

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 por 1 bulbo de vidrio incoloro de liofilizado, 1 ampolleta de vidrio incoloro de disolvente, 1 jeringuilla PP estéril de 5 mL, 1 aguja estéril 23G x 1½", 2 agujas estériles 24G x 1½" ó 24G x ¾" y 2 agujas estériles 26G x ½".

Estuche por 1 ó 6 bulbos de vidrio incoloro de liofilizado.

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: 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

Dextrana 40

Hidrógeno fosfato de disodio

Dihidrógeno fosfato de sodio dihidratado

Cada ampolleta de disolvente contiene:

Agua para inyección

Plazo de validez: 36 meses.

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

Indicaciones terapéuticas:

Solo debe usarse bajo PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA.

El HEBERPROT-P® está indicado, junto a otras terapias convencionales, para el manejo del pie diabético en pacientes con úlceras neuropáticas e isquémicas, con un área superior a 1 cm², para estimular la formación de tejido de granulación útil que permita el cierre por segunda intención o mediante autoinjerto de piel, según ha sido demostrado en varios estudios clínicos.

En el primer estudio piloto en 14 pacientes con úlceras de pie diabético entre 21 y 78 cm², grados 3 y 4 según la clasificación de Wagner, la mayoría isquémicos y sin otra alternativa terapéutica, se administró HEBERPROT-P® 25 µg por vía intralesional, 3 veces por semana, hasta lograr la formación de tejido de granulación o un máximo de 20 aplicaciones. Se obtuvo respuesta total (> 75 % de la

superficie de la úlcera cubierta por tejido de granulación) en 7 (50 %) pacientes en 33 días como promedio, quienes lograron el cierre completo de la lesión (en 57 días como promedio) y la prevención de la amputación. Solamente se observó recurrencia en un paciente luego del seguimiento de un año. El producto fue seguro, reportándose como principal evento adverso el dolor en la zona de inyección.

Seguidamente se realizó un ensayo multicéntrico, a doble ciegas, aleatorizado entre los niveles de 25 µg y 75 µg en cada aplicación, tres veces por semana hasta la granulación completa u ocho semanas. Se incluyeron 41 pacientes, con lesiones con una extensión de más de 20 cm² como mediana, grados 3 y 4 según Wagner, más del 50 % isquémicos. Se obtuvo respuesta completa de granulación en el 82.6 % y 61.1 % de los pacientes a las 3.8 y 4.9 semanas de tratamiento como mediana en los grupos de 75 µg y 25 µg, respectivamente. La epitelización completa a las 20 semanas después del inicio del tratamiento ocurrió en el 56 % y 50 % de los pacientes, respectivamente. En el seguimiento al año, un paciente del grupo de 75 µg tuvo recidiva de la lesión. Se concluyó que el producto es efectivo y seguro para lograr la formación de tejido de granulación útil, cicatrización por segunda intención y reducir el riesgo de amputación (al 66 %) en pacientes con lesiones del pie diabético avanzado y riesgo de amputación mayor. Los eventos adversos más frecuentes fueron infección local (19.6 %), ardor y dolor en la zona de inyección (17.1 %), temblor de frío (14.6 %), escalofríos (12.2 %) y fiebre (9.8 %).

Se realizaron además dos estudios observacionales y longitudinales prospectivos. En el primero, el HEBERPROT-P® se extendió a todo el país y se administró a pacientes con úlceras avanzadas, grados 3 ó 4 de Wagner, con más de 20 cm² de extensión como mediana, a dosis de 25 µg, 3 veces por semana hasta obtener granulación completa o un máximo de 8 semanas de tratamiento. Se reportaron los siguientes resultados: 83.9 % de los pacientes lograron respuesta total de granulación, 73 % de los evaluados con cierre completo de la lesión en 75 días como promedio, 82.8 % no amputados. Los eventos más frecuentes fueron dolor (20.4 %), ardor (10.8 %), fiebre (9.7 %), escalofríos (7.5 %), temblor de frío (5.4 %), sobregranulación (4.3 %), infección local (4.3 %) y linfangitis (2.2 %).

