

# **Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante 0.025 y 0.075 mg**

## **Pollo Liofilizado para Inyectable**

Industria Cubana

Venta Bajo Receta Archivada

**Fórmula:** Cada ampolla resuspendida en 1 ml contiene: factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (FCE-hr) 0,025 mg; sacarosa 15 mg; dextran 40 5 mg; hidrógeno fosfato disódico 0,454 mg; dihidrogenofosfato de sodio dihidratado 1,061 mg; agua para inyección.

Cada ampolla resuspendida en 1 ml contiene: factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (FCE-hr) 0,075 mg; sacarosa 15 mg; dextran 40 5 mg; hidrógeno fosfato disódico 0,454 mg; dihidrogenofosfato de sodio dihidratado 1,061 mg; agua para inyección.

**Acción Terapéutica:** Agente estimulante de la cicatrización y citoprotector.

**Indicaciones:** Tratamiento del pie diabético, concomitante con las terapias convencionales, en pacientes con úlceras neuropáticas e isquémicas, en estadios 3 y 4 de la clasificación de Wagner (con área superior a 1 cm<sup>2</sup>). Estimula la formación de tejido de granulación útil que permita el cierre por segunda intención o mediante autoinyecto de piel. SOLO UTILIZAR BAJO PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA.

**Estudios Clínicos:** Se realizó un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, a doble ciegas y controlado con placebo en el que se incluyeron pacientes con úlceras de pie diabético en grados 3 y 4 según la clasificación de Wagner, de origen tanto neuropático, isquémico y/o infeccioso, con riesgo de una amputación mayor y sin alternativa de otra terapia concomitante efectiva. Se incluyeron tres grupos de tratamiento en paralelo para administrar Heberprot-p® a dos niveles de dosis (25 ó 75 µg) o placebo. El producto se administró 3 veces por semana hasta obtener granulación del 100% de la lesión, cierre de ésta mediante injerto o se alcanzase un máximo de 8 semanas de tratamiento. En los pacientes que las 2 semanas de tratamiento no tuvieron una respuesta positiva (< 25% del área con tejido de granulación), se consideraron como fracaso terapéutico y se procedió a la apertura del código. En caso de pertenecer al grupo placebo comenzaron a recibir Heberprot-p® por compasión. Los pacientes fueron evaluados semanalmente durante el período de tratamiento y luego se siguieron en los meses 3, 6 y 12 después de concluir el mismo. Se incluyó un total de 149 pacientes. La distribución de pacientes según el grupo de tratamiento fue de: 53 pacientes en el grupo que recibió 75 µg de Heberprot-p®, 48 pacientes en el grupo que recibió 25 µg de Heberprot-p® y 48 pacientes que recibieron placebo.

A las 2 semanas se detectó diferencia estadísticamente significativa entre la respuesta al tratamiento recibido entre ambos grupos de dosis con respecto al placebo. Se detecta una diferencia puntual del 43.8 y 31.2% en los grupos de 25 y 75 µg con respecto al placebo, respectivamente. La probabilidad de superar en el grupo de 75 µg el 30% de diferencia con respecto al placebo es de 0.94. Al final del tratamiento se detecta igualmente una dependencia significativa, en este caso determinada por una frecuencia significativamente superior de respuesta completa en el grupo de 75 µg con respecto al placebo. La superioridad del tratamiento en estudio se puso de manifiesto en pacientes con úlceras de ambos orígenes: neuroinfecciosos e isquémicos, aunque con mayor evidencia en los primeros. La respuesta de granulación a las dos semanas y la respuesta de granulación completa a las 8 semanas fueron predictivas de cierre completo de las lesiones en el seguimiento. Del total de pacientes incluidos, en 98 (65.8%) ocurrieron eventos adversos. Los eventos más frecuentemente reportados fueron dolor en el sitio de administración (30.9%), ardor en el sitio de administración (24.2%), temblores (18.1%), infección local (16.1%), escalofríos (10.7%), anemia (8.1%), fiebre (7.4%), náuseas (4.7%), vómitos (4.0%), celulitis (2.7%), dolor precordial (2.7%), falta de aire (2.0%), infección urinaria (2.0%), tos (1.3%), anorexia (1.3%), catarrro común (1.3%), lipotimia (1.3%), dolor en la pierna de la lesión (1.3%), edema en ambos miembros inferiores (1.3%), edema pulmonar agudo (1.3%), hipertensión arterial (1.3%) y neumonía (1.3%). Sólo se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con Heberprot-p® y el placebo en la frecuencia de ocurrencia de temblores y los escalofríos, determinada por una frecuencia significativamente superior en el grupo de mayor dosis con respecto al placebo, como se puede apreciar al comparar los intervalos de confianza. En todos los casos los temblores y los escalofríos fueron considerados como no graves, dentro de la categoría de leve o moderados en cuanto a intensidad y respondieron favorablemente a las medidas terapéuticas aplicadas.

