



RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto: Heberón® Gamma 0,5 M
(Interferón Gamma humano recombinante)

Forma farmacéutica: Liofilizado para inyección intramuscular.

Fortaleza: 5,0 x 10⁵ UI IFN Gamma por bulbo

Presentación: Estuche por 1 bulbo
Estuche por 10 bulbos
Estuche por 25 bulbos
Estuche múltiple que contiene 6 estuches por 25 bulbos

Titular del Registro

Sanitario, país: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB). Cuba.

Fabricante, país: 1. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Cuba.
Planta 5 y Planta 6.
Ingrediente Farmacéutico Activo.
Planta 10.
Envase.

2. Centro Nacional de Biopreparados, Cuba.
Planta Productos Parenterales 1 (PPP1).
Planta Productos Parenterales 3 (PPP3).
Formulación, llenado.
Planta de Envase.
Envase.

Número de Registro Sanitario: B-07-199-L03.

Fecha de Inscripción: 28 de Diciembre de 2007.

Composición:

Cada bulbo contiene:

Interferón Gamma, humano recombinante	0,50 x 10 ⁶ UI
Albumina sérica humana 20%	
Sacarosa	
Dextrana 40	
Fosfato dibásico de sodio (Na ₂ HPO ₄)	
Fosfato monobásico de potasio (KH ₂ PO ₄)	

Plazo de validez: 18 meses

Condiciones de almacenamiento: Temperaturas entre 2 y 8 °C.

Indicaciones terapéuticas: El uso de Heberon Gamma R está indicado en:

Artritis reumatoide juvenil: En niños resistentes o con efectos adversos severos a otros tratamientos se obtuvo respuesta clínica y humoral en pacientes de 5 a 11 años de evolución. Ocho pacientes de 10 presentaron una respuesta clínica favorable. El régimen prolongado de esteroides pudo suspenderse en 7 de los 8 pacientes que previamente lo recibían. El tratamiento fue más tolerado que otras drogas y se pudo apreciar un efecto beneficioso.

Como opción primera o alternativa de la remisión de esta enfermedad se obtuvo en niños de 2-15 años una respuesta completa en 10 de 20 pacientes y respuesta parcial en otros 3. El número de articulaciones afectadas, la presencia de síntomas sistémicos, la eritrosedimentación y los valores del índice de discapacidad física CHAQ disminuyeron significativamente al final del tratamiento. El uso de esteroides también se redujo. En ninguno de los pacientes que no recibían esteroides antes del mismo, estas drogas fueron necesarias.

Tuberculosis pulmonar quimiorresistente: Como adyuvante a la quimioterapia de segunda línea establecida por la OMS, todos los pacientes tratados convirtieron sus esputos por exámenes directo y por cultivo con 3 meses o menos de tratamiento, mientras que el tamaño de las lesiones se redujo en todos; en un caso, las lesiones desaparecieron. En todos hubo además desaparición de todos los síntomas y signos de la enfermedad; el peso corporal aumentó o se mantuvo estable. El producto fue bien tolerado, se presentaron en general pocos eventos adversos, predominantemente de tipo leve.

Fibrosis pulmonar idiopática: En la mayoría de los pacientes tratados existió mejoría o estabilización de la enfermedad, a partir de los resultados de las evaluaciones clínicas, funcionales e imagenológicas. Existió mejoría en la calidad de vida lo que les permitió a muchos incorporarse a actividades laborales. Predominaron los eventos adversos de intensidad ligera. Todos los pacientes que por causa de la enfermedad habían tenido que abandonar sus profesiones o empleos pudieron incorporarse nuevamente a la vida laboral incluso algunos antes de finalizar los 6 meses de tratamiento.

Micobacteriosis atípica pulmonar: Como adyuvante a la quimioterapia en pacientes adultos con infección por *Mycobacterium avium-intracellulare* predominantemente los pacientes que recibieron Heberon Gamma R respondieron mejor y de manera más rápida y sostenida al tratamiento, con un 66.7% de curación por intención de tratar; en el grupo placebo la curación fue de solo 35.7%. En el grupo interferón hubo mejoría significativa en síntomas respiratorios como la disnea y en el estado de las lesiones pulmonares desde las primeras evaluaciones. En dicho grupo falleció solo el 11.1% de los pacientes por 35.7% en el grupo placebo. Se registraron eventos adversos en el 66.7% de los pacientes del grupo interferón y en el 42.9% del grupo placebo. Existió cierta mejoría en los valores de la eritrosedimentación en el Grupo IFN.