En el segundo estudio se incluyeron 20 pacientes que fueron tratados con el producto, en la dosis de 75 µg por aplicación, 3 veces por semana hasta obtener el cierre de la lesión. Se obtuvo respuesta total de granulación en todos los casos en 23 días como promedio. Se reportó el cierre completo de la lesión en el 80 % de los pacientes en 35 días como promedio. Ningún paciente fue amputado. El producto fue bien tolerado. Hubo dos abandonos voluntarios por causas no relacionadas con el producto. Los eventos más frecuentes fueron ardor en la zona de inyección (45.0 %), temblor de frío (40.0 %), escalofríos (30.0 %), debilidad (25.0 %) e infección local (10.0 %).

Finalmente se hizo un estudio confirmatorio, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciegas, donde se compararon 3 grupos de tratamiento (HEBERPROT-P® 75 µg, 25 µg y placebo) en pacientes con úlcera de pie diabético avanzadas (grados 3 y 4 de Wagner, más del 50 % isquémicos y con más de 20 cm² como mediana de área inicial de las lesiones). El tratamiento se aplicó 3 veces por semana hasta la granulación total u ocho semanas como máximo. La aplicación de HEBERPROT-P®, a ambos niveles de dosis, ofreció más del 30 % de ventaja sobre el placebo en cuanto a la proporción de pacientes con más de 50 % de su lesión cubierta por tejido de granulación a las dos semanas de tratamiento. Al final del tratamiento la proporción de pacientes con respuesta de granulación completa fue significativamente superior con la dosis de 75 µg (87 %) con relación al placebo (58 %) (IC 95 % para la diferencia: 9.8 %; 47.1 %). El beneficio del tratamiento fue más evidente en los casos de origen neuro-infeccioso "puro" que en los que tenían componente isquémico. El tiempo hasta la respuesta completa fue 3 semanas en ambos grupos que recibieron HEBERPROT-P® y 5 semanas en el grupo placebo. Esta diferencia fue estadísticamente significativa para ambos niveles de dosis. En el seguimiento hasta 12 meses se obtuvo cierre completo, sin recidivas en el 77 % de los pacientes que habían recibido la dosis de 75 µg por aplicación en 25.4 semanas como promedio, mientras que el 56 % de los que recibieron placebo lograron curar, en 36.2 semanas como promedio (IC 95 % para la diferencia de proporciones: 1.1 %; 41.1 %; prueba log-rank para los tiempos de

curación: $p = 0.045$). El tratamiento fue seguro. No hubo eventos adversos graves asociados al producto en investigación, con excepción de la infección local. Los eventos adversos presentados en el estudio y considerados relacionados con el producto fueron temblor de frío (32 % y 17 % en los grupos de 75 μg y 25 μg , respectivamente) y escalofríos (21 % y 8 %). Otros eventos, asociados más al procedimiento de administración pues aparecieron en proporción similar en el grupo placebo, fueron dolor (31 % de todos los pacientes) y ardor (24.2 %) en la zona de inyección.

Posteriormente, en la extensión del uso del producto en Cuba se han tratado pacientes con úlceras de pie diabético de cualquier grado de severidad. En el análisis de la información de 1788 pacientes (1850 úlceras) se ha obtenido respuesta de granulación total en el 80.4 % de los pacientes con úlceras grado 1 ó 2 de Wagner, en 3.4 ± 2.7 semanas y en el 75.8 % de los que tenían úlceras grados 3 ó 4 en 4.3 ± 2.9 semanas. La respuesta de granulación fue mejor en los pacientes con úlceras neuropáticas "puras" (86.5 %) que en aquellos con isquemia en su patogenia (64.7 %). En el seguimiento de 1349 de estos pacientes se obtuvo cierre completo de la lesión en el 72.6 % de casos con úlceras grados 1 - 2 de Wagner y en el 60.4 % de los que tenían úlceras grados 3 ó 4. El 51.3 % de los isquémicos y el 73.1 % de los neuropáticos "puros" curaron la lesión completamente.

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 de 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 deben tomarse 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, previo al uso de HEBERPROT-P®.

En los pacientes con isquemia severa por macroangiopatía periférica se recomienda 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 de 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 y creatinina mayor de 200 $\mu\text{mol/L}$, 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, previa al uso de HEBERPROT-P®.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

El tratamiento debe ser realizado por un personal entrenado en el manejo de las Úlceras del Pie Diabético (UPD), que disponga de las instalaciones diagnósticas necesarias y de experiencia suficiente en el tratamiento del pie diabético. Este medicamento sólo podrá utilizarse hasta la fecha de caducidad indicada en el envase.

Las soluciones diluidas de HEBERPROT-P® deben administrarse inmediatamente después de su preparación.

