

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri gerekmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HEBERPROT-P 75µg enjeksiyon için liyofilize toz içeren flakon
Steril, Apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Rekombinant İnsan Epidermal Büyüme Faktörü (rhEGF).....75 µg

Yardımcı maddeler:

Disodyum hidrojen fosfat	0,454 mg
Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat	1,061 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için liyofilize toz içeren flakon

Beyaz, partikül içermeyen homojen çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Heberprot-P, gangrensiz, osteomyeliti ve enfeksiyonu tedavi olmuş açık diyabetik ayak ülserleri (standart kullanımı 8 hafta olmakla birlikte maksimum 12 haftayı geçmez) bulunan hastalarının tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

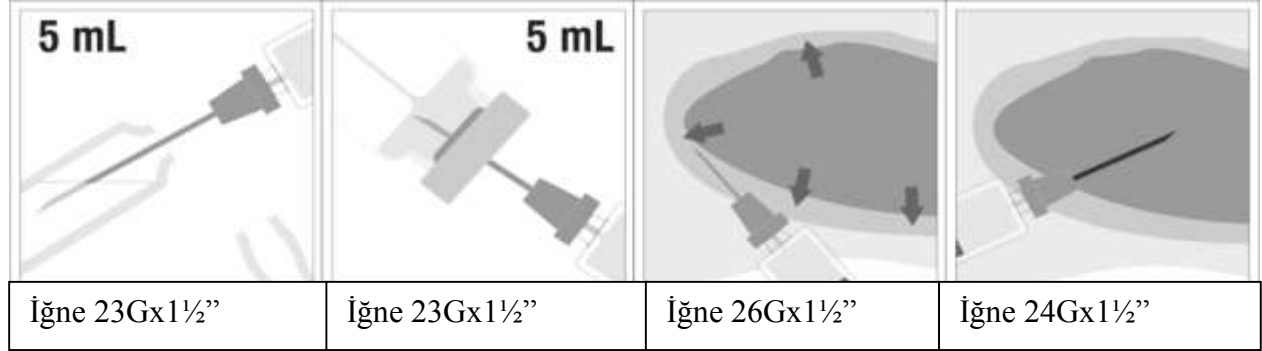
Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

HEBERPROT-P 5 mL enjeksiyonluk su içinde seyreltilmiş halde 75 µg oranında haftada 3 kere, perilezyonal ve intralezyonal enjeksiyon şeklinde uygulanmalıdır. Uygulamalar tam lezyon granülasyonu elde edilinceye, greft ile lezyon kapanana veya 8 haftalık tedavi süresi doluncaya dek devam etmelidir. Tedavi süresi maksimum 12 haftadır. Başarılı granülasyon dokusu elde edilip lezyon tamamen kapanınca veya lezyonel alan 1 cm²'nin altına indiğinde tedavi kesilir.

HEBERPROT-P diyabetik ayak ülserinde daima standart bakımla birlikte uygulanmalıdır. Lezyonlar uygun bir şekilde debridmana tabi tutulmalı, basınçlı bölgeler basınçtan kurtarılmalı

ve düzenli bir tedavi uygulanmalıdır. HEBERPROT-P kullanmaya başlanmadan evvel varsa enfeksiyonun uygun bir biçimde tedavi edilmesi gerekmektedir. Malign olma şüphesi bulunan lezyonlarda, HEBERPROT-P kullanmaya başlanmadan önce neoplazi varlığını dışlamak amacıyla biyopsi yapılması gerekmektedir.

Uygulama şekli



HEBERPROT-P, lezyonların öncelikle en temiz bölgelerine enjekte edilmelidir. Enfeksiyonun bir yerden ötekine bulaşmasını engellemek için farklı ponksiyon bölgelerinde iğne uçlarının değiştirilmesi gerekir. Ardından ortamın nemli ve temiz tutulması amacıyla lezyon salin ile nemlendirilmiş uygun pansuman materyali ile örtülmelidir.

Tedavinin uygulanması sırasında, enjeksiyonlar ülserlerin kenarına doğru 26Gx½'' iğne uçlarıyla yapılmalıdır. Derin lezyon varlığında diplere doğru 24Gx1½'' iğne uçlarıyla uygulanmalıdır.

3 haftalık kesintisiz tedavinin ardından, ülser yatağında yararlı granülasyon dokusu oluşumu meydana gelmediği takdirde, tedaviyi tekrar değerlendirmek ve osteomyelit, lokal enfeksiyonlar ile metabolik dengesizlik gibi iyileşmeyi geciktirebilecek diğer faktörleri dikkate almak gereklidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği öyküsü olan ve kreatinin seviyeleri 200 mikromol/L'in üzerinde olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Her vakada risk/fayda dengesi gözetilmelidir. Gerektiğinde doz 25µg'a kadar düşürülebilir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına dair yeterli veri bulunmamaktadır. Her vakada risk/fayda dengesi gözetilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

HEBERPROT-P'nin pediyatrik hastalarda kullanımına dair yeterli veri bulunmamaktadır. Her vakada risk/fayda dengesi gözetilmelidir.

Geriyatrik popülasyon:

HEBERPROT-P'nin geriyatrik hastalardaki kullanım şekli ve dozu erişkinler ile benzerdir.