### **Características Farmacológicas/Propiedades**

**Acción farmacológica:** Estimula la proliferación de fibroblastos y células epiteliales. Presenta actividad mitogénica in vivo sobre células de origen ectodérmico y mesodérmico, células musculares lisas de los vasos, fibroblastos y queratinocitos.

**Farmacocinética:** Los niveles de Factor de Crecimiento Epidérmico (FCE) en plasma no son detectables, pero las plaquetas contienen niveles sustanciales (aproximadamente 500 pmol/ 1012 plaquetas). Luego de la coagulación, las concentraciones de FCE alcanzaron los 130 pmol/L, lo cual es suficiente para inducir mitosis y migración celular. Regula el crecimiento, diferenciación y metabolismo de varias células, sirviendo como mitógeno y quimioatraventante para neutrófilos y monocitos. Estimula la migración y proliferación de fibroblastos, lo que permite la síntesis y depósito de colágeno. También es quimioatraventante y mitógeno 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 se realizaron en ratas y perros tras administración tópica y endovenosa de una dosis única. Los mayores niveles alcanzados, expresados en ng equivalentes por gramos de tejido se verificaron en riñón, hígado, piel y estómago. Según datos de radioactividad, 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 intravenosa 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 ser siempre inferior a la plasmática. EL FCG no se distribuye en la fracción celular sanguínea, hecho esperable por la conocida carencia de receptores en estas estípites 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 metabolismo de FCE. Apenas existe paso del FCE hacia la circulación cuando se administra tópicamente tanto en animales con piel intacta con en aquellos que sufrieron lesión. Los perfiles plasmáticos y de distribución no deben corresponder a la molécula íntegra. Esto nos permite plantear que la vía tópica no parece utilizable si se desean lograr efectos a nivel sistémico y que no se deben esperar reacciones adversas de esta índole con esta forma de administración.

**Posología/Modo de Administración:** Se deben tener en cuenta los cuidados básicos de la úlcera del pie diabético, dado por el desbridamiento oportuno de las lesiones, alivio de las zonas de presión y cura de lesiones sintomáticas. En caso de sospecha de malignidad se deberá realizar la biopsia para excluir la existencia de una neoplasia.

Luego del correcto tratamiento de la sepsis de la úlcera, administrar 0,025 mg de Heberprot-p® diluidos en 5 mL de agua para inyección, por vía intralosomal, con una periodicidad de 3 veces por semana. Cuando la lesión supere los 20 cm<sup>2</sup>, se recomienda aumentar la dosis a 0,075 mg en 5 mL de agua para inyección y administrarlo con la misma frecuencia.

Las infiltraciones se deben hacer luego de realizada la cura de las lesiones, con las siguientes agujas: 23G x 1 ¼, 26Gx ½, 25G x 1.

Para evitar transmisión de la infección debe tomarse el recaudo de cambiar de aguja en los diferentes sitios de punción. Luego la lesión deberá cubrirse con un apósito de gasa humedecido en solución salina, manteniendo el ambiente húmedo y limpio.