Contraindicaciones:

El Heberon Gamma R está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a interferón gamma, o a cualquiera de los ingredientes presentes en la preparación.

Está contraindicado además en pacientes con Esclerosis Múltiple, ya que se ha reportado que la administración de interferón gamma puede provocar exacerbación de la enfermedad.

Precauciones:

Como se ha reportado mielosupresión por el uso de interferón gamma se debe controlar el estado hematológico de los pacientes donde se usa.

El Heberon Gamma R 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. En el caso de pacientes con antecedentes de alteraciones renales debe ser administrado con precaución por la presencia de sacarosa en la formulación.

En 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 Heberon Gamma R, exacerben una alteración cardíaca anterior.

Las reacciones adversas producidas por Heberon Gamma R son reversibles y si ocurren se debe reducir la dosis o discontinuar 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 Heberon Gamma R 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 disolverla 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.

El IFN gamma Hu-r 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.

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 interferón gamma hu-r, exacerben una alteración cardíaca anterior.

Como se ha reportado mielosupresión por el uso de interferón gamma se debe controlar el estado hematológico de los pacientes donde se usa.

Como el riñón es el sitio donde se metaboliza el interferón gamma se debe tener cuidado cuando se usa interferón gamma hu-r en pacientes con función renal comprometida, debiendo considerarse reducción de la dosis si es necesario. Además, en ese tipo de pacientes debe administrarse con precaución por la presencia de sacarosa en la formulación.

Se han reportado reacciones adversas del sistema nervioso central en algunos pacientes que han recibido diferentes preparaciones de interferón gamma a dosis relativamente altas. Estas reacciones incluyen disminución de la agilidad mental, función exagerada del sistema nervioso central y obnubilación. Muchas de estas anomalías fueron ligeras y reversibles después de reducir la dosis o discontinuar la terapia con interferón gamma.

Efectos indeseables:

Los efectos colaterales principales encontrados en el uso de Heberon Gamma R son reversibles y dependientes de la dosis. Su intensidad es generalmente leve (no requiere tratamiento) o moderada (responde al tratamiento sintomático). Las principales reacciones han sido: fiebre (54.7 %), escalofríos (41.9 %), cefalea (28 %), artralgias (16.5 %), mialgias (15.7 %), vómitos (9.3 %), astenia (6.8%) y anorexia (6.4 %) de los casos estudiados. Se ha detectado además anemia (6.4 %) y leucopenia (5.1 %). En raras ocasiones se ha reportado elevación de los niveles séricos de marcadores de daño hepático o renal (menos del 1%). Se ha presentado sensación de opresión tóracica en 1 solo caso documentado, que coincide con niveles de dosis de 20 000 000 UI/m² de superficie corporal.

Posología y modo de administración:

La dosis a utilizar en pacientes en edad pediátrica es de 50 000 UI/Kg/día (hasta un máximo de 1 000 000 UI) durante 4 semanas, continuando con igual dosis 3 veces por semana durante 3 meses y posteriormente 2 veces por semana hasta completar 2 años de tratamiento.

En adultos el tratamiento con Heberon Gamma R como adyuvante o no a la quimioterapia establecida abarca 24 semanas. Se debe administrar 1 000 000 UI diario durante las primeras 4 semanas, y luego 3 veces por semana durante las siguientes 20 semanas.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Solo se ha descrito acción sinérgica del efecto antiproliferativo del Heberon Gamma R con algunas drogas citostáticas y con el interferón alfa.

Uso en embarazo y lactancia:**Embarazo**

No hay estudios con el uso de IFN gamma Hu-r 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.

Se recomienda no administrar IFN gamma Hu-r durante la lactancia materna dado que se desconoce si es excretado en la leche materna, por lo que el riesgo para los recién nacidos no está establecido.