4.3. Kontrendikasyonlar

HEBERPROT-P,

- Etkin madde ya da yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Son iki ay içinde akut kalp krizi, şiddetli göğüs ağrısı, akut inme ya da geçici iskemik atak ya da tromboembolik olaylar gibi akut kardiyovasküler rahatsızlığı olan hastalarda
- Ciddi konjestif kalp yetmezliği (NYHA III ve IV), ciddi atriyoventriküler blok (evre III) ve ritmin kontrol altına alınmadığı atriyal fibrilasyonlu hastalarda
- Malign hastalık şüphesi ya da malign hastalık öyküsü olan hastalarda
- Diyabetik koma halindeki ya da diyabetik ketoasidozlu hastalarda

kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedavi, özellikle diyabetik ayak tedavisinde yeterince deneyimi olan uzman personel tarafından gerçekleştirilmelidir. HEBERPROT-P, biyolojik bir ürün olduğu için uygulama sırasında dikkatli olunmalı ve beklenmedik advers olaylara karşı gerekli tedbirler alınmalıdır. Hastada HEBERPROT-P tedavisine başlanmadan önce, varsa enfekte lezyon, osteomyelit, periferik arteriopati veya periferik nöropati hastalıkları tedavi edilmelidir. İskemik kardiyopati ve renal yetmezlik (kreatinin seviyesi > 200 mikromol/L) öyküsü olan hastalarda HEBERPROT-P tedavisi süresince dikkatli olunmalıdır.

Kalp krizi, inme ya da geçici iskemik atak ya da tromboembolizm gibi akut kardiyovasküler rahatsızlık öyküsü olan, kapakçıklarla ilgili klinik açıdan önemli hastalığı olan (mesela kalsifiye aort kapağı), ciddi yüksek tansiyonu olan ve venöz tromboz öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Lezyonda enfeksiyon varsa HEBERPROT-P tedavisine başlanmadan enfeksiyonun uygun bir biçimde tedavi edilmesi gerekmektedir. Sulandırılan HEBERPROT-P çözeltileri hazırlandıktan hemen sonra uygulanmalıdır.

Bu tıbbi ürün, her ml'sinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

HEBERPROT-P'nin diğer topikal ilaçlar ile etkileşim gösterip göstermediği bilinmediğinden diğer topikal ürünlerle birlikte kullanılması önerilmez.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

HEBERPROT-P kullanımının insanlarda gebelik, hayvanlarda ve insanlarda fertilitate ve üreme performansı üzerine etkisine ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda HEBERPROT-P tedavisine başlanmadan önce hastanın gebe olmadığı teşhis edilmeli ve tedavi başlangıcından sonraki 3 aylık periyot içerisinde etkili doğum kontrolü metotları ile korunması sağlanmalıdır.

Gebelik dönemi

HEBERPROT-P'nin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

HEBERPROT-P gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Rekombinant insan epidermal büyüme faktörünün süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle HEBERPROT-P'nin emziren kadınlarda kullanımı önerilmez.

Üreme yeteneği (fertilitate)

Üreme yeteneğini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir etki bildirilmemiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Heberprot-P ile yapılan klinik çalışmalara 396 hasta dahil edilmiştir. En sık bildirilen yan etkiler enjeksiyon yerinde ağrı ve yanma hissi, titreme, lokal enfeksiyon, üşüme hissi ve ateştir.

Advers olay	25 µg	75 µg	Plasebo	total
(%)	49.1	34.2	13.5	100
Enjeksiyon yerinde ağrı	16.7	23.9	41.1	24.1
Enjeksiyon yerinde yanma hissi	15.2	23.2	33.9	22.2
Titreme	8.8	33.1	3.6	16.4
Tremor	7.3	26.8	3.6	13.2
Lokal enfeksiyon	9.3	15.5	17.9	12.8
Ateş	9.8	9.1	12.5	9.6

Aşağıdaki tablo HEBERPROT-P ile yapılan klinik araştırmalardan elde edilen kümülatif advers reaksiyonları göstermektedir. Standart sıklık kategorileri kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ve $<1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ve $<1/100$), seyrek ($\geq 1/10000$ ve $<1/1000$), çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Organ sınıfı		25 µg N=381	75 µg N=550	Plasebo N=274
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın	Anemi (%1.3)	Anemi (%1.3)	Anemi (%1.8)
	Yaygın olmayan	- Hematom (%0.8) - Lenfanjit (%0.5) - Ayak enfeksiyonuna bağlı sekonder lenfödem (%0.3)	- Hematom (%0.4) - Lökopeni (%0.4) - Trombositopeni (%0.4) - Hemogloblin düşüşü (%0.2) - Platelet artışı (%0.2)	- Trombositoz (%0.4) - Hemogloblin düşüşü (%0.4)
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan		Epidermofitoz (%0.2)	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın			Kilo artışı (%1.1)
	Yaygın olmayan	- Kilo artışı, kanda ürik asit artışı (%0.5) Hiperkolesterolemi, glikolize hemogloblin artışı (%0.3)	- Kilo artışı (%0.5) - Trigliserid ve kolesterol artışı (%0.2)	Kanda ürik asit, glikolize hemogloblin ve üre artışı(%0.4)

Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın olmayan	- Anoreksi, uykusuzluk (%0.5) - Depresyon, parmaklarda uyuşma (%0.3)	- Uykusuzluk, somnolans (%0.4) - Anoreksi (%0.2)	Anoreksi (%0.4)
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın		Baş ağrısı (%2.5)	Baş ağrısı (%1.4)
	Yaygın olmayan	- Baş ağrısı (%0.8) - Alt ekstremitelerde kramp (%0.8) - Baş dönmesi, uyuşma, etkilenmiş uzuvda kramp hissi (%0.3)	- Alt ekstremitelerde ağrı (%0.7) - Sersemlik, bilinç kaybı (%0.4) - Omuzda ve infraklaviküler alanda baskı hissi, güç kaybı, ayak parmaklarında fonksiyonel hareketsizlik, yüz felci, hissizlik, etkilenen ekstremitelerde kramp hissi, ayak parmağında karıncalanma, uygulama esnasında batma hissi (%0.2)	- Etkilenen ekstremitelerde kramp hissi, parmaklarda karıncalanma, uygulama esnasında batma hissi
Göz hastalıkları	Yaygın olmayan	Akut viral konjunktivit (%0.3)	Gözde kaşıntı, kızarıklık, şişme (%0.2)	-Konjunktivit hematomu -Göz kapağı ödemi (%0.4)

