

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	HEBERKINASA® 1 500 000 UI. (Estreptoquinasa recombinante).
Forma farmacéutica:	Liofilizado para inyección IV, intracoronaria.
Fortaleza:	1 500 000 UI.
Presentación:	Estuche por 1 ó 30 bulbos de vidrio incoloro con 1 500 000 UI cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	CENTRO DE INGENIERÍA GENÉTICA Y BIOTECNOLOGÍA, La Habana, Cuba.
Fabricante del producto terminado, ciudad, país:	CENTRO DE INGENIERÍA GENÉTICA Y BIOTECNOLOGÍA, La Habana, Cuba.
Número de Registro Sanitario:	1507.
Fecha de Inscripción:	20 de marzo de 2000.
Composición:	
Estreptoquinasa humana recombinante	1 500 000 UI
Albúmina sérica humana 20 %	
L-glutamato de sodio monohidratado	
Plazo de validez:	Producto sin reconstituir: 36 meses. Producto reconstituido: 24 horas.
Condiciones de almacenamiento:	Producto sin reconstituir: Almacenar de 2 a 8 °C. Producto reconstituido: Almacenar de 2 a 8 °C.

Indicaciones terapéuticas:

La elección de la terapéutica trombolítica frente a otros tratamientos debe ser evaluada para cada paciente. En el infarto del miocardio agudo (IMA), el diagnóstico debe cumplir las siguientes características: pacientes de cualquier edad y sexo, con dolor en la cara anterior del tórax o con cuadro clínico sugestivo de isquemia miocárdica, de más de 30 minutos de duración, en las 12 horas precedentes al inicio del tratamiento, acompañado de supradesnivel del segmento ST en el electrocardiograma (ECG), de más de 1 mm, en 2 o más derivaciones de las siguientes: DI, DII, DIII, aVL, o aVF, o de más de 2 mm en 2 o más derivaciones precordiales contiguas, o bloqueo de rama.

La eficacia de HEBERKINASA® ha sido demostrada en ensayos clínicos en el tratamiento del IMA en 3165 pacientes. Se logra el 28 % de reducción de mortalidad intrahospitalaria relativa a los pacientes donde no se aplica tratamiento trombolítico (aproximadamente 40 vidas salvadas por cada 1000 pacientes tratados). El uso intracoronario, con control angiográfico, demostró el 70 % de reperfusión coronaria después de la aplicación de la HEBERKINASA®. El tratamiento contribuye a la reducción del

tamaño del infarto, como lo indica la reducción en la frecuencia de insuficiencia cardíaca y shock cardiogénico (12,2 vs. 20,5 %, y 1,4 vs. 8,0 %, respectivamente). Estas complicaciones se asocian frecuentemente a infartos de gran tamaño.

Otras aplicaciones:

- Trombosis venosa profunda, donde se logra la lisis de los trombos en menos de 72 horas y se evita la aparición del síndrome postflebítico a largo plazo.
- Trombosis de acceso vascular permanente, de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal tratados por hemodiálisis periódica, donde se logra recuperar la fístula arteriovenosa ocluida en el 70 % de los casos tratados.
- Disfunción de prótesis valvulares cardíacas por trombos, donde se obtuvo el 93,3 % de éxito, con lo cual se evita la intervención quirúrgica de urgencia y se redujo la mortalidad del cuadro.
- En el tromboembolismo pulmonar se logra una recuperación rápida de la función cardiopulmonar y se evita la afectación del lecho vascular.

Contraindicaciones:

HEBERKINASA® se encuentra contraindicada en hemorragias activas, tumor cerebral o accidente cerebrovascular, cirugía torácica reciente, hipertensión grave no controlada, aneurisma disecante, enfermedad cerebrovascular, endocarditis bacteriana subaguda, retinopatía diabética hemorrágica, traumatismos graves o menores recientes, sepsis en el lugar o cerca del trombo, embarazo y lactancia. También en TB activa, insuficiencia renal y/o hepática.

