

## 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.
<b>Fortaleza:</b>	5,0 x 10 <sup>5</sup> UI IFN-γ + 3,0 x 10 <sup>6</sup> UI IFN-α.
<b>Presentación:</b>	Estuche con 10 bulbos. Estuche con 25 bulbos.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba.
<b>Fabricante, país:</b>	1. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba. Planta 5 / Planta 6. <i>Ingrediente Farmacéutico Activo.</i> Planta 10. <i>Envase.</i> 2. Centro Nacional de Biopreparados, Mayabeque, Cuba. Planta de Productos Parenterales 3 (PPP3). <i>Formulación, llenado y liofilización.</i> Planta de Envase. <i>Envase.</i>
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	B-16-156-L03.
<b>Fecha de Inscripción:</b>	4 de agosto de 2016.
<b>Composición:</b>	
Cada mL 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	
Agua para inyección	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses.
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Temperaturas entre 2 y 8 °C.

**Indicaciones terapéuticas:**

El uso de HeberFERON® está indicado en el tratamiento perilesional (intradérmico) o intralesional del carcinoma basocelular previamente confirmado por biopsia. Puede utilizarse como tratamiento alternativo o adyuvante de otros procedimientos (quirúrgicos o no) así como en lesiones de cualquier tamaño, de cualquier subtipo clínico y en cualquier localización, de alto riesgo (zona H de la cara) o localmente avanzadas (lesiones difíciles de tratar por presentar invasión local y/o proximidad a estructuras vitales como ojos y cerebro).

**Contraindicaciones:**

HeberFERON® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los interferones (alfa o gamma) o a cualquiera de los ingredientes presentes en la preparación. También está contraindicado en pacientes con enfermedades autoinmunes, puesto que la administración de interferones puede exacerbar la enfermedad y en pacientes con Esclerosis Múltiple, ya que se ha reportado que la administración de interferón gamma puede provocar exacerbación de la misma.

**Precauciones:**

El 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 enfermedades autoinmunes o alérgicas. Como se ha reportado mielosupresión por el uso de interferones, se debe controlar el estado hematológico de los pacientes en los que se usa.

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

Las reacciones adversas producidas por HeberFERON® son reversibles. Si ocurren, se debe reducir la dosis o interrumpir el tratamiento, según el caso, y tomar las medidas apropiadas de acuerdo con la situación del paciente. Aunque la experiencia general es que los efectos colaterales disminuyen en la medida en que la terapia con HeberFERON® prosigue, su continuación o reinicio en estos casos debe ser monitoreada cuidadosamente.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Este medicamento sólo podrá utilizarse hasta la fecha de caducidad indicada en el envase.

Debe usarse inmediatamente después de reconstituido. Al agregar el agua para disolverlo debe evitarse la formación de espuma, para lo cual se recomienda que el líquido caiga suavemente por las paredes del frasco. No debe usarse si, una vez reconstituido, presenta precipitado, turbidez o color. No reutilizar si quedara contenido (desechar).

**Efectos indeseables:**

Los efectos colaterales principales encontrados en el uso de HeberFERON® son similares a los presentados por sus componentes de forma individual (interferones alfa y gamma), pero de menor intensidad. Estas reacciones adversas son reversibles y dependientes de la dosis. Su intensidad es generalmente leve (no requiere tratamiento) o moderada (responde al tratamiento sintomático). Las principales reacciones de los casos estudiados han sido: fiebre (42,1 %), escalofríos (21,1 %), artralgias (5,3 %), mialgias (26,3 %), astenia (15,8 %), alergia (1,7 %), prurito (1,7 %), pérdida de peso (1,7 %), trombocitopenia (1,7 %) y leucopenia (1,7 %). No se ha reportado elevación de los niveles séricos de marcadores de daño hepático o renal en dosis inferiores a los 20 MUI. Por vía intracraneal se han observado reacciones adversas típicas a los interferones como fiebre, cefalea, vómitos, somnolencia y

otros menos comunes como reacciones extra-piramidales, afasia y disfasia. Todas las reacciones son reversibles por reducción de la dosis y/o la frecuencia o discontinuación de la administración del producto. Se han producido episodios de isquemias cerebrales transitorias en algunos casos con antecedentes de esta situación clínica, solo en la zona del parpado inferior.