Kardiyak hastalıklar	Yaygın olmayan	<ul style="list-style-type: none"> - Göğüs ağrısı, hipertansiyon (%0.5) - Hipotansiyon (%0.3) - İskemik kalp hastalığı, akut miyokard enfarktüsü (AMI) (%0.3) 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertansiyon (%0.9) - Göğüs ağrısı (%0.7) - Hipotansiyon, taşikardi (%0.4) 	
Vasküler hastalıklar	Yaygın olmayan	Flebit, cilt kızarıklığı (%0.3)	Etkilenen ekstremitelerde lokal ısı artışı (%0.2)	Etkilenen ekstremitelerde lokal ısı artışı (%0.7)
Solunum sistemi hastalıkları	Yaygın			Kataral sendromu (%1.1)
	Yaygın olmayan	<ul style="list-style-type: none"> - Kataral sendromu (%0.5) - Bronkopnömoni, nefes darlığı, hemoptizi (barotravma ile), pnömoni, respiratuar sepsis, sık soğuk algınlığı, kulakta dolgunluk hissi (barotravma ile) (%0.3) 	<ul style="list-style-type: none"> - Öksürük (%0.5) - Nefes darlığı (%0.4) - Boğaz ağrısı, sık kataral sendromu (%0.2) 	Pulmoner ödem, grip benzeri his, nefes darlığı, öksürük (%0.4)
	Yaygın	<ul style="list-style-type: none"> - Kusma (%2.4) - Bulantı (%1.0) 	<ul style="list-style-type: none"> -Bulantı (%2.9) - İshal (%1.4) 	

Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın olmayan	<ul style="list-style-type: none"> - Asidite (%0.5) - İshal, ağrılı defekasyon, epigastrik ağrı, kabızlık, mide yanması, defekasyonda kanama (%0.3) 	<ul style="list-style-type: none"> - Kusma (%0.9) - Dispepsi (%0.5) - Abdominal ağrı, enterokolit, diş ağrısı (%0.4) - Mide ağrısı, konstipasyon, Epigastrik ağrı, Sindirim problemleri (%0.2) 	<ul style="list-style-type: none"> - Bulantı (%0.7) - İshal, orofarenks ağrı, kusma (%0.4)
Hepato-biliyer sistem hastalıkları	Yaygın olmayan	<ul style="list-style-type: none"> - Transaminaz artışı (%0.5) - Glutamik pirüvik transaminaz (GPT) yüksekliği (%0.3) 		
Deri ve deri-altı doku hastalıkları	Yaygın olmayan	<ul style="list-style-type: none"> - Hipergranülasyon (0.8%) - Deltoid sertleşmesi, eritem, ayak parmağının eritrosiyanozu, uyuz, fronkul, miyazis, kafa derisinde piyoderma, döküntü (%0.3) 	<ul style="list-style-type: none"> - Dermatit, aşırı granülasyon dokusu oluşumu (%0.4) - Ayak parmağında renk değişikliği, lezyon çeperlerinde kalınlaşma, döküntü, kaşıntı, fronkul, paroneşi, tırnak kaybı, gluteusta travmatik hematom (%0.2) 	<ul style="list-style-type: none"> - Lokal kızarıklık(%0.7) - Paroneşi, kaşıntı, terleme, aşırı granülasyon dokusu oluşumu, gluteusta travmatik hematom (%0.4)
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın olmayan		<ul style="list-style-type: none"> -Eklem ağrısı (%0.4) - İnfraklaviküler bölgede, omuzda ağrı, kemik ağrısı, diz travması (%0.2) 	<ul style="list-style-type: none"> Diz absesi (%0.4)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın olmayan	Böbrek yetmezliği, sistit, kreatinin artışı (%0.3)	- İdrar yolu enfeksiyonu (%0.4) - Sırt ağrısı, böbrek yetmezliği, reatinin artışı, sistit (%0.2)	
Genel bozukluklar	Çok yaygın		- Titreme (%16.5) - Üşüme (%11.8)	
	Yaygın	- Lokal enfeksiyon (%5.5) - Titreme (%6.3) - Ateş (%5.5) - Ödem (%1.3) - Tremor (%4.5) - Etkilenen alt ekstremitide ağrı (%1.6)	- Ateş (%3.3) - Ödem (%1.1) - Lokal enfeksiyon (%4.5)	- Ateş (%4.4) - Üşüme hissi (%1.5) - Etkilenen alt ekstremitide ağrı (%1.1) - Lokal enfeksiyon (%3.6) - Parmak arası mantarı (%1.1)
	Yaygın olmayan	- Parmak arası mantarı (%0.3) - Kalça apsesi (%0.3) - Kalça ağrısı, göğüs ağrısı, ayak bileği ödemi, yorgunluk, alerjik reaksiyon, şok, hasarın olduğu parmağın (deri) soluk olması (%0.3)	- Etkilenen alt ekstremitide ağrı (%0.7) - Hafif ateş (%0.5) - Göğüste sıkışma hissi, vagal reaksiyon (%0.4) - Göğüs bölgesinde ağrı, dirsekte ödem, yüzde ödem, artmış eritrosit sedimentasyon hızı, lipotimi, karın ağrısı (%0.2) - Parmak arası mantarı (%0.7)	- Ödem, titreme (%0.7) - Hafif ateş, genel kırgınlık, vagal reaksiyon, üşüme hissi (%0.4)

