agudo del miocardio, accidente cerebrovascular o isquemia transitoria o tromboembolismo; así como en pacientes con enfermedad valvular clínicamente relevante (i.e. válvulas aórticas calcificadas), hipertensión arterial severa e historia de trombosis venosa.

Se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal con creatinina mayor de 200 µmol/ L, por lo que el médico debe hacer un balance riesgo-beneficio en cada caso.

En las lesiones sospechosas de malignidad se debe realizar una biopsia para excluir la existencia de una neoplasia, previo al uso de Heberprot-P®.

Los pacientes que están en tratamiento con **Heberprot-P®** no deben conducir ni utilizar maquinarias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

El tratamiento debe ser realizado por un personal especializado, que disponga de las instalaciones necesarias, así como de experiencia suficiente en el tratamiento del pie diabético.

Las soluciones diluidas de **Heberprot-P®** deben administrarse inmediatamente después de su preparación. Este medicamento sólo podrá utilizarse hasta la fecha de caducidad indicada en el envase.

Efectos indeseables:

La evaluación de los eventos adversos que ocurren luego de la administración de **Heberprot-P®** se realizó en los ensayos clínicos que involucraron a 415 pacientes (2001-2012), así como en un estudio de farmacovigilancia activa en la etapa de post-comercialización (2007 - 2012) sobre el uso de **Heberprot-P®**, en el que participaron 1 788 pacientes.

Del total de eventos adversos registrados los eventos muy frecuentes fueron locales en el sitio de administración: dolor (23.9 %), ardor (23.2 %) e infección local (15.5 %), relacionados con el método de aplicación del medicamento.

Los eventos adversos sistémicos muy frecuentes asociados con el medicamento son los temblores de frío y los escalofríos, que representaron el 33.1% y el 26.8 %, respectivamente, del total de eventos registrados.

En el estudio de Farmacovigilancia activa se registraron 873 eventos adversos, corroborándose como los más frecuentes: dolor en el sitio de aplicación (21.7 %), temblor de frío (19.8 %), ardor en el sitio de aplicación (16.0 %), escalofríos (9.2 %) e infección local (4.1 %).

Otros eventos frecuentes (entre el 1 y 10 % del total de eventos) son: fiebre (2.3 %) y vómitos (1.4 %).

Dentro de los eventos adversos poco frecuentes (entre el 0.1 % y el 1.0 % del total de eventos registrados) se encuentran: cefalea (0.9 %), náuseas (0.8 %), mareos (0.8 %), fatiga (0.2 %), celulitis

(0.2 %), sangramiento en el sitio de administración (0.2%), hipotermia (0.1 %) y sudoración profusa (0.1 %).

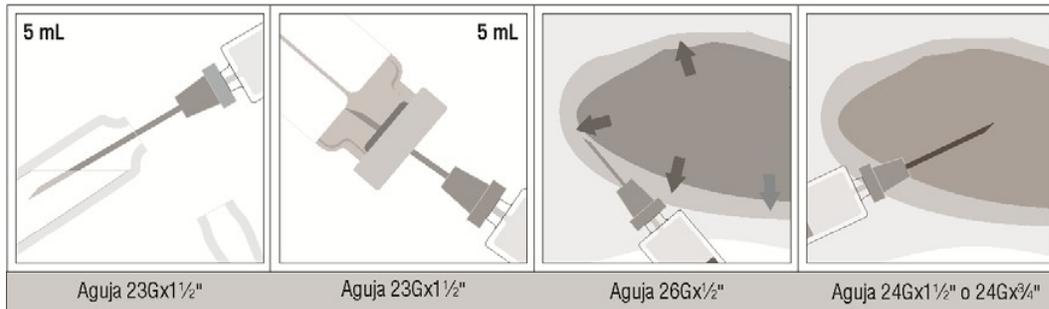
Se estima que desde el inicio de su comercialización (2007) hasta el cierre del 2019 se han expuesto al **Heberprot-P®** un total de 268 354 pacientes a nivel mundial, de ellos 82 832 pacientes en Cuba. Los eventos adversos más frecuentemente notificados fueron: dolor en el sitio de administración, ardor en el sitio de administración, temblor de frío, escalofríos, e infección local. Del total de eventos registrados, se describieron eventos adversos graves no mortales asociados al uso del producto en el 1.3 % de los pacientes expuestos, siendo la infección local el evento adverso grave más frecuente asociado al uso del producto (1.2 %) y reacción anafiláctica como un evento muy raro (0.002 %).