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

#### Para lesiones menores de 4 cm:

Reconstituya un bulbo de HeberFERON® con 1 mL (cc) de agua para inyección (USP), dejándola caer suavemente por las paredes del frasco para evitar la formación de espuma e invierta el bulbo tantas veces como sea necesario hasta la total disolución de su contenido. Extraiga del bulbo la cantidad de mL (cc) necesarias a inyectar según el tamaño de la lesión. Mida el área de la lesión, distribuyendo la cantidad a inyectar en áreas de 1,5 cm<sup>2</sup> de superficie. Administre el producto según esta distribución o en áreas equidistantes.

Para asegurar el máximo de efectividad del producto, úselo inmediatamente después de reconstituido y mezclado. No debe usarse si una vez reconstituido, presenta precipitado, turbidez o color. Deseche el contenido restante.

#### Para lesiones mayores de 4 cm:

Calcule la cantidad de producto total a utilizar. Según el área de la lesión, distribuya 1 mL (cc) de la dosis total de HeberFERON® de 10,5 MUI por cada 1,5 cm<sup>2</sup> de superficie de la lesión.

Reconstituya 3 bulbos de HeberFERON® con 1 mL (cc) de agua para inyección (USP). Adicione el diluyente dejándolo caer suavemente por las paredes de los frascos, invirtiéndolos (sin agitar y sin formar espuma) hasta la total disolución de sus contenidos. Para esto, auxíliese de una jeringuilla con aguja 24 G x 1½”.

Adicione el contenido del primer bulbo de HeberFERON® (extraído con la aguja 24 G x 1½”) al contenido del segundo bulbo de HeberFERON® y de la misma forma al tercer bulbo de HeberFERON®. Si el volumen total a inyectar calculado fue superior a 1 mL, pase este volumen de la mezcla de los 3 bulbos de HeberFERON® a un frasco estéril con un volumen de 10 mL y llévelo al volumen total calculado (necesario) con agua para inyección.

Aplicar el medicamento de forma equidistante bordeando la lesión, a una distancia de 3 a 5 mm del borde tumoral (perilesional / intradérmica). 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 lograr contactar con la periferia tumoral.

#### *Combinación con quimioterapia en pacientes con carcinomas basocelulares avanzados:*

En los casos de carcinomas basocelulares avanzados, el HeberFERON® 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® tres veces por semana durante 3 semanas por vía perilesional (intradérmica), o intralesional.

Puede administrarse por vía intramuscular para otras indicaciones médicas, como tumores sólidos y hemangiomas.

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

El HeberFERON® puede tener acción sinérgica con algunas drogas antitumorales en cuanto al efecto antiproliferativo, aspecto que se debe tener en cuenta al aplicar la combinación en el tratamiento de algunas neoplasias, ya que también se podría potenciar el efecto mielosupresor de ambos medicamentos.

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

#### *Embarazo*

El HeberFERON® no se ha utilizado en mujeres embarazadas. Tampoco hay estudios con el uso de interferón gamma o interferón alfa humano recombinante en mujeres embarazadas. Por tanto, no está establecido su empleo seguro durante el embarazo y el médico debe hacer un análisis de riesgo - beneficio en cada caso antes de usarlo.

#### *Uso en Pediatría*

El HeberFERON® se ha utilizado en niños con hemangiomas sin reacciones adversas severas.

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

La administración de Interferón Alfa o Interferón Gamma hu-r puede producir fiebre, decaimiento y malestar general de intensidad variable entre 3 y 4 horas después de la inyección. Estos síntomas pueden afectar la capacidad de conducir vehículos y usar máquinas.

### **Sobredosis:**

Las pruebas de inocuidad en animales han mostrado tolerancia a megadosis del Interferón Gamma hu-r 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 alfa-2b son dosis – dependientes. A dosis mayores de 10 x 10<sup>6</sup> 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.

En el caso del HeberPAG® (combinación de interferón alfa 2b humano recombinante e interferón gamma humano recombinante), las pruebas de seguridad en animales han mostrado tolerancia adecuada a dosis altas sin que se produzcan signos de toxicidad sistémica ni efectos adversos. HeberPAG® muestra menor intensidad en sus reacciones adversas que el IFN alfa-2b, a dosis similares o superiores.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

#### *IFN alfa-2b*

Todas las propiedades biológicas descritas para los interferones alfa en la literatura (antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora) han sido encontradas para el IFN- $\alpha$ 2br producido en el CIGB. Estos efectos biológicos son especie específica lo que hace difícil hacer evaluaciones pre-clínicas de efectividad en animales. Sin embargo, a dosis elevadas se ha identificado que este tipo de IFN genera actividad biológica en células heterólogas.