			- Epidermofitoz (%0.2)	
Uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	- Enjeksiyon yerinde yanma hissi (%23.1) - Enjeksiyon yerinde ağrı (%20.7)	- Enjeksiyon yerinde yanma hissi (%15.8) - Enjeksiyon yerinde ağrı (%11.8)	- Enjeksiyon yerinde yanma hissi (%36.1) - Enjeksiyon yerinde ağrı (%26.6)
	Yaygın	- Enjeksiyon bölgesinde kanama (%2.1)	- Enjeksiyon yerinde kanama (%1.3)	- Enjeksiyon yerinde kanama (%2.9) - Selülit (%1.1)
	Yaygın olmayan	- Enjeksiyon yerinde yanma hissi (%0.5) - Selülit (%0.3) - Dinlenme sırasında ağrı(%0.3) - Pis kokulu lezyon (%0.3)	- Enjeksiyon yerinde yanma hissi (%0.5) - Selülit (%0.4)	

1851 hasta ile yapılan Heberprot-P pazarlama sonrası çalışmada ise 873 hasta advers reaksiyon bildirimini yapmıştır. Bu çalışmada en sık bildirilen advers reaksiyonlar enjeksiyon yerinde ağrı (% 21.7), titreme (19.8), enjeksiyon yerinde yanma (% 16), lokal enfeksiyon(%3.8), üşüme hissi (%9.2) ve ateştir (% 2.3). Bu çalışmada bildirilen tüm advers olaylar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Organ ve sistemler	Çok yaygın (>%10)	Yaygın (<%10; >%1)	Yaygın olmayan (<%1; >%0.1)	Seyrek (<%0.1)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları				- Akut lenfanjit (% 0.05) - Anemi (%0.05) - Morumsu döküntü (%0.05)

Organ ve sistemler	Çok yaygın (>%10)	Yaygın (<%10; >%1)	Yaygın olmayan (<%1; >%0.1)	Seyrek (<%0.1)
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			Hipoglisemi (%0.2)	- Diyabetik ketoasidoz (%0.05) - Susuzluk (%0.05)
Sinir sistemi hastalıkları			- Baş ağrısı (%0.9) - Baş dönmesi (%0.8) - Bilinç kaybı (%0.2) - Konvülsiyon (%0.1)	- Anlaşılmaz konuşma (%0.05) - Stabilite kaybı (%0.05) - Karmaşık konuşma (%0.05)
Göz hastalıkları			STILL hastalığı (%0.12)	
Kardiyak hastalıklar			- Göğüs ağrısı (0.5%) - Akut miyokard enfarktüsü (%0.3) - Taşikardi (%0.2) - Akut pulmoner ödem (%0.2)	- Ani kardiyak ölüm (%0.05) - Çarpıntı (%0.05) - Kardiyak arrest - Dekompanse kalp yetmezliği (%0.05) - Ventriküler fibrilasyon (%0.05)

Organ ve sistemler	Çok yaygın (>%10)	Yaygın (<%10; >%1)	Yaygın olmayan (<%1; >%0.1)	Seyrek (<%0.1)
Vasküler Hastalıklar			- Dekompanse hipertansiyon (%0.4)	- Pulmoner embolizm (%0.05) - Döküntü (%0.05) - Distal siyanoz (%0.05) - Yaygın eritrosiyanoz (%0.05) - İskemik inme (%0.05)
Solunum sistemi hastalıkları			- Esneme (%0.2) - Dispne (%0.2) - Respiratuar distres (%0.2)	- Glottis ödemi (%0.05) - Solunum yetmezliği (%0.05)
Gastrointestinal hastalıklar		Kusma (% 1.4)	- Bulantı (%0.8) - İshal (%0.1) - Defekasyon güçlüğü (%0.1) - Epigastrik ağrı (%0.1)	- Üst gastrointestinal sistem kanamaları (%0.05) - Akut gastroenterokolit (%0.05) - Ağız kuruluğu (%0.05)
Hepato-biliyer sistem hastalıkları				- Artmış serum glutamik pirüvik transaminaz (SGTP) (%0.05)

Organ ve sistemler	Çok yaygın (>%10)	Yaygın (<%10; >%1)	Yaygın olmayan (<%1; >%0.1)	Seyrek (<%0.1)
Deri ve deri altı doku hastalıkları			<ul style="list-style-type: none"> - Miyazis (% 0.2) - Kaşıntı (%0.2) - Derinin soyulması(%0.1) - Aşırı terleme (%0.1) 	
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları			<ul style="list-style-type: none"> - Bel ağrısı (%0.2) - Kramp (%0.1) 	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			<ul style="list-style-type: none"> - Dekompanse kronik böbrek hastalığı (%0.1) 	
Genel bozukluklar	Titreme (% 19.9)	<ul style="list-style-type: none"> - Tremor (%9.2) - Lokal enfeksiyon (%3.8) - Ateş (%2.3) - Hastalığın kötüye gitmesi (% 1.6) 	<ul style="list-style-type: none"> - Yorgunluk (%0.2) - Selülit (%0.2) - Hipotermi (%0.1) - Lezyon ağrısı (%0.1) 	<ul style="list-style-type: none"> - Bayılma (%0.05) - Bacak ağrısı (%0.05) - Vagal kriz (%0.05) - Beniz solukluğu (%0.05) - Karın ağrısı (%0.05) - Sfinkter gevşemesi (%0.05) - Diş çürümesi (%0.05)