Administración de estreptoquinasa en el año precedente o antecedentes de alergia a la misma

Se deberá evaluar la relación riesgo-beneficio en todo cuadro clínico donde exista riesgo de hemorragia o en la que sería difícil controlarla debido a su localización.

Precauciones:

En pacientes con 75 años o más, aumenta el riesgo de hemorragia cerebral. Debe administrarse con gran precaución durante los primeros 10 días después del parto por el mayor riesgo de hemorragia. Para minimizar el riesgo de hemorragia durante la terapéutica trombolítica, el paciente deberá estar en cama, reposo absoluto, evitando toda manipulación o movimiento, procedimientos invasores (biopsias) o inyecciones intramusculares que no sean esenciales. Si se estaba realizando tratamiento con heparina, deberá suspenderse. La resistencia a la lisis del trombo aumenta con su antigüedad, por lo que la terapéutica se debe efectuar lo antes posible después de aparecer los síntomas clínicos.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Sólo debe utilizarse bajo prescripción facultativa. El tratamiento debe ser realizado por un personal especializado, que disponga de instalaciones diagnósticas necesarias, así como de experiencia suficiente en la terapéutica trombolítica del IMA y de otras enfermedades trombóticas. Este medicamento sólo podrá utilizarse hasta la fecha de caducidad indicada en el envase.

Después de reconstituída, la solución puede ser conservada entre 2 y 8 °C durante 24 horas, sin que ello implique pérdida de su actividad. Después de ese periodo de tiempo de reconstitución, no se debe usar la solución.

Efectos indeseables:

En los ensayos clínicos con HEBERKINASA® se incluyeron más de 3000 pacientes.

Proporción de pacientes con eventos adversos > 1 %

Eventos adversos	%	Eventos adversos	%	Eventos adversos	%
Arritmia	47,8	Otros	2,2	Shock anafiláctico	0,8
Hipotensión arterial	24,0	Re-infarto del miocardio	2,4	Muerte súbita	1,6
Escalofríos	12,7	Náusea	2,1	Shock cardiogénico	1,4
Temblor	12,0	Accidente cerebrovascular (AVE)	1,1	Sangramiento	3,2
Angina de pecho	10,0	Hemorrágico	0,3	Mayor	0,9
Vómitos	7,7	Isquémico	0,6	Menor	2,3
Fiebre	7,3	Indefinido	0,2	Rotura de pared cardiaca (confirmado por necropsia)	1,8
Edema angioneurótico	0,2	Alergia	3,2	-	-

En la tabla siguiente se presenta la frecuencia acumulada de aparición de los eventos adversos en los diferentes ensayos clínicos realizados con HEBERKINASA® según tipo de evento y órgano / sistema.

Órganos y sistemas	Muy frecuentes (> 10 %)	Frecuentes (< 10 %; > 1 %)	Infrecuentes (< 1 %; > 0,1 %)
Generales del organismo	Escalofríos (12,7 %) Temblor (12,0 %)	Fiebre (7,3 %)	Shock (0,8 %)
Desórdenes del ritmo cardiaco	Arritmia (47,8 %)		
Desórdenes generales del aparato cardiovascular	Hipotensión arterial (34,0 %)		Hemopericardio (0,7%)
Sistema gastrointestinal		Vómitos (7,7 %) Náuseas (2,1 %)	
Sistema nervioso central y periférico			AVE (1,1 %)
Sistema cardiovascular	Angina de pecho (10,0 %)	Re-infarto (2,4 %), Muerte súbita (1,6 %), Shock cardiogénico (1,4 %)	Rotura de pared (1,8 %)
Sistema respiratorio			Bronconeumonía (0,2 %)

En el estudio de post comercialización de farmacovigilancia activa del uso de HEBERKINASA® en el infarto miocárdico agudo, se reportaron 1496 pacientes con eventos adversos, los más frecuentes fueron: hipotensión (36,0 %), arritmias (35,5 %), escalofríos (26,8 %), temblores (24,9 %), vómitos (23,6 %), náuseas (13,0 %), alergias (5,9 %), hemorragias (5,4 %) y fiebre (5,2 %).