Esta especificidad depende, probablemente, de que la afinidad de los interferones alfa para los receptores en células heterólogas es muy baja. El IFN- $\alpha$ 2br (CIGB) marcado con [<sup>125</sup>I] se une a receptores específicos en varias líneas celulares. Esta unión, como era de esperar, es desplazada competitivamente por varias preparaciones de interferones no marcados, alfa o beta, pero no por Interferón Gamma.

Sin embargo, existe una interacción entre los receptores para los IFNs alfa y gamma dependiente de la presencia de ambos frente al complejo proteico formado por sus receptores, lo que se describe como una de las justificaciones para la potenciación del efecto de estos IFNs cuando se encuentran juntos.

El efecto antiviral del IFN- $\alpha$ 2br (CIGB) ha sido comprobado en varios sistemas célula-virus, mostrando todas las propiedades de interferón alfa. El estado antiviral inducido por IFN- $\alpha$ 2br (CIGB) en células sensibles *in vitro* comienza a los 30 minutos y alcanza su nivel máximo después de 6 horas de tratamiento. Se inhibe la replicación tanto de virus ADN como ARN. El IFN- $\alpha$ 2br (CIGB) induce la enzima 2'5' oligoadenilato sintetasa en líneas celulares y en leucocitos de sangre periférica. Se ha demostrado que esta enzima está involucrada en el mecanismo de la acción antiviral de los interferones, al menos en algunos sistemas. Sus productos, los 2'-5' oligoadenilatos, activan una endonucleasa que cataliza la hidrólisis del ARN mensajero viral. Otro mecanismo invocado para la acción antiviral de los interferones es la inducción de una proteína quinasa dependiente de ARN de doble cadena, que puede inhibir la síntesis de proteínas virales por fosforilación del factor iniciación eIF-2. En el caso de los retrovirus, la replicación viral no es inhibida pero si el ensamblaje de partículas virales. En células infectadas por virus Papiloma se ha demostrado que el IFN- $\alpha$ 2br (CIGB), al igual que el interferón leucocitario natural, inhibe la expresión de genes virales.

Con respecto a la actividad antiproliferativa, los interferones son las primeras proteínas naturales donde se describió una acción reguladora negativa sobre el crecimiento celular, teniendo una interacción antagónica con todos los factores de crecimiento conocidos. El efecto es citostático más que citotóxico, reversible y, en células transformadas, hay una regresión morfológica y funcional hacia el fenotipo no transformado después de tratamiento prolongado. Este resultado ha sido encontrado con IFN- $\alpha$ 2br (CIGB) en líneas celulares provocando retraso en el crecimiento celular, cambios en la morfología celular y de la tumorigénesis y formación de colonias en medio de agar semisólido. Estos cambios son mediados por reorganización del citoesqueleto e interacción con oncogenes. El efecto antiproliferativo del IFN- $\alpha$ 2br (CIGB) ha sido caracterizado también en varias líneas celulares transformadas, *in vitro* y en ratones desnudos con trasplantes de tumores heterólogos.

El efecto inmunomodulador de los interferones incluye acciones sobre varios elementos del Sistema Inmune, tales como la estimulación de las actividades líticas de las células naturales asesinas, células T citotóxicas específicas y de macrófagos sobre células tumorales; modificación de la producción de anticuerpos por linfocitos B; regulación de la expresión de antígenos HLA en las membranas celulares y estimulación de la producción de IFN- $\alpha$ 2br. Estos efectos han sido demostrados para el IFN- $\alpha$ 2br (CIGB) y pueden jugar un papel relevante en sus acciones terapéuticas, particularmente la anti - tumoral.

### *IFN gamma*

El IFN- $\gamma$ r producido en el CIGB tiene todas las propiedades biológicas descritas para el interferón gamma en la literatura (antiviral, antiproliferativa, inmunomoduladora y antifibrótica). Estos efectos biológicos son especie específicos lo que hace difícil hacer evaluaciones pre-clínicas de efectividad en animales. Esta especificidad depende, probablemente, de que su afinidad para los receptores en células heterólogas es muy baja o casi nula. El IFN- $\gamma$ r marcado con <sup>125</sup>I se une a receptores específicos en varias líneas celulares. Esta unión, como era de esperar, no es desplazada competitivamente por varias preparaciones de interferones no marcados, alfa o beta, pero sí por gamma.