Organ ve sistemler	Çok yaygın (>%10)	Yaygın (<%10; >%1)	Yaygın olmayan (<%1; >%0.1)	Seyrek (<%0.1)
				- Kemik maruziyeti (%0.05) - Septik şok (%0.05)
Uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	- Enjeksiyon yerinde ağrı (%21.7) - Enjeksiyon yerinde yanma hissi (%16)		Enjeksiyon bölgesinde kanama (%0.2)	Enjeksiyon yerinde yanma hissi (%0.05)

15 ülkeden 45.525 hastanın kullanım raporunda, ürünle ilgili olduğu bildirilen, ancak ölüme yol açmayan iki ciddi advers olaydan biri anafilaktik reaksiyondur (%0.002), diğeri de dispnedir ve toraks kası kasılmıştır (%0.002). Bunların dışındaki advers olaylar hafiftir. En sık karşılaşılan advers olaylar: uygulama bölgesinde ağrı (%0.4) ve yanma hissi (%0.2), tremor (%0.2), titremedir (%0.3).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı

HEBERPROT-P sadece DOKTOR ÖNERİSİYLE kullanım içindir.

Herhangi bir doz aşımı vakası bildirilmemiştir ve ilacın antidotu bilinmemektedir. HEBERPROT-P ürününün lokal olarak uygulanması ile ileri evre lezyonu olan diyabetik hastalarda dolaşım sorunu olabileceğinden sistemik etkilerin ortaya çıkma ihtimali düşüktür.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Yara ve ülserlerin tedavisinde kullanılan ilaçlar
ATC Sınıflaması: D03AX

Genel özellikler:

Epidermal Büyüme Faktörünün (EGF) etkisi onarım sürecinde kapsamlı bir biçimde çalışılmıştır. EGF 53 amino asitten oluşmuş, tek bir protein molekülü olup, moleküler ağırlığı

6,045 Daltondur ve izoelektrik noktası 4,6'dır. Fibroblastların ve epitel hücrelerinin çoğalmasını uyarmaktadır. Ektodermik ve mezodermik kökenli hücreler, kan damarlarının düz kas hücreleri, fibroblastlar ve keratin hücreleri gibi hücreler üzerinde *in vivo* olarak güçlü mitojenik etkinliğe sahiptir.

EGF'ye atfedilen ilk biyolojik etkiler, parenteral yolla yeni-doğmuş farelere uygulandığında göz kapaklarının erkenden açılması ve dişlerinin erkenden çıkmasıdır. Daha sonra Cohen ve Carpenter tarafından insan idrarında izole edilmiştir ve saptandıktan sonra insan organizmasının çeşitli sıvılarında da (serum, tükürük, gastro duodenal sıvı, kolostrum, amniyotik ve seminal sıvı) varlığı bildirilmiştir.

Bu molekül çeşitli hücre tiplerinin büyümesini, farklılaşmasını ve metabolizmasını düzenlemektedir. Fibroblastların göçünü ve çoğalmasını stimüle ederek kollajen sentezi ve birikimini sağlamaktadır. Aynı zamanda endotelial ve epitelyal hücrelerin de kemoatraktanı ve mitojenleridir.

Etki mekanizması:

rhEGF etkisini, hedef hücrelerin hücre zarında yerleşik olan spesifik reseptörlere bağlanarak göstermektedir. Reseptör, tirozin kinaz aktiviteli bir glikoproteindir. Bu reseptörlerin varlığı hematopoietik hücreler haricinde, göreceli miktarlarda çeşitli insan hücrelerinde bildirilmiştir.

Topikal uygulamanın veya EGF'nin derialtı enjeksiyonunun keratin hücrelerinin ve fibroblastların çoğalmasını artırdığı ve korneal stratumu kalınlaştırdığı kanıtlanmıştır. EGF'nin mitojenik etkisi damarlardaki düz kas hücreleri, fibroblastlar ve keratin hücreleri gibi hücreler için tanımlanmıştır.

Parenteral yolla uygulanan EGF için yapılan deneysel farmakodinami çalışmaları koruyucu ve trofik rolünü ortaya koymuştur.

Nöroprotektif Etki:

Siyatik sinirde koksofemoral bölge seviyesinde, tam transvers aksotomiye maruz kalan sıçanlarda, perilezyonal EGF enjeksiyonuyla nöron koruyucu etki gösterilmiştir; sinir ve hücreleri tarafından miyelin sentezi ve aksonların morfofonksiyonel rejenerasyon yanıtının uyarılmasıyla bu etki gözlemlenmiştir. İki bağımsız çalışmada, EGF tedavisinin şunları sağladığı gösterilmiştir:

- a) 20 günlük tedavi ile, travma ortaya çıktıktan 60 gün sonra sinir motor iletiminin yeniden kazanılması;
- b) aksonların ve miyelinin onarılması ve intra-aksonal dejenerasyonu akla getiren değişikliklerin önlenmesi veya azaltılması;
- c) ekstremitenin yumuşak dokusunda (deri ve eklemleri) ayak ülseri ve parmak nekrozu gibi trofik değişikliklerin ortaya çıkışının önlenmesi veya gecikmesi.

Multiorganoprotektif Etki:

Kemirgenlerde yapılan iki çalışmada, yaklaşık %8-9 oranında hipodermik yanık vakasında ve tioasetamid ile indüklenen çoklu organ hasarında, öldürücülüğün ve gastrointestinal ve renal hasar boyutunun 30 µg/kg dozda intraperitoneal rhEGF uygulanan hayvanlarda kontrol grubuna nazaran azaldığı gözlemlenmiştir. Öte yandan peritoneal yolla 500 ve 750 µg/kg test dozlarında uygulanan rhEGF'nin hepatik hasar ve böbrekte iskemi/reperfüzyon modellerinde doza bağlı

olarak koruma sağladığı gösterilmiştir. Oksidatif stres belirteçlerinden malonildialdehit (MDA), tedavi edilen gruplarda anlamlı ölçüde daha yavaştır.