Heberprot-p® se administrará como máximo durante 8 semanas o hasta que se logre granulación completa de la lesión (si al cabo de 3 semanas de iniciado el tratamiento no se observan signos de mejoría, se deben valorar otros factores que puedan afectar la cicatrización, entre ellos osteomielitis, infección local y desorden metabólico).

En aquellos casos que se logre tejido de granulación útil que cubra toda la extensión o se logre una reducción del área hasta menos de 1 cm<sup>2</sup>, se debe finalizar el tratamiento.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida a los componentes de la fórmula. Patologías oncológicas localizadas cerca del sitio de aplicación del producto. Antecedentes o sospecha actual de neoplasias benignas o malignas de cualquier localización. Cardiopatía descompensada. Coma diabético o cetoacidosis diabética.

**Advertencias:** Heberprot-p® debe ser administrado inmediatamente luego de su preparación. Después de la apertura inicial de la ampolla debe utilizarse en las primeras 24 horas. El tratamiento deberá ser realizado por personal especializado con experiencia suficiente en el tratamiento del pie diabético. No utilizar luego de la fecha de vencimiento.

**Precauciones:** Antes de iniciar el tratamiento deben tratarse condiciones coexistentes tales como infección de piel y partes blandas, músculo y/o hueso (osteomielitis), arteriopatía periférica o neuropatía periférica.

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.

Pediatria: No se disponen de datos suficientes que avalen su uso en pacientes pediátricos.

**Reacciones Adversas:** Los eventos adversos clínicos más frecuentes reportados con el uso de Heberprot-p® son infección local, ardor y dolor en el sitio de aplicación, escalofríos, temblores y fiebre. En la tabla siguiente se presenta la frecuencia aparición de los principales eventos adversos:

Evento adverso	Dosis 0.075 mg	Dosis 0.025 mg	Total
N	108	173	281
Infección local	16 (14,8%)	16 (9,2%)	32 (11,4%)
Ardor	27 (25,0%)	22 (12,7%)	49 (17,4%)
Dolor en sitio de aplicación	18 (16,7 %)	48 (27,7%)	66 (23,5%)
Tiriteo	33 (30,6%)	16 (9,2%)	49 (17,4%)
Escalofríos	25 (23,1 %)	13 (7,6%)	38 (13,5%)
Fiebre	6 (5,6%)	15 (8,7%)	21 (7,4%)

**Interacciones:** Se desconoce la interacción del producto con otros de aplicación tópica, por lo que no es recomendable su uso combinado.

**Sobredosificación:** Este medicamento sólo debe usarse bajo prescripción facultativa.

No se conocen antídotos de este producto ni se han registrado casos de sobredosis.

Aunque es poco probable que puedan producirse efectos sistémicos dada la aplicación local de Heberprot-p®, ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

-Hospital de "Pediatría Ricardo Gutiérrez" Tel. (01) 4962-6666/ 2247.

-Hospital "A. Posadas" Tel.: (01) 4654-6648/ 4658- 7777.

-Centro Nacional de Intoxicaciones Tel.: 0800-3330160.

**Conservación y Almacenamiento:** Conservar entre 2 y 8 °C. Conservar el medicamento en su envase original sellado. Puede mantenerse estable hasta 24 meses en ese intervalo de temperatura. NO CONGELAR.

**Presentación:** Frasco ampolla de vidrio I incoloro, tapón de goma, precinto de aluminio y tapa flip off.

Estuche para una ampolla de vidrio I incoloro de Heberprot-p®.

Estuche múltiple para 6 ampollas de vidrio I incoloro de Heberprot-p®.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.914.

LABORATORIO C.A.I.F (COMPANIA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACÉUTICAS S.A.), Av. Castañares 3322/28/90, CABA. Director Técnico: Verónica Grimoldi, Farmacéutica.

Elaborado en Avenida 31 e/158 y 190, Municipio Playa, La Habana, Cuba.

FECHA DE LA ULTIMA REVISIÓN: Febrero 2009

454641-00 / 1-vu-w