Distribución de los eventos adversos en la farmacovigilancia activa por órganos y sistemas

Órganos y sistemas	Muy frecuentes (> 10 %)	Frecuentes (< 10 %; > 1 %)	Infrecuentes (< 1 %; > 0,1 %)
Generales del organismo	Escalofríos (26,8 %) Temblores (24,9 %)	Fiebre (5,2 %) Alergias (5,9 %) Sudoración (1,1 %)	
Desórdenes del ritmo cardíaco	Arritmia (36,0 %)		
Desórdenes generales del aparato cardiovascular	Hipotensión arterial (35,9 %)		
Sistema gastrointestinal	Vómitos (23,6 %) Náuseas (13,0 %)		
Sistema cardiovascular			Rotura de pared (0,7 %)
Sistema nervioso central y periférico			AVE hemorrágico (0,2 %)
Sistema músculo - esquelético		Dolor lumbar (1,3 %)	Calambres musculares (0,6 %)

Posología y modo de administración:

Reconstitución y preparación del medicamento

La reconstitución y dilución del medicamento, cuando va a ser aplicado en infusión intravenosa, se realiza con 5 mL de agua para inyección, tratando de dirigir el líquido hacia las paredes del bulbo, el cual se debe girar cuidadosamente para evitar la formación de espuma. La solución concentrada obtenida se transfiere asépticamente a un frasco de infusión de volumen adecuado, de acuerdo con las necesidades del paciente. Las soluciones más apropiadas son las de cloruro de sodio al 0,9 % o dextrosa al 5 %. No se deben adicionar otros productos a esta preparación.

Infarto Agudo de Miocardio

La administración de HEBERKINASA® debe comenzar lo antes posible, nunca más de 12 horas después del inicio de los síntomas, por vía intravenosa o directamente por vía intracoronaria. En el tratamiento sistémico se administrará HEBERKINASA® una sola vez a través de una vena periférica a la dosis de 1 500 000 UI en el transcurso de 60 minutos.

Cuando se administra el producto por vía intracoronaria, a través de un catéter coronario, se recomienda la aplicación de un bolo de 20 000 UI, seguido de una infusión de 2000 a 4000 UI por minuto durante 30 a 90 minutos.

Trombosis Venosa Profunda

Para la aplicación de HEBERKINASA® en este tipo de afección, se usará la vía endovenosa por catéter loco-regional en la región axilo-subclavia o de la pierna. Cuando la trombosis sea en más de una localización, se aplicará el producto en el miembro más afectado.

La aplicación debe iniciarse lo más pronto posible después del comienzo de la trombosis. Los pacientes recibirán una dosis inicial de 250 000 UI en un plazo de 30 minutos, y una dosis de mantenimiento de 100 000 UI por hora en infusión continua de 24 a 72 horas en dependencia del momento de disolución del trombo.

Trombosis del acceso vascular permanente de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal tratados por hemodiálisis periódica

En esta afección, HEBERKINASA® se administrará directamente en la porción arterial del acceso vascular, por infusión continua, 1 000 000 UI durante un período máximo de tiempo de 1 hora.

Disfunción de prótesis valvulares cardíacas por trombos

A través de una vena periférica de los miembros superiores, se administran 250 000 UI de HEBERKINASA® diluidas en 100 mL de dextrosa al 5 % o solución salina fisiológica, en el transcurso de 30 minutos.

Se debe continuar con 100 000 UI por hora durante 72 horas o menos en caso de que se logre la lisis del trombo, evidenciada clínica e imagenológicamente.