HEBERPROT-P ile tedavi edilen hastaların granülasyon dokularının biyopsilerinde iskemik vakaların mikrodolaşımında neoanjiogenez ve nöropatiklerde proliferatif reaksiyonlar gözlenmiştir.

Klinik arařtırmalar:

İlk pilot çalışmada, çoğu iskemik durumdaki 21 ila 78 cm² arasında ve Wagner sınıflamasına göre Evre 3 ila 4 diyabetik ayak ülseri olan 14 hastaya, başka herhangi bir terapötik alternatif olmadan lezyon içi yolla haftada 3 sefer 25 µg HEBERPROT-P uygulanmıştır. Granülasyon dokusunun oluşumu sağlanıncaya dek veya maksimum 20 uygulama tatbik edilmiştir. Toplam yanıt doku granülasyonu ile alakalı olarak ortalama 33 günde 7 hastada (%50) alınmıştır (ülser yüzeyinin >%75'i granülasyon dokusu ile kaplanmıştır). Bunlarda lezyon tam olarak kapanmış (ortalama 57 günde) ve amputasyon önlenmiştir. Nüks sadece bir hastada, bir yıl sonra ortaya çıkmıştır. Ürün güvenilir sonuç vermiştir ve bildirilen ana advers olay enjeksiyon yerindeki ağrıdır.

Bu pilot çalışmanın ardından, çift kör, çok merkezli bir çalışma yapılmış ve her uygulamada 25 µg ve 75 µg dozlar randomize edilmiştir. Haftada üç sefer uygulama granülasyon dokusu tamamlanana kadar veya sekiz hafta doluncaya kadar devam etmiştir. Lezyonlu 41 hasta dahil edilmiştir. Lezyon büyüklüğü ortalama 20 cm²'den fazladır. Evre 3 ve 4 Wagner sınıfındadır ve %50'den fazlası iskemiktir. Tam bir granülasyon yanıtı 75 µg ve 25 µg doz alan gruplarda sırasıyla 3,8 ve 4,9 haftalık tedaviyle hastaların %82,6 ve 61,1'inde elde edilmiştir. Tam bir epitelizasyon, tedavinin başlamasından itibaren 20 haftada hastaların %56'sı ve %50'sinde gözlemlenmiştir. Bir yıllık takipte, 75 µg grubundan bir hastada relaps gelişmiştir. Ürünün ileri evre diyabetik ayağı olanlarda ve kapsamlı amputasyon riski altındakilerde faydalı bir granülasyon dokusu oluşumu, ikincil iyileşme sağlama ve amputasyon riskini düşürme (%66 oranında) açısından etkili ve güvenilir olduğu sonucuna varılabilir. En sık bildirilen yan etkiler arasında lokal enfeksiyon (%19,6), enjeksiyon yerinde yanma ve ağrı (%17,1), tremor (%14,6), titreme (%12,2) ve ateş (%9,8) yer almaktadır.

İki gözlemsel prospektif ve longitudinal çalışma yapılmıştır. İlkinde HEBERPROT-P, evre 3 veya 4 Wagner ileri evre ve ortalama 20 cm² üzerinde ülseri olan hastalara 25 veya 75 µg dozlarında, haftada üç kere verilmiştir. Tedavi maksimum 8 hafta boyunca veya tam granülasyon elde edilene kadar devam etmiştir. Aşağıdaki sonuçlar bildirilmiştir: hastaların %83,9'u tam granülasyon yanıtı elde etmiştir. Deęerlendirilenlerin %73'ünün lezyonu tam olarak 75 günde kapanmıştır ve %82,8'i ampüte edilmemiştir. En sık gözlenen yan etkiler, ağrı (%20,4), yanma (%10,8), ateş (%9,7), titreme (%7,5), tremor (%5,4), hipergranülasyon (%4,3), lokal enfeksiyon (%4,3) ve lenfanjit (%2,2).

İkinci çalışmada ürünle 75 µg dozda haftada üç kere, lezyon kapanana dek tedavi edilen 20 hasta yer almaktadır. Tam granülasyon yanıtı tüm vakalarda ortalama 23 günde kazanılmıştır. Lezyonun tam kapanması hastaların %80'inde ortalama 35 günde kazanılmıştır. Hastalardan hiçbiri ampüte edilmemiştir. Ürün iyi bir şekilde tolere edilmiştir. İki gönüllü, çalışmayı ürünle alakasız sebeplerden ötürü bırakmıştır. En sık bildirilen yan etkiler: enjeksiyon yerinde yanma (%45,0), tremor (%40,0), titreme (%30,0), halsizlik (%25,0) ve lokal enfeksiyon (%10,0).