El efecto inmunomodulador de los interferones incluye acciones sobre varios elementos del sistema inmune, tales como la estimulación de las actividades líticas de las células naturales asesinas, células T citotóxicas específicas y de macrófagos sobre células tumorales; modificación de la producción de anticuerpos por linfocitos B; regulación de la expresión de antígenos HLA en las membranas celulares y estimulación de la producción de interferón endógeno. Estos efectos han sido demostrados para el

IFN- $\gamma$ r (CIGB) y pueden jugar un papel relevante en sus acciones terapéuticas, particularmente la anti-tumoral.

El Interferón Gamma es la principal citoquina activadora de macrófagos por aumentar la producción del factor de necrosis tumoral tipo alfa (TNF- $\alpha$ ). Coopera en la inducción de actividad antimicrobiana en los fagocitos mononucleares a través de la producción de intermediarios reactivos del oxígeno y nitrógeno y también está involucrado en la regulación de la respuesta inflamatoria. El interferón gamma disminuye además el pH lisosomal e incrementa la concentración intracelular de ciertos antibióticos.

Con respecto a la actividad antiproliferativa, los interferones son las primeras proteínas naturales donde se describió una acción reguladora negativa sobre el crecimiento celular. El efecto es citostático más que citotóxico, reversible y, en células transformadas, hay una regresión morfológica y funcional hacia el fenotipo no transformado después de tratamiento prolongado.

Este resultado ha sido encontrado con IFN- $\gamma$ r (CIGB) en líneas celulares provocando retraso en el crecimiento celular, cambios en la morfología celular y de la tumorigénesis y formación de colonias en medio de agar semisólido. Estos cambios son mediados por reorganización del citoesqueleto e interacción con oncogenes. El efecto antiproliferativo del IFN- $\gamma$ r (CIGB) ha sido caracterizado también en varias líneas celulares transformadas, *in vitro* y en ratones desnudos con trasplantes de tumores heterólogos. En este efecto se ha encontrado sinergismo con el IFN- $\alpha$ 2br.

Por otra parte, el interferón gamma inhibe la proliferación de fibroblastos de forma dosis - dependiente, reduce la síntesis de colágeno e inhibe su proliferación y quimiotaxis en células fibroblásticas humanas. Además, incrementa la actividad de la colagenasa y es un potente inhibidor del factor de crecimiento transformante tipo beta (TGF- $\beta$ ) causante de fibrosis pulmonar severa. El interferón gamma contribuye de manera decisiva y directa a la reparación tisular y su remodelación.

El efecto antiviral del IFN- $\gamma$ r (CIGB) ha sido comprobado en varios sistemas célula-virus mostrando todas las propiedades de interferón gamma. El estado antiviral inducido por IFN- $\gamma$ r (CIGB) en células sensibles *in vitro* comienza a los 30 minutos y alcanza su nivel máximo después de 6 horas de tratamiento. Se inhibe la replicación tanto de virus ADN como ARN. El IFN- $\gamma$ r (CIGB) induce la enzima 2'5'oligoadenilato sintetasa en líneas celulares y en leucocitos de sangre periférica. Se ha demostrado que esta enzima está involucrada en el mecanismo de la acción antiviral de los interferones, al menos en algunos sistemas. Sus productos, los 2'-5' oligoadenilatos, activan una endonucleasa que cataliza la hidrólisis del ARN mensajero viral. Otro mecanismo invocado para la acción antiviral de los interferones es la inducción de una proteína quinasa dependiente de ARN de doble cadena, que puede inhibir la síntesis de proteínas virales por fosforilación del factor iniciación eIF-2.

En el caso de los retrovirus la replicación viral no es inhibida pero sí el ensamblaje de partículas virales.

El IFN- $\gamma$ r (CIGB) estimula la expresión de HLA-DR en la línea celular Colo 205 y esa expresión es inhibida por el receptor soluble recombinante para el IFN gamma humano.

Los IFNs alfa y gamma también estimulan la muerte celular (apoptosis) e inhiben la angiogénesis. A través de estas dos acciones pueden contribuir a disminuir o eliminar la masa tumoral o controlar su crecimiento.