Uso en Pediatría

El interferón gamma hu-r ha sido utilizado en niños con Artritis Reumatoide Juvenil. Los efectos secundarios han sido similares a los reportados en adultos y con preparaciones similares, fundamentalmente aquellos síntomas relacionados con el síndrome pseudogripal que suele producir. No se han encontrado trastornos del crecimiento o del desarrollo psicosomático, aún después de varios meses de tratamiento continuado.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

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

Sobredosis:

Las pruebas de inocuidad en animales han mostrado una tolerancia a dosis enormes 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/m².

Propiedades farmacodinámicas:

Todas las propiedades biológicas descritas para los interferones gamma en la literatura (antiviral, antiproliferativa, inmunomoduladora y antifibrótica) han sido encontradas para el interferón gamma hum-rec. Estos efectos biológicos son especie específicos lo que hace difícil hacer evaluaciones pre-clínicas de efectividad en animales. Esta especificidad depende, probablemente, del hecho de que la afinidad de los interferones gamma para los receptores en células heterólogas es muy baja o casi nula. El interferón gamma hum-rec. (CIGB) marcado con ¹²⁵I se une a receptores específicos en varias líneas celulares. Esta unión, como era de esperar, no es desplazada competitivamente por varias preparaciones de interferones alfa o beta no marcado, pero sí por interferón gamma.

El efecto inmunomodulador de los interferones incluye acciones sobre varios elementos del Sistema Inmune como: estimulación de las actividades líticas de las células "Natural Killer", 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 interferón gamma hum-rec. (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- α). Coopera en la inducción de actividad antimicrobiana en los fagocitos mononucleares a través de la producción de intermediarios reactivos de 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, 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 interferón gamma hum-rec. (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 interferón gamma hum-rec. (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 interferón alfa.

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 también un potente inhibidor del factor de crecimiento transformante tipo beta (TGF- β) causante de fibrosis pulmonar severa. El interferón gamma contribuye además de manera decisiva y directa a la reparación tisular y su remodelación.

El efecto antiviral del interferón gamma hum-rec. (CIGB) ha sido comprobado en varios sistemas célula-virus mostrando todas las propiedades de interferón gamma. El estado antiviral inducido por interferón gamma hum-rec. (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 interferón gamma hum-rec. (CIGB) induce la enzima 2'5'oligoadenilato sintetasa en líneas celulares y en leucocitos de sangre periférica. Ha sido 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.

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

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 endovenosa, 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.

En un grupo de 12 pacientes con Micosis Fungoides se obtuvo que la concentración máxima sérica de interferón gamma (CIGB) administrado por vía intramuscular se detectó a las 6 horas, momento que coincide con lo reportado en la literatura para cualquier interferón por esta vía. A partir de los niveles máximos ocurre una rápida disminución de los valores con un retorno marcado hacia los niveles basales a las 24 horas, tiempo en que en 5 pacientes el esta molécula se hace ya indetectable. Los valores promedio del tiempo de vida media ($t_{1/2}$) y tiempo medio de residencia (MRT) estuvieron alrededor de las 13 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.

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

La administración de IFN gamma depende en gran medida de las peculiaridades del paciente a tratar. Por tanto, antes de iniciar el tratamiento, debe prepararse una historia clínica completa que incluya indicadores clínicos, bioquímicos y hematológicos para el control del estado del paciente. La información sobre la función de la médula ósea es fundamental para determinar el curso clínico, especialmente en pacientes con cáncer avanzado.

El contenido de un bulbo debe disolverse con 1 mL de agua para inyección (USP). Al agregar el agua para disolver se debe evitar la formación de espuma, para lo cual se recomienda que el líquido caiga suavemente por las paredes del frasco. Una vez que se disuelva el contenido de un bulbo con agua de inyección, el producto está listo para el uso. Para asegurar el máximo de actividad debe usarse inmediatamente después de reconstituido. No debe usarse si una vez reconstituido, presenta precipitado, turbidez o color. Cualquier residuo en el bulbo debe ser desechado.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 6 de Enero de 2014.