Son olarak, doğrulayıcı çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada 3 tedavi grubu karşılaştırılmıştır: HEBERPROT-P 75 µg, 25 µg ve plasebo. İlaçlar ileri evre, Evre 3 ve 4 Wagner diyabetik ayak ülseri olan, yüzde 50'den fazlası iskemik ve ilk lezyon alanı ortalama 20 cm² üzerinde hastada uygulanmıştır. Tedavi haftada 3

kere tam granülasyon elde edilene dek veya maksimum 8 hafta uygulanmıştır. HEBERPROT-P in iki doz seviyesinde uygulanması, plaseboya nazaran %30'un üzerinde avantaj sağlamıştır. Hastaların lezyonlarının yüzde 50'den fazlası iki haftalık tedavi sonunda granülasyon dokusuyla kaplanmıştı. Sekiz haftada hastaların tam granülasyon yanıtı oranı plaseboya (%58) nazaran 75 µg (%87) grubunda anlamlı ölçüde daha yüksekti (güven aralığı %95, fark için %9,8; %47,1). Tedavi faydası nöro-enfeksiyöz orijin vakalarında iskemik bileşeni olanlara nazaran daha aşikardır. Tam yanıt zamanı EGF alan her iki grupta 3 haftadır. Plasebo grubunda ise 5 haftadır. Bu fark her iki doz seviyesi için istatistiksel anlam taşımaktadır. On iki aya kadar uzanan takipte, lezyonun tam olarak kapandığı gözlemlenmiştir ve ortalama 25,4 hafta 75 µg alan hastaların %77'sinde relaps olmamıştır. Plasebo alanlarda ise ortalama 36,2 hafta tedavi ile sadece %56 oranda iyileşme gözlemlenmiştir. Tedavi güvenilirdir. Çalışmada ürünle ilgili herhangi bir ciddi advers olay ortaya çıkmamıştır. Çalışmada ortaya çıkan ve ürünle ilişkili olduğu düşünülen advers olaylar şunlardır: tremor (75 µg ve 25 µg alan gruplarda sırasıyla %32 ve %17) ve titreme (%21 ve %8). Diğer olaylar daha çok uygulama prosedürü ile ilişkilidir ve benzer oranda plasebo grubunda da gözlemlenmiştir: enjeksiyon yerinde ağrı (tüm hastaların %31'i) ve yanma hissi (%24,2).

HEBERPROT-P kullanımının yaygınlaşması sırasında herhangi bir evredeki diyabetik ayak ülserli hastaların tedavisi yapılmıştır. 1850 hastadan alınan verilerin analizden elde edilen total granülasyon cevabı, evre 1 ya da 2 Wagner sınıfındaki ülserli hastalarda %80.4'tür. Bu cevap 3.4 ± 2.7 hafta içinde elde edilmiştir. Evre 3 veya 4 Wagner sınıfındakilerde ise 4.3 ± 2.9 hafta içinde total granülasyon cevabı %75.8'tür. "Saf" nöropatik ülserli hastalarda granülasyon cevabı (%86.5) iskemik hastalardakine (%64.7) göre daha iyidir. Bu hastaların 1349'u takip edildiğinde evre 1-2 Wagner sınıfındaki hastaların %72.6'ında ve evre 3-4 Wagner sınıfındaki hastaların %60.4'ünde tamamen lezyon kapanmıştır. İskemik ülserlilerin %51.3'ünde, "saf" nöropatik ülserlilerin ise %73.1'de lezyon tamamen iyileşmiştir.

5. 2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

rhEGF'nin plazmadaki seviyeleri saptanamamaktadır ancak trombositler önemli derecelerde içermektedir (yaklaşık $500 \text{ pmol}/10^{12}$ trombosit). Koagülasyonun ardından EGF konsantrasyonları $130 \text{ pmol}/\text{L}$ 'e erişmektedir ve bu miktar mitozu ve hücreyel göçü başlatmak için yeterlidir. Bu molekül çeşitli hücre tiplerinin büyümesini, farklılaşmasını ve metabolizmasını düzenlemektedir. Nötrofiller ve monositler için bir kemoatraktan ve mitojen olarak hizmet etmektedir ve fibroblastların göçünü ve çoğalmasını stimüle ederek kollajen sentezi ve birikimini sağlamaktadır. Aynı zamanda endotelial ve epitelyal hücrelerin de kemoatraktanı ve mitojenleridir.

I^{125} -rhEGF'nin yararlanım, organlara dağılım ve eliminasyon yolu ile ilgili farmakokinetik profili (PK) de analize tabi tutulmuştur. Çalışmalar, lokal ve intravenöz tek dozun sıçanlar ve köpekler üzerinde uygulanmasının ardından yapılarak geliştirilmiştir. Dokunun gramı başına eşdeğer ifade edilen en yüksek seviyelere böbrekte, karaciğerde, deride ve midede ulaşılmıştır. 96 saatlik radyoaktivite bilgisine dayanılarak, idrarda ürünün %78'ine karşılık gelen değerde eliminasyona uğradığı saptanmıştır. IV uygulamasının ardından rhEGF'nin kinetik davranışı, hızlı dağılım fazını takiben yavaş olarak kandan ve plazmadan eliminasyonu ile karakterizedir. Karaciğer ve böbreğin hızlı dağılım fazından sorumlu iki önemli organ olduğu gösterilmiştir. Kan konsantrasyonu daima plazma konsantrasyonunun altındadır. rhEGF hücreyel kan fraksiyonuna dağılmamaktadır. Bunun nedeninin bu hücreyel nesillerde reseptörlerin bulunmaması olduğu düşünülmektedir. rhEGF idrarla atılmadan evvel organizmada hızlı ve

önemli derecede degrade olmaktadır. Bu sonuçların gösterdiği üzere idrar ana eliminasyon yoludur.

Böbreğin rhEGF gerialım ve metabolizmasında rol alan ana organ olduğu düşünülmektedir.

Emilim

Lokal olarak uygulandığında, sağlam derili ve deneysel olarak derisinde hasar yaratılan hayvanların dolaşımına az miktarda girmektedir. Plazma profilleri ve dağılımı sağlam moleküle karşılık gelmemektedir. Bu da sistemik seviyelerdeki etkilere erişim istendiğinde lokal yolun faydalı olmadığını düşündürmektedir ve bu uygulama formunda advers reaksiyon beklenmeyebilir.