#### **HeberPAG® (CIGB 128)**

**HeberPAG®** es una formulación farmacéutica que contiene una mezcla de interferón alfa 2b humano recombinante e interferón gamma humano recombinante. Durante ensayos *in vitro* de actividad antiproliferativa se evaluó el efecto de diferentes combinaciones de IFN-alfa 2b y gamma humanos obtenidos en el CIGB, sobre el crecimiento de varias líneas celulares (HEp-2, ATCC: CCL-23), carcinoma epidermoide de cérvix, NCI-H-125: carcinoma de pulmón de células no pequeñas, cultivos

primarios de carcinomas baso celulares, entre otros). Este efecto también se evaluó en una línea celular de glioma (GL-5) establecida en el laboratorio del CIGB. En este caso se observó que la combinación de los IFNs produjo un 70% de inhibición del crecimiento de las células tumorales. Basado en la sensibilidad de las células tumorales estudiadas al efecto antiproliferativo de la combinación de los IFNs se definió la proporción para la formulación del *CIGB 128*. Más recientemente este producto demostró ser efectivo como inhibidor del crecimiento en estudios *in vitro* de la línea celular Ls174 (ATCC: CL-188), proveniente de un adenocarcinoma de colon y en la U-87 (ATCC: HTB14), proveniente de un astrocitoma grado IV.

Estos resultados se confirmaron posteriormente en un modelo animal para cáncer (ratones desnudos con implante de células humanas provenientes de un tumor de cérvix, HEp-2). Los ratones se aleatorizaron para recibir el tratamiento indicado (*CIGB 128*, Cisplatino o placebo).

En este modelo el tratamiento con *CIGB 128* por vía intra-tumoral, retardó significativamente el crecimiento del tumor con una media de volumen tumoral al final de la evaluación de 30.6 mm<sup>3</sup>, mientras que los grupos tratados con Cisplatino o placebo fue de 63.7 mm<sup>3</sup> y 366.6 mm<sup>3</sup>, respectivamente. Esto conllevó a la prolongación de la supervivencia con una mediana del tiempo de SV de 24, 23 y 14 días en los grupos *CIGB 128*, Cisplatino y placebo, respectivamente (Tabla 1).

**Tabla 1.** Datos de volumen tumoral y supervivencia (SV) de los ratones desnudos inoculados con la línea celular Hep-2 y tratados con CIGB-128

Variable		CIGB-128 (N=5)	Cisplatino (N=2)	Placebo (N=3)
Volumen del tumor (mm <sup>3</sup> )	Promedio ± DE	30.6 ± 41.8	63.7 ± 0	366.6 ± 61.7
	min; max	(0;78)	(0; 127)	(300; 421)
SV tiempo (días)	Mediana ± DE	24 ± 1	23 ± 0	14 ± 2
	IC 95 %	(22;26)	23	(9;19)

#### *HeberFERON*<sup>®</sup> (*CIGB-128-A*)

*CIGB-128-A* es una nueva formulación farmacéutica que contiene la combinación de los IFN- $\alpha$ 2br y - $\gamma$ r en las mismas concentraciones que en la formulación que le precede (*CIGB-128*). La principal diferencia entre *HeberPAG*<sup>®</sup> y *HeberFERON*<sup>®</sup> está en los excipientes. En ensayos *in vitro* de actividad antiproliferativa en las líneas celulares HEp-2 (carcinoma de cérvix), U-87 (Glioblastoma multiforme), NCI-H125 (carcinoma de pulmón de células no-pequeñas), HT-29 y LS174 (carcinomas de colon), A549 (adenocarcinoma de pulmón) y Hep2C (carcinoma de cérvix), *CIGB-128-A* muestra el mismo efecto que su predecesor.

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-87). A los ratones, después de ser inoculados y el tumor ser palpable en la zona inguinal, se les administró *CIGB-128-A* (intratumoral), Temozolomida (TMZ) o placebo (intraperitoneal). Los tumores fueron medidos antes de iniciar el tratamiento y después de iniciado este durante 1 mes (ver Tabla 2).

