

INSTRUCTIVO DE APLICACIÓN DEL PRODUCTO HEBERPROT-P

NOMBRE COMERCIAL: Heberprot-P®

CATEGORÍA FARMACOLÓGICA: Agente estimulante de la cicatrización y citoprotector.

FORMA FARMACÉUTICA: Inyectable presentado en forma de liofilizado en bulbos de vidrio.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Administración parenteral, por vía intralesional y perilesional.

CARACTERÍSTICAS DEL ENVASE: Estuche que contiene:

Bulbo de vidrio 6R de borosilicato neutro claro calidad hidrolítica clase I-, con capacidad de 5 mL, que contiene como principio activo el Factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante (FCEhrec); tapón de bromobutilo y casquillo *flip-top*.

COMPOSICIÓN DEL PRODUCTO: Cada bulbo de 5 mL contiene, en dependencia de la dosis:

Componentes

Cantidad mg/5 mL de agua

Factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante (FCEhrec)	0,075 ó 0,025	µg
Sacarosa	15,000 mg	

Modo de Empleo

Dextran 40	5,000 mg	
Hidrogenofosfato de sodio	0,454 mg	
Dihidrogenofosfato de sodio hidratado	0,011 mg	
Agua para inyección	5 mL	

El FCEhrec es un péptido que estimula la proliferación celular y la cicatrización.

FABRICANTE

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología

Ave. 31 e/ 158 y 190, Cubanacán, Playa

La Habana, Cuba

C.P. 11600

Teléfonos: 271-6022; 271-8466; 271-6644

Fax: 273-6008; 271-8070

Responsable de la producción del ingrediente farmacéutico activo (FCEhrec), la formulación, el llenado y envase del producto terminado.

FARMACOLOGÍA

FARMACOCINÉTICA

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 de origen ectodérmico y mesodérmico, sobre las células 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 luego 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.

Los niveles 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. Esta molécula regula el crecimiento, la diferenciación y metabolismo de varias células, sirviendo como un mitógeno y quimioatrayente para neutrófilos y monocitos, estimulando la migración y proliferación de fibroblastos que permiten la síntesis y depósito de colágeno. También son quimioatrayentes y mitógenos de células endoteliales y epiteliales. Los perfiles de disposición farmacocinética (FK) del FCE, su distribución en órganos y vías de eliminación también han sido objeto de análisis. Los estudios realizados se desarrollaron en ratas y perros tras administración tópica y endovenosa de una dosis única. Los mayores niveles alcanzados, expresados en forma de nanogramos (ng) equivalentes por gramo de tejido se verificaron 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 FCE tras 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 rápida fase de distribución. La concentración sanguínea resultó siempre inferior a la plasmática. El FCEhrec no se distribuye en la fracción celular sanguínea, hecho esperable por la conocida carencia de receptores en estas estirpes

celulares. El FCE 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 FCE. Apenas existe paso del FCEhrec a la circulación cuando se administra tópicamente tanto en los animales con piel intacta como en los que sufrieron lesión. La administración de EGF (5,5µg) marcado con ¹²⁵I por vía subcutánea en ratones Balb-C condujo a niveles plasmáticos elevados (máximo a los 30 minutos) que se eliminan rápidamente por lo que es indetectable a las 2 horas de la administración. Los perfiles farmacocinéticos fueron similares tanto en la medición de la molécula por ELISA como por la radioactividad, lo que indica que la degradación ocurre después de 2 horas. Se acumuló fundamentalmente en piel, hígado, riñones, vejiga y estómago. La eliminación fue por la orina.

En seres humanos, por vía intralesional, tanto 25 como 75 µg de rhEGF, provocó una absorción muy rápida con un máximo entre 5 y 15 minutos, para luego disminuir rápidamente y regresar a los niveles basales en aproximadamente 2 horas. Ese comportamiento no se observó en pacientes que recibieron un placebo, lo que indica que el EGF detectado corresponde al administrado y no al producido endógeno en la herida. La cantidad de fármaco absorbido detectado fue dependiente de la dosis.

FARMACODINAMIA

Existen dos investigaciones sobre la farmacodinamia del efecto terapéutico principal, el primero de ellos se refiere al efecto de diferentes concentraciones del FCEhrec sobre la cicatrización de heridas de grosor total en ratas. Un estudio más reciente evaluó el efecto de la frecuencia de aplicación de dicha formulación sobre la cicatrización de lesiones controladas de grosor total en cerdos. El estudio de dosis demostró que concentraciones de FCEhrec entre 5 y 10 µg/ g de crema, estimulan la reparación de la dermis y la epitelización de las lesiones. Un aspecto de interés fue el hecho de apreciar una relativa sensibilidad de la epidermis a la mayor de las dosis ensayadas.

INDICACIONES: Sólo 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, grados 3 y 4 de la clasificación de Wagner, con un área mayor a 1 cm², para estimular la formación de tejido de granulación útil que permita el cierre por segunda intención o mediante autoinjerto de piel.