Tromboembolismo pulmonar

A través de una vena periférica de los miembros superiores se administran 250 000 UI de HEBERKINASA® diluidas en 100 mL de dextrosa al 5 % o solución salina fisiológica, en el transcurso de 30 minutos. Se debe continuar con 100 000 UI por hora durante 72 horas o menos en caso de que se logre la lisis del trombo, evidenciada por la clínica.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Aumenta el riesgo de hemorragias severas en pacientes que reciben corticoides, ácido etacrínico o salicilatos no acetilados. El uso de antifibrinolíticos inhibe la acción de los trombolíticos. Anticoagulantes derivados de la cumarina o heparina aumentan el riesgo de hemorragia. Los anti-inflamatorios no esteroideos como ácido acetilsalicílico (ASA), indometacina y fenilbutazona inhiben la agregación plaquetaria y pueden causar ulceración o hemorragia gastrointestinal.

Sin embargo, en los casos de infarto del miocardio está indicada la administración concomitante de ASA ya que se suman los efectos beneficiosos de la HEBERKINASA® y el ASA en cuanto a reducción de letalidad a corto plazo. El dipiridamol, piperacilina, ácido valproico y ticarcilina también inhiben la agregación plaquetaria con aumento del riesgo de hemorragia.

Uso en embarazo y lactancia:

No se recomienda su uso en estas situaciones.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

No procede. Se trata de una urgencia médica con hospitalización del paciente. En cualquier caso, los pacientes en tratamiento con HEBERKINASA® no deben conducir vehículos ni maquinarias.

Sobredosis:

Una sobredosis de HEBERKINASA® aumenta el riesgo de hemorragias.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: B01AD01.

Grupo farmacoterapéutico: B: sangre y órganos hematopoyéticos, B01: agentes antitrombóticos, B01A: agentes antitrombóticos, B01AD: enzimas, B01AD01: estreptoquinasa.

El efecto trombolítico de la estreptoquinasa recombinante (SKr) ha sido ampliamente estudiado en varias situaciones patológicas ocasionadas por una trombosis intravascular o incluso intratisular, siendo el IMA el de mayor extensión e impacto en los servicios de salud. Con el uso de trombolíticos se ha logrado una eficacia del 70 % en esta patología en cuanto a reperusión coronaria y una reducción significativa de la mortalidad al alta hospitalaria en el orden del 30 %.

La SK es una enzima proteolítica de 414 aminoácidos producida por un gran número de estreptococos β -hemolíticos, que activa indirectamente el sistema fibrinolítico por la formación de un complejo activador con el Plg. Este complejo convierte el Plg en Plm, y activa otras moléculas de Plg. La Plm lisa la fibrina insoluble, ocasionando la disolución del trombo.

Para la demostración del efecto terapéutico principal de la actividad trombolítica *in vivo* de la estreptoquinasa recombinante, se desarrollaron dos modelos experimentales en perros: la trombosis arterial coronaria inducida por trombina y la trombosis venosa iliofemoral.

En el modelo de trombosis arterial coronaria inducida por trombina, todos los animales desarrollaron los signos típicos de isquemia. La trombolisis fue generalmente precedida por arritmia y la disminución de los niveles de fibrinógeno hasta 130 ± 255 mg / 100 mL en 1 hora, para valores normales de 327 ± 127 mg / 100 mL. En el grupo placebo no se observó disminución de este parámetro. La trombolisis coronaria se logró en todos los animales tratados con 1 000 000 UI (10 000 UI/minuto) tanto por vía intracoronaria como intravenosa. El modelo de trombosis arterial coronaria en perros sirvió para demostrar la efectividad trombolítica de la estreptoquinasa recombinante producida en *Escherichia coli*.

En el modelo de trombosis venosa iliofemoral, se estudió la evolución de la lisis del trombo en el tiempo, por la detección de las variaciones de radiación gamma producida por la lisis de un trombo formado con fibrinógeno marcado con ^{125}I . La mayor velocidad de la actividad trombolítica se obtuvo con la HEBERKINASA® en relación a la Kabikinasa. Se alcanzó el 50 % de la lisis del coágulo antes de la hora en la dosificación baja (8×10^4 U/Kg inicial y 2×10^4 U/Kg de mantenimiento), y entre los 15 y 30 minutos en la dosificación alta (1.6×10^5 U/Kg inicial y 4×10^4 U/Kg de mantenimiento). La HEBERKINASA® alcanzó a las 4 horas de tratamiento, el 80.6 % y el 95.4 % de la lisis del trombo, en el esquema de dosificación baja y alta respectivamente, con un efecto sobre la lisis del coágulo superior a la Kabikinasa.