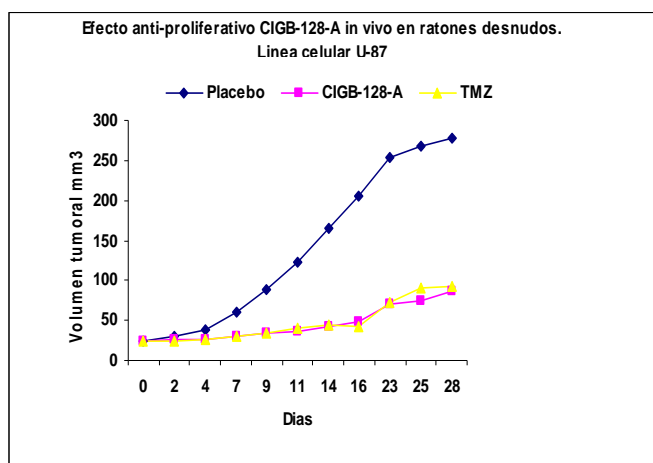
El tratamiento con CIGB-128-A por vía intratumoral retardó significativamente el crecimiento del tumor con una media de volumen tumoral al final de la evaluación de  $74 \pm 6.5 \text{ mm}^3$ , mientras que los grupos tratados con TMZ o placebo fue de  $90.2 \pm 19 \text{ mm}^3$  y  $267.8 \pm 15 \text{ mm}^3$ , respectivamente.

**Tabla 2.** Datos de volumen tumoral de los ratones desnudos inoculados con la línea celular U-87 y tratados con CIGB-128-A o Temozolomida

Variable		CIGB-128-A (N=5)	TMZ* (N=2)	Placebo (N=3)
Volumen del tumor (mm <sup>3</sup> )	Promedio $\pm$ DE	$74 \pm 6.5$	$90.2 \pm 19$	$267.8 \pm 15$
	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-87 según los grupos de tratamiento.



**Figura 1.** Prueba concepto del efecto del CIGB-128-A en un Glioblastoma multiforme (U-87) en ratones atímicos. Comparación con TMZ.

Un estudio de farmacodinamia (estudio FAMILIA, Código del estudio: PNH 12/05/01) del CIGB-128-A en primates no humanos, con administración intramuscular, mostró los siguientes resultados.

En la Tabla 3 se muestran las medidas de tendencia central y dispersión de los parámetros asociados a los incrementos de Neopterina (parámetro farmacodinámico) de los 7 primates incluidos en el estudio. Todos los parámetros pudieron calcularse en todos los primates sin necesidad de ajustes adicionales, lo cual enfatiza el criterio de validez del diseño concebido. Con el objetivo de brindar la mayor información posible, 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 tiempo de la respuesta máxima T ( $R_{m\acute{a}x}$ ) 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  $R_{m\acute{a}x}$  fue de 6.3 con CIGB-128-A. Los tiempos de vida

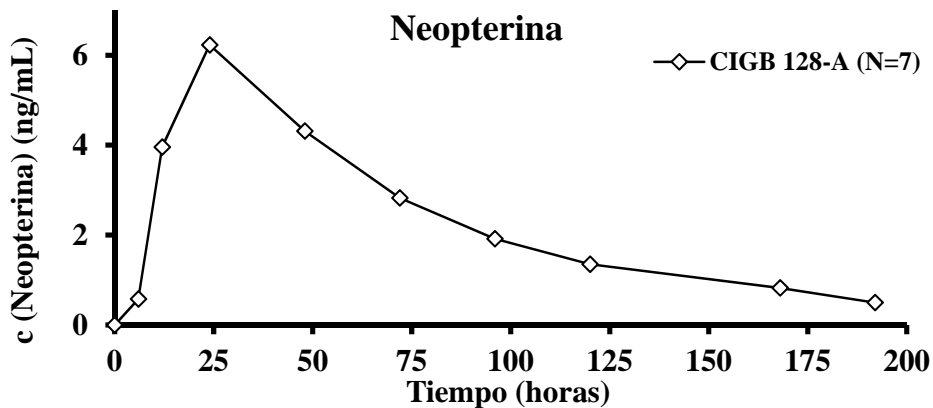


media y de permanencia del efecto hasta las 192 h se lograron a las 65 horas, con una duración media del efecto (METinf) estimado entre 82 - 85 horas.