Posología y modo de administración:

Heberprot-P® debe utilizarse siempre unido al cuidado adecuado de la úlcera del pie diabético, dado por el desbridamiento oportuno de las lesiones, alivio de las zonas de presión y las curas sistemáticas. Se debe realizar el diagnóstico y el tratamiento precoz y adecuado de la infección de la úlcera, previo al uso de **Heberprot-P®**.

Heberprot-P® se administrará a razón de 75 µg diluido en 5 mL de agua para inyección, 3 veces por semana por vía intralesional. Las administraciones se mantendrán hasta que se logre granulación completa de la lesión, cierre de ésta mediante injerto o se alcance un máximo de 8 semanas de tratamiento.

Se debe discontinuar el tratamiento en los casos que se alcance tejido de granulación útil que cubra toda la extensión de la lesión o se logre una reducción del área hasta menos de 1 cm². Las infiltraciones deben hacerse después de la cura de las lesiones: en los bordes de las úlceras, con agujas de 26Gx1/2" y en el fondo, en caso de lesiones profundas deben usarse agujas de 24Gx1/2" o 24Gx3/4". Se deben infiltrar primero las zonas más limpias de las lesiones y se debe cambiar de aguja en los diferentes sitios de punción a fin de evitar la transmisión de la posible infección de un sitio a otro. Posteriormente, la lesión debe cubrirse con un apósito de gasa humedecido con solución salina que mantenga el ambiente húmedo y limpio.



Si después de 3 semanas de tratamiento continuado no existe formación de tejido de granulación útil en el lecho de la úlcera, se debe re-evaluar el tratamiento y valorar otros factores que puedan dificultar la cicatrización, entre ellos la osteomielitis, la infección local y el descontrol metabólico.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se conoce si Heberprot-P® interacciona con otros medicamentos de uso tópico. Es por ello que se recomienda no aplicarlo con otros productos de esta naturaleza.

Sobredosificación:

No se ha producido ningún caso de sobredosis ni se conocen antídotos para este producto. Por la aplicación local de **Heberprot-P[®]** y por el compromiso circulatorio de los pacientes diabéticos con lesiones avanzadas, es poco probable que puedan producirse efectos sistémicos.

Propiedades farmacodinámicas: ATC: D03AX

Grupo farmacoterapéutico: D: dermatológicos, D03: preparaciones para el tratamiento de heridas y úlceras, D03A: cicatrizantes, D03AX: otros cicatrizantes.

El efecto del Factor de Crecimiento Epidérmico (FCE) ha sido ampliamente estudiado en el proceso de cicatrización. El mismo es una molécula proteica, sencilla, que tiene un peso molecular de 6045 daltons, un punto isoeléctrico de 4.6 y consta de 53 aminoácidos. Estimula tanto la proliferación de fibroblastos como de células epiteliales. Presenta potente actividad mitogénica *in-vivo* sobre las células epidérmicas, musculares lisas de los vasos, fibroblastos y queratinocitos, entre otras.

Los primeros efectos biológicos atribuidos al FCE fueron la apertura precoz de los párpados y la erupción temprana de la dentición cuando se administraba por vía parenteral a ratones recién nacidos. Posteriormente fue aislado por Cohen y Carpenter de la orina humana y después de esto se ha reportado su detección en varios de los fluidos del organismo humano como suero, saliva, jugo gástrico, calostro, líquido amniótico y seminal.

Esta molécula regula el crecimiento, la diferenciación y metabolismo de varias células. Estimula la migración y proliferación de fibroblastos que permiten la síntesis y depósito de colágeno. También son quimioatrayentes y mitógenos de células endoteliales y epiteliales.

El FCE ejerce su acción mediante la unión a un receptor específico ubicado en la membrana de las células blanco. El receptor es una glicoproteína con actividad tirosina quinasa. Se ha reportado la presencia de este receptor en varias líneas celulares humanas excepto en las células hematopoyéticas. Se encuentra en abundancia relativa en la piel.

Varios estudios de farmacodinamia experimental se han realizado aplicando el FCEhr por vía parenteral en los que se han puesto de manifiesto su papel protector y trófico. En ratas sometidas a una axotomía total transversal del nervio ciático a la altura de la región coxofemoral se demostró el efecto neuroprotector de la inyección perilesional de FCEhr mediante la estimulación de la respuesta de regeneración morfofuncional del axón y de síntesis de mielina por el nervio y sus células. En dos estudios independientes y extemporáneos se demostró que el tratamiento: a) favoreció el restablecimiento de la conducción nerviosa motora a los 60 días de provocado el trauma después de un tratamiento con FCEhr durante 20 días; b) favoreció la recuperación del axón y de la mielina y previno o atenuó los cambios sugerentes de degeneración intraxonial; c) previno o postergó el debut de cambios tróficos de los tejidos blandos de la extremidad (piel y anejos) como la aparición de úlceras plantares y la necrosis de los dedos.