Ambos modelos experimentales caracterizan la actividad farmacológica principal de la estreptoquinasa recombinante, al evaluar por distintos métodos físicos y bioquímicos el efecto de la activación del complejo plasminógeno-estreptoquinasa sobre la fibrina de los trombos experimentales, determinando con ello una eficiente disolución del trombo experimental, tanto arterial como venoso.

En los modelos *in vitro* se evaluó la actividad de la estreptoquinasa a través de la formación de plasmina, midiendo su actividad proteolítica frente a un sustrato cromogénico (S-2251) que permite la cuantificación de la actividad espectrofotométricamente. Se evaluó la capacidad de activación del plasminógeno en distintas especies, siendo el humano el más sensible, luego el conejo y el perro, aunque la concentración efectiva (CE_{50}) fue similar, aproximadamente entre 15 y 20 UI/mL. No hubo diferencia significativa en la actividad biológica de la estreptoquinasa natural (Streptase) y la

estreptoquinasa recombinante (HEBERKINASA®) al evaluar la formación de plasmina en tres niveles de dosis, tanto en sangre de perros como de humanos.

En humanos, la eficacia terapéutica de la SK ha sido investigada en miles de pacientes examinados en distintas etapas de grandes ensayos clínicos. El ensayo GISSI-2 fue uno de los estudios multicéntricos más grandes, que se concibió con el objetivo de comparar exactamente la eficacia del t-PA contra la SK en alrededor de 12,000 pacientes con IAM. En este estudio no se obtuvieron diferencias significativas en la mortalidad hospitalaria, que quedó demostrado con una mortalidad de 9,0 y 8,6 % en los pacientes tratados con el t-PA y la SK, respectivamente.

Se han identificado 4 tipos de SKs de diferentes cepas de estreptococos. Estas poseen una alta homología en cuanto a la secuencia de aminoácidos. La más utilizada en la investigación y en la clínica ha sido la SKC.

La SKC-2 (HEBERKINASA®) es una SK recombinante obtenida en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB, La Habana) como resultado de la expresión del gen *skc-2* de *Streptococcus equisimilis* (ATCC 9542) en *Escherichia coli*. Está respaldada por una patente con propiedad intelectual sobre este gen otorgado en 13 países. La SKC-2 presenta cinco aminoácidos diferentes con respecto a la SKC y constituye la primera proteína de SK obtenida por ingeniería genética. Ha sido utilizada hasta el momento en el tratamiento del IMA en más de 40,000 pacientes en Cuba.

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

Los estudios farmacocinéticos realizados mediante el marcaje isotópico tanto de la estreptoquinasa natural (Streptase) como de la recombinante (HEBERKINASA®), identifican claramente un comportamiento bifásico de la distribución de la concentración en sangre.

Se realizó además la comparación del perfil farmacocinético de ambas estreptoquinasas, encontrándose similitud en el área bajo la curva entre tiempo cero y cuatro horas, lo que pudiera indicar su equivalencia biológica. La cinética de formación de plasmina en el tiempo, luego de la administración endovenosa de ambas estreptoquinasas, tiene un comportamiento monofásico.

El análisis del tiempo de vida media ($t_{1/2}$) y el tiempo medio de residencia (MRT) sugiere que la HEBERKINASA® tiene un efecto de activación más rápido que la Streptase, sin que difieran el área bajo la curva en más de un 20 % entre 0 y 4 horas.

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

Utilizar cada bulbo de HEBERKINASA® 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 manipulación de HEBERKINASA®.

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

La fecha de vencimiento para el producto se indica en la etiqueta y el estuche del producto.

Conserve el medicamento siempre en su envase original.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2019-01-16.