**Tabla 3.** Análisis descriptivo de la cinética de los incrementos de Neopterina en suero

Parámetros		CIGB-128-A
N		7
T(Rmáx) (horas)	Media ± DS	21 ± 6
	Mediana ± RQ	24 ± 12
	(mínimo; máximo)	(12; 24)
Rmáx (ng/mL)	Media ± DS	6.3 ± 1.4
	Mediana ± RQ	6.0 ± 1.9
	(mínimo; máximo)	(4.3; 8.7)
AUEC192 (ng*h/mL)	Media ± DS	442 ± 107
	Mediana ± RQ	434 ± 103
	(mínimo; máximo)	(349; 664)
λefecto (h-1)	Media ± DS	0.016 ± 0.004
	Mediana ± RQ	0.015 ± 0.006
	(mínimo; máximo)	(0.011; 0.023)
t1/2 efecto (horas)	Media ± DS	45.1 ± 10.6
	Mediana ± RQ	45.3 ± 16.4
	(mínimo; máximo)	(30.7; 62.0)
AUECinf (ng*h/mL)	Media ± DS	484 ± 101
	Mediana ± RQ	475 ± 91
	(mínimo; máximo)	(384; 692)
MET192 (horas)	Media ± DS	64.6 ± 7.9
	Mediana ± RQ	66.9 ± 12.1
	(mínimo; máximo)	(53.5; 76.5)
METinf (horas)	Media ± DS	81.9 ± 11.5
	Mediana ± RQ	82.9 ± 13.8
	(mínimo; máximo)	(68.5; 103.0)
RAV192 (h-1)	Media ± DS	0.015 ± 0.003
	Mediana ± RQ	0.013 ± 0.005
	(mínimo; máximo)	(0.011; 0.020)
RAVinf (h-1)	Media ± DS	0.013 ± 0.003
	Mediana ± RQ	0.012 ± 0.005
	(mínimo; máximo)	(0.010; 0.018)

La figura 2 muestra el perfil farmacodinámico de la Neopterina inducida por la formulación CIGB-128-A en los monos.



**Figura 2.** Comportamiento de los niveles de Neopterina en suero.

#### *Estudios de genómica funcional del CIGB-128*

Se han realizado estudios de genómica funcional con el CIGB-128 empleando las líneas celulares HEP-2 (carcinoma de cérvix) y U-87 (Glioma maligno grado IV), comparando el perfil de expresión génica con el que genera el IFN alfa2br y el IFN $\gamma$ r producidos en el CIGB, por separado. Se encontró un patrón de regulación génica para un grupo de genes que distingue al CIGB-128 de los IFNs alfa y gamma por separado.

En este estudio de genómica, el CIGB-128 reguló la expresión de los genes involucrados en los mecanismos de control de la coagulación, la trombosis, la restauración neuronal y la apoptosis. El estudio de genómica funcional también descubrió las bases moleculares que sustentan un uso potencial del CIGB-128 para el control de las metástasis.

Estas propiedades identificadas en los estudios de genómica funcional sientan bases para explicar acciones terapéuticas encontradas con el uso clínico del CIGB-128, no evaluadas y/o descritas anteriormente para la combinación de los IFNs alfa y gamma tales como la resolución de la trombosis, la restauración neuronal, el control del edema (cerebral y/o periférico) y sus secuelas, tales como la pérdida de conciencia, función cognitiva, dolor, función motora u otra afección derivada.

De los estudios de genómica también se han derivado evidencias de sus posibles mecanismos de acción. La acción anti-tumoral debe estar fundamentada en la regulación negativa de las funciones oncogénicas y anti-apoptóticas de las células tumorales y por la estimulación de funciones supresoras de tumores, anti-angiogénicas y pro-apoptóticas.

Con el CIGB-128-A, 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 (progresión de tumores cerebrales, de próstata, de la piel, pulmón) y en el mantenimiento de las células madres. Sus mediadores principales son el Sonic hedgehog (SHH), su receptor de membrana patched (PTCH), el activador de proteínas plasmáticas Smoothened (SMO) y la proteína citoplasmática supresora SUFU, la que se relaciona o forma complejos con factores transcripcionales como Gli1 y Gli2.

La incubación de CIGB-128-A con las líneas celulares de carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NCI-H125), de carcinoma de colon (HT-29), de gliomas malignos (U-87) 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.