Efectos indeseables:

En los ensayos clínicos con HEBERPROT-P® se incluyeron hasta la fecha 415 pacientes. Los eventos adversos más frecuentes reportados son dolor y ardor en el sitio de aplicación, escalofríos, temblores de frío, infección local y fiebre.

Eventos adversos	25 µg	75 µg	placebo	total
N (%)	204 (49.1)	142 (34.2)	56 (13.5)	415 (100.0)
Dolor en el sitio de inyección	34 (16.7)	34 (23.9)	23 (41.1)	100 (24.1)
Ardor en el sitio de inyección	31 (15.2)	33 (23.2)	19 (33.9)	92 (22.2)
Tremor de frío	18 (8.8)	47 (33.1)	2 (3.6)	68 (16.4)
Escalofríos	15 (7.3)	38 (26.8)	2 (3.6)	55 (13.2)
Infección local	19 (9.3)	22 (15.5)	10 (17.9)	53 (12.8)
Fiebre	20 (9.8)	13 (9.1)	7 (12.5)	40 (9.6)

En la tabla siguiente se presenta la frecuencia acumulada de aparición de los eventos adversos en los diferentes ensayos clínicos realizados con HEBERPROT-P® según el tipo de evento organizado por órganos / sistemas.

Sistemas de órganos	de Frecuencia de ocurrencia	25 µg N = 381	75 µg N = 550	Placebo N = 274
Trastornos en el sitio de aplicación	Muy frecuente (≥ 1/10)	Ardor en el sitio de inyección (23.1 %), dolor en el sitio de inyección (20.7 %)	Ardor en el sitio de inyección (15.8 %), dolor en el sitio de inyección (11.8 %)	Ardor en el sitio de inyección (36.1 %), dolor en el sitio de inyección (26.6 %)
	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)	Sangramiento en el sitio de inyección (2.1 %)	Sangramiento en el sitio de inyección (1.3 %)	Sangramiento en el sitio de inyección (2.9 %), celulitis (1.1 %)
	Poco frecuente (≥ 1/1000 a < 1/100)	Ardor en la lesión (0.5 %), celulitis, dolor de reposo, fetidez en área de lesión (0.3 %)	Ardor en la lesión (0.5 %), celulitis (0.4 %)	
Trastornos del organismo general	Muy frecuente (≥ 1/10)		Temblores (16.5 %), escalofríos (11.8 %)	
	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)	Temblores (6.3 %), fiebre (5.5 %)	Fiebre (3.3 %), edema (1.1 %)	Fiebre (4.4 %), escalofríos (1.5 %)

Sistemas de órganos	Frecuencia de ocurrencia	25 µg N = 381	75 µg N = 550	Placebo N = 274
		escalofríos (4.5 %), dolor en MI afectado (1.6 %), edema (1.3 %)		dolor en MI afectado (1.1 %)
	Poco frecuente (≥ 1/1000 a < 1/100)	Frialdad, lipotimia, febrícula (0.5 %), dolor en región glútea, dolor torácico, edema tobillo, fatiga, reacción alérgica, shock, palidez del dedo (piel) donde se encuentra la lesión (0.3 %)	Dolor en MI afectado (0.7 %), febrícula (0.5 %), opresión torácica (sensación), reacción vagal (0.4 %), dolor en región pectoral, dolor torácico, edema de muñeca derecha, edema facial, incremento de los valores de la eritrosedimentación, lipotimia, molestias abdominales (0.2 %)	Edema, temblores (0.7 %), edema palpebral, febrícula, malestar general, reacción vagal, frialdad (0.4 %)
Desorden en los mecanismos de resistencias	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)	Infección local (5.5 %)	Infección local (4.5 %)	Infección local (3.6 %), micosis interdigital (1.1 %)
	Poco frecuente (≥ 1/1000 a < 1/100)	Absceso en región glútea, micosis interdigital (0.3 %)	Micosis interdigital (0.7 %), epidermofitosis (0.2 %)	
Trastornos del sistema nervioso periférico y central	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)		Cefalea (2.5%)	Cefalea (1.4%)
	Poco frecuente (≥ 1/1000 a < 1/100)	Cefalea (0.8 %), calambres en extremidades inferiores (0.8 %), mareos, sensación de adormecimiento, sensación de calambre en miembro afectado (0.3 %)	Calambres en extremidades inferiores (0.7 %), mareos, pérdida de conocimiento (0.4 %), aumento de volumen en región infraclavicular y hombro, debilidad, decaimiento, inmovilidad funcional del 2do dedo del pie derecho, parálisis facial, parestesias, sensación de calambre en miembro afectado, sensación de cosquilleo en dedos del pie derecho, sensación de pinchazo a la administración (0.2 %)	Hematoma conjuntival, sensación de calambre en miembro afectado, sensación de pinchazo a la administración (0.4 %)
Trastornos nutricionales y metabólicos	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)			Ganancia de peso corporal (1.1 %)
	Poco frecuente (≥ 1/1000 a < 1/100)	Ganancia de peso corporal, aumento de ácido úrico en sangre (0.5 %), hipercolesterolemia, elevación de la hemoglobina glicosilada (0.3 %)	Ganancia de peso corporal (0.5 %), sensación de líquido que penetra (0.4 %), aumento de triglicéridos en plasma, colesterol plasmático (0.2 %)	Sensación de líquido que penetra (0.7 %), aumento de ácido úrico en sangre, hemoglobina glicosilada, valor de la urea (0.4 %)
Trastornos en el sistema endocrino	Poco frecuente (≥ 1/1000 a < 1/100)	Cetoacidosis diabética, hipoglucemia (0.3 %)		