En dos estudios realizados en roedores, en un caso con quemaduras hipodérmicas de aproximadamente 8-9 % y en otro de daño multiorgánico inducido por tioacetamida, se obtuvo disminución de la letalidad y menor magnitud del daño gastrointestinal y renal en los animales tratados con una dosis de 30 μ g/ kg de FCEhr intraperitoneal, con respecto al control. Por otro lado, se ha evidenciado protección dosis-efecto del FCEhr en modelos de daño hepático y de isquemia/ reperusión en riñón, al ensayar dosis de 500 y 750 μ g/ Kg por vía peritoneal. Los marcadores de estrés oxidativo, como el malonil dialdehído, fueron significativamente menores en los grupos tratados.

En biopsias del tejido de granulación de pacientes tratados con el Heberprot-P[®] se ha observado neovascularización de microvasculatura en casos isquémicos y una reacción proliferativa en los neuropáticos.

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

Los niveles fisiológicos de FCE en plasma no son detectables, pero las plaquetas contienen niveles sustanciales (aproximadamente 500 pmol/ 10¹² plaquetas). Después de la coagulación, las concentraciones de FCE alcanzan los 130 pmol/L, lo cual es suficiente para inducir la mitosis y migración celular.

Los perfiles farmacocinéticos (FK) del 125I-FCEhr administrado, su distribución en órganos y vías de eliminación han sido objeto de análisis. Se realizaron estudios en ratas y perros tras una administración única, tanto por vía tópica como endovenosa. Los mayores niveles, expresados en ng equivalentes por gramo de tejido, se alcanzaron en riñones, hígado, piel y estómago. Según los datos de radiactividad, a las 96 horas se detecta aún eliminación de un valor correspondiente al 78 % del producto en la orina. El comportamiento cinético del FCEhr tras la administración i.v. se caracteriza por una rápida fase de distribución seguida de una fase de eliminación más lenta, tanto para sangre como para plasma. Se ha demostrado que el hígado y el riñón son los dos órganos clave responsables de la fase rápida de distribución. La concentración sanguínea resultó siempre inferior a la plasmática. El FCEhr no se distribuye en la fracción celular sanguínea, hecho esperable por la conocida carencia de receptores en estas estirpes celulares. El FCEhr sufre una rápida e importante degradación en el organismo antes de ser excretado por la orina, principal vía de eliminación según estos resultados. Se ha planteado que el riñón es el principal órgano que participa en la captación y el metabolismo de FCEhr. Apenas existe paso del FCEhr a la circulación cuando se administra tópicamente, tanto en los animales con piel intacta como en los que sufrieron lesión.

En un estudio de farmacocinética después de la administración intralesional de Heberprot-P□□25 µg o 75 µg, 3 veces por semana en pacientes con úlceras de pie diabético grados 1 y 2 de Wagner se alcanzaron los niveles plasmáticos de FCEhr máximos a los 5-15 minutos de administrado (Tmax.). La eliminación fue rápida, en alrededor de 2 horas. Los valores promedio de AUC para 25 µg fueron 85.1 pg.h/ mL, tanto después de la primera (período I), como después de haber recibido más de 15 administraciones (período II), mientras que para 75 µg fueron 197.8 y 243 pg.h/ mL en los períodos I y II respectivamente, lo que indica que no hubo acumulación de FCEhr durante el tratamiento. No se observaron diferencias entre las dosis en los t_{1/2} ni en el tiempo de residencia medio en el cuerpo, próximos a 1 hora. No se detectó en orina aumento en la eliminación de FCEhr en las 48 horas siguientes a la administración, comparado con el grupo que recibió placebo, por lo que el FCEhr en orina debe corresponder al producido endógenamente. En este estudio se obtuvo cierre total de las úlceras en el 87.5 % de los pacientes a las 12 semanas después de iniciado el tratamiento con cualquiera de las dosis.

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

Utilizar cada bulbo de Heberprot-P® para un solo paciente.

Se debe tener cuidado para evitar deterioros y contaminación bacteriana de los bulbos. El personal que administra el producto debe lavarse las manos adecuadamente y colocarse guantes antes de la aplicación del Heberprot-P®.

Se debe ser cuidadoso para evitar la extensión de la infección en las lesiones. Se recomienda el cambio de aguja para la aplicación en diferentes partes de la lesión.

Una vez terminado el tratamiento se debe desechar el medicamento restante.

Fecha de aprobación/revisión del texto: 2024-05-27.