Farmakokinetik bir çalışmada, haftada üç kere 25 µg veya 75 µg HEBERPROT-P lezyon içine uygulandıktan sonra, diyabetik ayak Evre 1 ve 2 Wagner ülseri olan hastalarda, maksimum plazma rhEGF seviyelerine (T_{max}) uygulamanın ardından 5-15 dakikada erişilmiştir.

İntralezyonel olarak uygulanan 25 µg için Konsantrasyon Eğrisi Altındaki Alan (KEAA) ortalama değerleri, ilk uygulama sonrasında 85,1 pg.saatt/mL olarak bulunmuştur (periyot I). 15'in üzerinde uygulama sonrasında (periyot II), yine bu seviyelerde tespit edilmiştir. 75 µg dozda uygulandığında EAA periyot I ve II için sırasıyla 197,8 ve 243 pg.saatt/mL olarak bulunmuştur. Her iki dozun da periyotlardaki davranışları benzer olduğu için EGF birikimi olmadığını göstermektedir.

Dağılım

Dokunun gramı başına ng eşdeğeri olarak ifade edilen, erişilmiş en yüksek seviyeler, böbreklerde, karaciğerde, deride ve midededir.

Karaciğer ve böbreğin hızlı dağılım fazından sorumlu iki önemli organ olduğu gösterilmiştir. Kan konsantrasyonu daima plazma konsantrasyonunun altındadır. rhEGF hücrel kan fraksiyonuna dağılmamaktadır. Bunun nedeninin bu hücrel nesillerde reseptörlerin bulunmaması olduğu düşünülmektedir.

Biyotransformasyon

Böbreğin EGF tutulumu ve metabolizmasında yer alan ana organ olduğu bildirilmiştir.

Eliminasyon

96 saatlik radyoaktivite bilgisine dayanılarak, idrarda ürünün %78'ine karşılık gelen değerde eliminasyona uğradığı saptanmıştır. IV uygulamasının ardından rhEGF'nin kinetik davranışı, hızlı dağılım fazını takiben yavaş olarak kandan ve plazmadan eliminasyonu ile karakterizedir.

rhEGF idrarla atılmadan evvel organizmada hızlı ve önemli derecede degrade olmaktadır. Bu sonuçların gösterdiği üzere idrar ana eliminasyon yoludur.

Lezyon içi uygulandığında eliminasyon hızlıdır, yaklaşık 2 saattir. Yarılanma ömrü yarım saattir.

25 µg ve 75 µg dozda intralezyonel olarak uygulandıktan sonraki bir saate kadar iki doz arasında $t_{1/2}$ ve vücutta Ortalama İkame Zamanı (MRT) farklılıkları gözlemlenmemiştir. Uygulama sonrasında plasebo alan grupla kıyaslandığında, 48. saatte rhEGF eliminasyonunda

idrarda artış saptanmamış olması idrardaki rhEGF'nin endojen üretime karşılık geldiğini düşündürmektedir.

Doğrusal/ doğrusal olmayan durum:

Geçerli değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalardaki farmakokinetiğine dair herhangi bir klinik veri bulunmamakla birlikte EGF'nin ana eliminasyon yolunun idrar olması nedeniyle renal yetmezlik geçmişi olan ve kreatinin seviyeleri 200 mmol/L'in üzerinde olan hastalarda HEBERPROT-P'nin dikkatli kullanılması önerilmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

HEBERPROT-P'nin pediyatrik hastalardaki farmakokinetiğine dair veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

HEBERPROT-P'nin geriyatrik hastalardaki farmakokinetiğine dair veri bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi veriler geleneksel güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksosite, karsinojenik potansiyel, üreme toksisitesi çalışmalarına dayanarak insanlara yönelik özel bir tehlike açığa çıkarmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sükroz

Dekstran 40

Disodyum hidrojen fosfat

Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimsizlik verileri kesin bilinmediğinden bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

Sulandırılan HEBERPROT-P çözeltileri ilaç hazırlandıktan hemen sonra uygulanmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

HEBERPROT-P, 2 ile 8 °C derecede, doğrudan ısı kaynaklarından uzakta saklanmalıdır.

İlacı dondurmuyunuz, donmuş ürünü çözüp kullanmayınız.

Sulandırılarak hazırlanan ürünün saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

Kazara farklı sıcaklıklara maruz kalması stabilitesini değiştirebilir. HEBERPROT-P her zaman orijinal kapalı ambalajında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Her ambalajda 5 ml'lik 1 veya 6 flakon bulunmaktadır.

Flakonlar, berrak, nötr, borosilikat, hidrolitik sınıfı I cam, 6R flakon ile bromobutil başlık ve geçme kapaklıdır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Her bir flakon HEBERPROT-P, sadece bir hastada kullanım içindir.

Flakonların bozulması ve bakteriyel kontaminasyonunu engellemek için dikkatli olunması gerekmektedir.

Ürün ellerin uygun şekilde temizlenip steril eldivenlerin giyilmesinin ardından kullanılmalıdır.

Lezyonlardaki enfeksiyonun yayılmasının engellenmesi için dikkatli olunmalıdır. Lezyonun farklı bölgelerinde uygulama yapılırken iğnelerin değiştirilmesi önerilmektedir.

Tedavi sonlandırıldığında kalan ürünün atılması gerekmektedir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Hasbiotech İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Hacılar Yolu 8.km 38210 Hacılar / Kayseri

Tel: (0 352) 442 46 40 Faks: (0 352) 442 16 44

8. RUHSAT NUMARASI

2014/697

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.09.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