La incubación de CIGB-128-A con líneas tumorales provenientes de pacientes con gliomas malignos, representativos de diferentes subtipos genómicos de este tipo de tumor, mostró que el CIGB-128-A tiene efecto sobre el 50 % de los gliomas malignos del subtipo clásico. El CIGB-128-A combinado con radioterapia y temozolomida, inhibe el crecimiento de todos los subtipos genómicos estudiados (clásico, neural y mesenquimal)

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

#### IFN alfa-2b

El metabolismo del Interferón Alfa-2b hu-r (CIGB) no es diferente del encontrado para los interferones alfa en general. Los interferones alfa son filtrados totalmente en los glomérulos y degradados por proteasas durante la reabsorción tubular, de manera que no reaparecen en la circulación sistémica ni en la orina. El metabolismo hepático no parece ser importante en este caso.

#### IFN- gamma

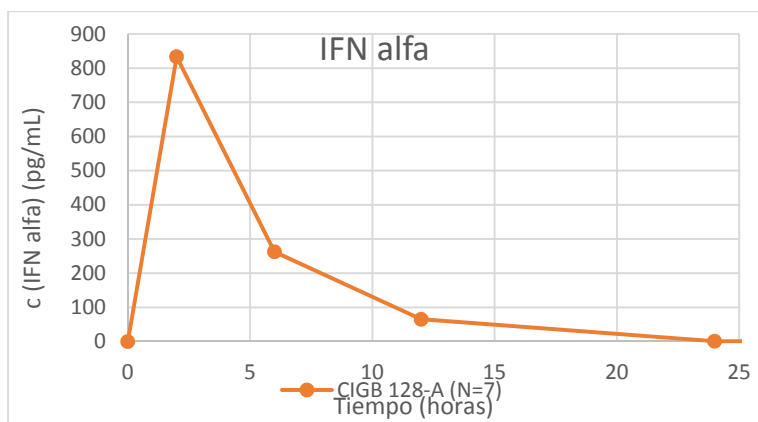
El metabolismo del interferón gamma (CIGB) no es diferente del encontrado para los interferones gamma en general. Los interferones gamma son filtrados totalmente en los glomérulos y degradados por proteasas durante la reabsorción tubular, de manera que no reaparecen en la circulación sistémica ni en la orina. El metabolismo hepático no parece ser importante en este caso.

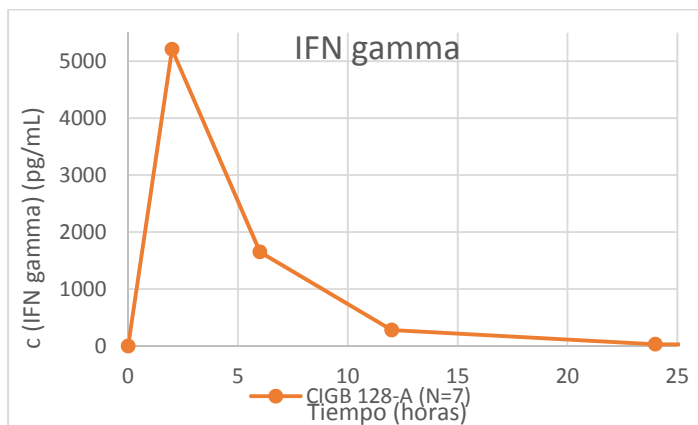
La concentración sérica de interferón gamma (CIGB) tiene una gran variación individual. Los niveles máximos en el suero son alcanzados entre 40 - 80 minutos después de una infusión intravenosa, comenzando a experimentar un descenso en su concentración a partir de las 2 horas, presentando niveles muy bajos a las 6 horas y teniendo una concentración nula o casi nula a las 24 horas.

Sin embargo, los efectos biológicos persisten después que el interferón extracelular ha sido eliminado. *In vitro*, el efecto protector inducido por interferón gamma (CIGB) contra la infección por virus Mengo o Herpes en células HEp-2 persiste al menos 30 horas después de lavar el producto del medio de cultivo.

#### HeberFERON (CIGB-128-A)

Un estudio de farmacocinética (intramuscular) de esta formulación en primates no humanos (estudio FAMILIA, Código: PNH 12/05/01) mostró una absorción más rápida que la observada en humanos y coincidencia en el  $T_{m\acute{a}x}$  de 2 h para ambos IFNs.





**Figura 3.** Perfiles farmacocinéticos (EIA) de los IFNs alfa2b e IFN gamma producidos en el CIGB en la formulación CIGB-128-A administrada a los monos (estudio FAMILIA)

**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: 2017-11-29.**