Sistemas de órganos	Frecuencia de ocurrencia	25 µg N = 381	75 µg N = 550	Placebo N = 274
Trastornos de la piel y sus anejos	Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)			
	Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Sobregranulación (0.8 %), endurecimiento del deltoides, eritema, eritrocianosis del segundo dedo del pie izquierdo, escabiosis, furunculosis, miasis, piodermis cuero cabelludo, rash cutáneo (0.3 %)	Dermatitis, sobregranulación (0.4 %), cambio de coloración en el segundo dedo del pie derecho, endurecimiento de los bordes de la lesión, eritema, escabiosis, furunculosis, paroniquia, pérdida de uña, prurito, prurito en ojo izquierdo, rubor, sudoraciones, hematoma traumático en regiones glúteas (0.2 %)	Enrojecimiento local (0.7 %), paroniquia, prurito, sudoraciones, sobregranulación, hematoma traumático en regiones glúteas, escoriación en codo del brazo derecho (0.4 %)
Trastornos en el sistema gastrointestinal	Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Vómitos (2.4 %), náuseas (1.0 %)	Náuseas (2.9 %), diarreas (1.4 %)	
	Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Acidez (0.5 %), diarreas, dolor a la defecación, dolor en epigastrio, estreñimiento, ingesta aguda, pirosis, sangramiento a la defecación (0.3 %)	Vómitos (0.9 %), dispepsia (0.5 %), dolor abdominal, enterocolitis, ingesta aguda, odontalgia (0.4 %), acidez, constipación, dolor en epigastrio, estreñimiento, molestias digestivas (0.2 %)	Náuseas (0.7 %), diarreas, dolor en orofaringe, vómitos (0.4 %)
Trastornos generales cardiovasculares	Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Dolor precordial, hipertensión arterial (0.5 %), hipotensión (0.3%)	Hipertensión arterial (0.9 %), dolor precordial (0.7 %), hipotensión, taquicardia (0.4 %)	
Trastornos vasculares extracardíacos	Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Flebitis MSD, rubor facial (0.3 %)	Aumento de la temperatura local del miembro afectado, EAP (0.2 %)	Aumento de la temperatura local del miembro afectado (0.7 %)
Trastornos de la frecuencia y ritmo del corazón	Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)			
Miocardio, endocardio, pericardio y válvulas cardíacas	Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Cardiopatía isquémica, infarto agudo de miocardio (IMA) (0.3 %)		
Sangramiento por plaquetas y trastornos de la coagulación	Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Hematoma (0.8 %)	Hematoma (0.4 %)	
Trastorno de las células blancas y el sistema retículo endotelial	Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Linfoedema inflamatorio secundario a infección de la extremidad (0.3 %)	Leucopenia (0.4 %)	
Trastornos de la serie roja de la sangre	Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Anemia (1.3 %)	Anemia (1.3 %)	Anemia (1.8 %)
	Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)		Disminución de la hemoglobina (0.2 %)	Disminución de la hemoglobina (0.4 %)
Desórdenes de las plaquetas	Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)		Trombocitopenia (0.4 %) Aumento de plaquetas (0.2 %)	Trombocitosis (0.4 %)