CONTRAINDICACIONES

El Heberprot-P® se encuentra contraindicado en:

- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al producto o a cualquiera de sus componentes.
- Pacientes con diagnóstico actual de patologías oncológicas, antecedentes o sospecha de existencia de cualquier tipo de neoplasia.
- Pacientes con cardiopatía descompensada, coma diabético o cetoacidosis diabética.

PRECAUCIONES

La administración de productos biológicos debe ser cuidadosa y tomar las medidas necesarias en caso de eventos adversos inesperados. Antes de usar Heberprot-P® se deben tratar condiciones coexistentes, tales como: osteomielitis, arteriopatía periférica y neuropatía periférica.

Para descartar existencia de neoplasias o patologías oncológicas debe realizarse interrogatorio y examen físico al paciente, Tacto rectal, US abdominal, Rx de tórax, biopsias.

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 cardiopatía isquémica e insuficiencia renal con creatinina mayor de 200 mmol/ L.

Se debe realizar un tratamiento precoz y adecuado de la sepsis de la lesión previo al uso de **Heberprot-P**

[®]

En caso de que aparezca infección local durante la administración, en tal caso, se debe tratar esta situación y reanudar la administración del medicamento, cuidando de no administrar más de 24 alicaciones.

ADVERTENCIAS

- El tratamiento debe ser realizado por un personal especializado, que disponga de instalaciones diagnósticas necesarias, así como 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.
- Después de la apertura inicial del bulbo se debe utilizar en las primeras 24 horas.

EVENTOS ADVERSOS

Los eventos adversos clínicos más frecuentes reportados con el uso de **Heberprot-P**[®] son el ardor y dolor en el sitio de aplicación. Se han reportado casos con fiebre e infección local.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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.

SOBREDOSIS

Sólo debe usarse bajo *PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA*.

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

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

[®]

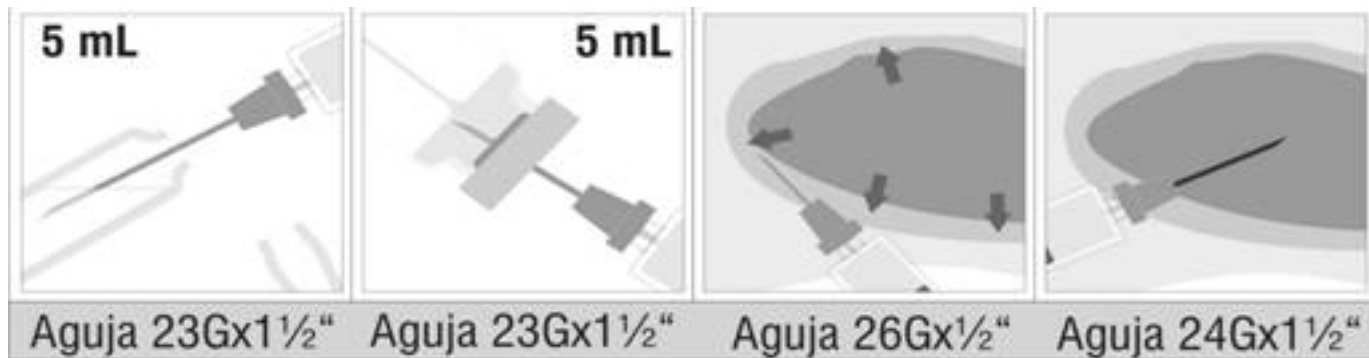
Heberprot-P[®] se administrará a razón de 75µg, diluido en 5mL de agua para inyección, tres veces por semana, por vía perilesional e intralesional. Las administraciones se mantendrán hasta que se logre granulación completa de la lesión, cierre de ésta mediante injerto o se

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 cm

2

Las infiltraciones deben hacerse después de realizada la cura de las lesiones, en los bordes de las úlceras, con agujas de 26Gx1/2" y en el fondo, en caso de lesiones profundas deben usarse agujas de 24Gx1/2".

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 sepsis 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 evaluar el tratamiento y valorar otros factores que puedan dificultar la cicatrización, entre ellos la osteomielitis, la infección local y el descontrol metabólico.

PRESENTACIÓN

Estuche x 1 bulbo de **Heberprot-P®** de 75 mg

Estuche x 6 bulbos de **Heberprot-P®** de 75 mg

Hoja informativa

INSTRUCCIONES PARA EL USO, LA MANIPULACIÓN Y ELIMINACION DEL PRODUCTO

- Utilizar cada bulbo de **Heberprot-P®** para un sólo 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.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

- **Heberprot-P®** debe almacenarse en frío (2-8 °C), alejado de la acción directa del calor. Es estable a esta temperatura hasta 24 meses.
 - La exposición accidental a temperaturas diferentes puede alterar la estabilidad del **Heberprot-P®**.
- . En caso que el producto sea sometido a temperaturas superiores a las recomendadas ó a situaciones de estrés, se recomienda contactar al productor del medicamento antes de tomar cualquier decisión para su uso ó posible rechazo.
- Consérvese el medicamento siempre en su envase original sellado.
 - Manténgase alejado del alcance de los niños.