Sistemas de órganos	Frecuencia de ocurrencia	25 µg N = 381	75 µg N = 550	Placebo N = 274
Trastornos del sistema linfático	Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Linfangitis (0.5 %)		
Trastornos del sistema renal	Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)			
	Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Insuficiencia renal, cistitis, aumento de la creatinina (0.3 %)	Infección urinaria (0.4 %), dolor lumbar, insuficiencia renal, aumento de la creatinina, cistitis (0.2 %)	
Trastornos del sistema respiratorio	Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)			Síndrome catarral (1.1%)
	Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Síndrome catarral (0.5 %), bronconeumonía, falta de aire, hemoptisis (por barotrauma), neumonía, sepsis respiratoria, catarro frecuente, sensación de oído ocupado (por barotrauma) (0.3 %)	Tos (0.5 %), disnea (0.4 %), falta de aire, faringoamigdalitis, neumonía, síndrome catarral frecuente (0.2 %)	Edema pulmonar, edema pulmonar agudo, estado gripal, falta de aire, sinusitis aguda (senos maxilares), tos (0.4 %)
Trastornos del sistema músculo-esquelético	Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)		Dolores articulares (0.4 %), dolor en región infraclavicular y hombro izquierdo, dolor hombro, dolor óseo, trauma en rodilla (0.2 %)	Absceso en rodilla (0.4 %)
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Anorexia, insomnio (0.5 %), depresión, entumecimiento de los dedos (0.3 %)	Insomnio, somnolencia (0.4 %), anorexia (0.2 %)	Anorexia (0.4 %)
Trastornos del sistema hepatobiliar	Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)			
	Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Aumento de las transaminasas (0.5 %), TGP elevada (0.3 %)		
Trastornos de la visión	Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Conjuntivitis viral aguda (0.3 %)	Ojo rojo (0.2 %)	

En el estudio de post comercialización de farmacovigilancia activa del uso de HEBERPROT-P® con 1788 pacientes, se reportaron 873 pacientes con eventos adversos, siendo los más frecuentes dolor en el sitio de aplicación (21.7 %), temblores por frío (19.8 %), ardor en el sitio de aplicación (16.0 %), escalofríos (9.2 %), infección local (3.8 %) y fiebre (2.3 %).

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 %)	Raras (< 0,1 %)
Sitio de aplicación	Dolor en el sitio de administración (21.7 %), ardor en el sitio de administración (16 %)		Sangramiento en el sitio de administración (0.2 %)	Calor en el sitio de la administración (0.05 %)

Órganos y sistemas	Muy frecuentes (> 10 %)	Frecuentes (< 10 %; > 1 %)	Infrecuentes (< 1 %; > 0,1 %)	Raras (< 0,1 %)
Generales del organismo	Tremores de frío (19.9 %)	Escalofríos (9.2 %), infección local (3.8 %), fiebre (2.3 %), empeoramiento de la enfermedad (1.6 %)	Fatiga (0.2 %), celulitis (0.2 %), hipotermia (0.1 %), dolor en la lesión (0.1 %)	Lipotimia (0.05 %), dolor en la pierna (0.05 %), crisis vagal (0.05 %), palidez (0.05 %), dolor abdominal (0.05 %), relajación de esfínter (0.05 %), decaimiento (0.05 %), exposición ósea (0.05 %), shock séptico (0.05 %)
Sistema nervioso central y periférico			Cefalea (0.9 %), mareos (0.8 %), pérdida de conocimiento (0.2 %), convulsiones (0.1 %)	Incoherencia del habla (0.05 %), pérdida de la estabilidad (0.05 %), lenguaje tropeloso (0.05 %)
Sistema digestivo		Vómitos (1.4 %)	Náuseas (0.8 %), diarreas (0.1 %), deseos de defecar (0.1 %), epigastralgia (0.1 %)	Sangramiento digestivo alto (0.05 %), gastroenterocolitis aguda (0.05 %), sequedad bucal (0.05 %)
Sistema cardio-vascular			Dolor precordial (0.5 %), hipertensión arterial descompensada (0.4 %), infarto agudo de miocardio (0.3 %), taquicardia (0.2 %), edema agudo de pulmón (0.2 %)	Fogaje (0.05 %), muerte súbita cardiaca (0.05 %), tromboembolismo pulmonar (0.05 %), cianosis distal (0.05 %), eritrocianosis generalizada (0.05 %), infarto cerebral isquémico (0.05 %), palpitaciones (0.05 %), paro cardíaco (0.05 %), insuficiencia cardiaca descompensada (0.05 %), fibrilación ventricular (0.05 %)
Sistema respiratorio			Bostezos (0.2 %), disnea (0.2 %), dificultad respiratoria (0.2 %)	Edema de la glotis (0.05 %), insuficiencia respiratoria (0.05 %)
Sistema endocrino-metabólico			Hipoglucemia (0.2 %)	Cetoacidosis diabética (0.05 %), sed (0.05 %)
Piel			Miasis (0.2 %), prurito (0.2 %), esfacelo (0.1 %), sudoración profusa (0.1 %)	

Órganos y sistemas	Muy frecuentes (> 10 %)	Frecuentes (< 10 %; > 1 %)	Infrecuentes (< 1 %; > 0,1 %)	Raras (< 0,1 %)
Sistema hemolinfo poyético				Linfangitis aguda (0.05 %), anemia (0.05 %), rash purpúreo (0.05 %)
Sistema músculo-esquelético			Dolor lumbar (0.2 %), calambre (0.1 %)	
Sistema genito urinario			Enfermedad renal crónica descompensada (0.1 %)	
Visión			Vista fija (0.12 %)	
Hepático biliar				Aumento de la Transaminasa Glutámico Pirúvico (TGP) (0.05 %)

En el uso reportado en el extranjero en 176 522 pacientes expuestos en más de quince países, se notificaron eventos adversos graves no mortales asociados al uso del producto en el 1 % de los pacientes. El evento grave más frecuente fue la infección local (4,8 %), las reacciones alérgicas incluyendo la anafiláctica se reportaron en el 0.001 % de los sujetos expuestos. Los eventos adversos notificados en el extranjero se clasificaron en su mayoría como leves (91.1 %) y moderados (7.8 %). Los eventos adversos más frecuentes fueron dolor en el sitio de aplicación (10.4 %), ardor en el sitio de aplicación (7.2 %), escalofríos (5.2 %) y temblor de frío (6.3%).

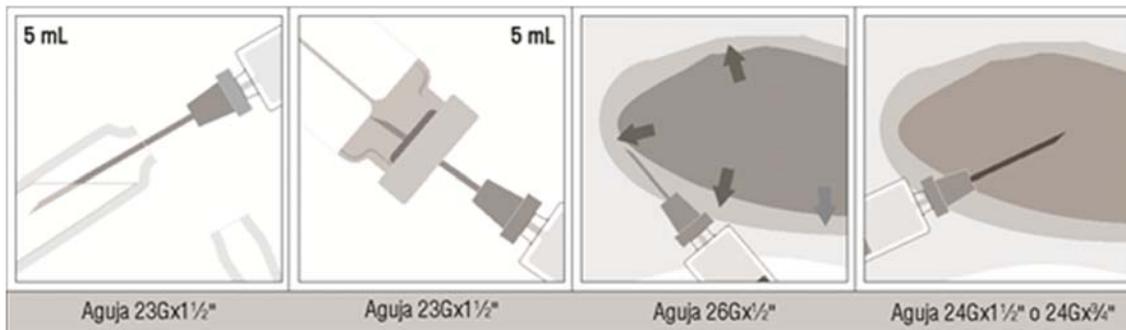
Posología y modo de administración:

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 26G x 1/2" y en el fondo; en caso de lesiones profundas deben usarse agujas de 24G x 1 1/2" ó 24G x 3/4". 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.

Interacciones 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 tópicos.

Uso en embarazo y lactancia:

Embarazo: no se disponen de datos suficientes que avalen su uso en embarazadas.

Lactancia: se desconoce si HEBERPROT-P® pasa a la leche materna. No se recomienda el uso en madres lactantes.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

Los pacientes que están en tratamiento con HEBERPROT-P® no deben conducir vehículos ni maquinarias.

Sobredosis:

No se ha producido algún 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:

Código 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 gastroduodenal, calostro, líquido amniótico y seminal.

Esta molécula regula el crecimiento, 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:

- 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;
- favoreció la recuperación del axón y de la mielina y previno o atenuó los cambios sugerentes de degeneración intraxonal y
- 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 µg/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 / reperfusión en riñón, al ensayar dosis de 500 y 750 µg/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 neoangiogénesis 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 (T_{max}). 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); 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: 2019-07-12.