

FICHA TÉCNICA.
PRODUCTO BIOLÓGICO BIOSIMILAR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:

BLASTOFERON® 44 µg (12 MUI) / 0.5 mL

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa prellenada (0.5 mL) contiene:

Interferon beta 1a 44 µg (12 MUI)*

Albumina Humana

Hidróxido de sodio/ácido acético c.s.p pH 3.3-4.3,

Manitol

Agua para inyección c.s.p 0,5ml.

* Producido por tecnología del ADN recombinante en células de ovario de hámster chino (Células CHO).

3. FORMA FARMACEUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

Solución clara a opalescente, con pH de 3,3 a 4,3 y una osmolaridad de 250 a 450 mOsm/l.

4. DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas BLASTOFERON® 44 µg

- Pacientes con un único episodio desmielinizante con proceso inflamatorio activo, si se han excluido los diagnósticos alternativos y si se determina que presentan un alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida.
- Pacientes con esclerosis múltiple en brotes. En los ensayos clínicos, esto se caracterizó por la aparición de dos o más brotes en los dos años previos.

No se ha demostrado la eficacia de BLASTOFERON® en aquellos pacientes que presentan esclerosis múltiple secundaria progresiva que dejan de presentar actividad de brotes.

4.2 Posología y forma de administración

BLASTOFERON® deberá usarse vía subcutánea bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad. BLASTOFERON® está disponible en dos concentraciones: 22 microgramos y 44 microgramos. Para pacientes que inician el tratamiento con BLASTOFERON®, está disponible un envase que contiene BLASTOFERON® 22 microgramos, que cubre las necesidades del paciente durante el primer mes de tratamiento.

Posología

Cuando se inicia por primera vez el tratamiento con BLASTOFERON®, para lograr que aparezca la taquifilaxia y que así disminuyan las reacciones adversas, se recomienda que los pacientes comiencen con una dosis de 8,8 microgramos por vía subcutánea y que la dosis se aumente a lo

largo de un periodo de 4 semanas hasta la dosis designada como objetivo de acuerdo con el siguiente calendario:

	Aumento gradual recomendado (% de la dosis final)	Dosis de aumento gradual para Blastoferon 44 microgramos tres veces por semana (3/s)
Semanas 1-2	20%	8,8 microgramos 3/s
Semanas 3-4	50%	22 microgramos 3/s
Semanas 5+	100%	44 microgramos 3/s

Primer episodio desmielinizante

La posología para los pacientes que han presentado un primer episodio desmielinizante es de 44 microgramos de BLASTOFERON®, administrados tres veces por semana por inyección subcutánea.

Esclerosis múltiple en brotes

La posología recomendada de BLASTOFERON® es de 44 microgramos, administrados tres veces por semana por inyección subcutánea. Una dosis más baja de 22 microgramos, administrada también tres veces por semana por inyección subcutánea, se recomienda para los pacientes que no toleran la dosis más alta, según considere el especialista que los trate.

Población pediátrica

No se han realizado ensayos clínicos ni estudios farmacocinéticos formales en niños o adolescentes. No obstante, un estudio pediátrico retrospectivo de cohortes ha recogido datos de seguridad del producto biológico de referencia (Rebif) a partir de historias clínicas de niños (n=52) y adolescentes (n=255). Los resultados de este estudio sugieren que el perfil de seguridad en los niños (de 2 a 11 años) y en los adolescentes (de 12 a 2 17 años) tratados con el producto de referencia 22 microgramos o 44 microgramos por vía subcutánea tres veces por semana es similar al observado en adultos.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia en niños menores de 2 años. Blastoferon no se debe utilizar en este grupo de edad.

Forma de administración:

De ser posible, BLASTOFERON® deberá administrarse a la misma hora (preferentemente a última hora de la tarde o noche) en los mismos tres días de la semana (ej. lunes, miércoles y viernes), debiendo transcurrir un lapso de al menos 48 horas entre aplicaciones.

En base a los ensayos mencionados, se propone iniciar el tratamiento con una dosis de 8,8 µg (0,2 ml de BLASTOFERON® 22 µg), tres veces por semana durante 2 semanas, aumentando luego a 22 µg (0,5 ml de BLASTOFERON® 22 µg) tres veces por semana durante las dos semanas siguientes y alcanzando la dosis plena de 44 µg (0,5 ml de BLASTOFERON® 44 µg) tres veces por semana a partir de la quinta semana.

Para los pacientes que no toleran la dosis de 44 µg, puede considerarse una dosis más baja de

22 µg, administrada también tres veces por semana por inyección subcutánea, de acuerdo con el criterio del médico especialista.

En caso de producirse leucopenia o alteración de la función hepática determinada por pruebas de laboratorio, puede ser necesaria una reducción de dosis del 20 al 50 % hasta que la toxicidad se haya resuelto.

BLASTOFERON® se administra por inyección subcutánea. Antes de la inyección y durante 24 horas después de cada inyección, se recomienda la administración de un analgésico antipirético para reducir los síntomas pseudogripales asociados con la administración de BLASTOFERON®.

Actualmente, se desconoce el tiempo durante el cual se debe tratar a los pacientes. La seguridad y eficacia de BLASTOFERON® no se han demostrado durante el período posterior a 4 años de tratamiento. Se recomienda evaluar a los pacientes al menos cada dos años en el periodo de los 4 años siguientes al comienzo del tratamiento con BLASTOFERON® y que el médico decida entonces de forma individualizada si conviene prolongar el tratamiento durante más tiempo.

4.3 Contraindicaciones

BLASTOFERON® está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad al interferón beta natural o recombinante, a la albúmina humana, o a cualquier otro componente de la formulación.

Asimismo, está contraindicado en pacientes con depresión severa crónica y/o tendencias suicidas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Recomendaciones generales Se debe informar a los pacientes de las reacciones adversas más frecuentes asociadas a la administración de interferón beta, incluyendo los síntomas del síndrome pseudogripal (ver sección 4.8). Estos síntomas tienden a ser más intensos al comenzar el tratamiento, y disminuyen en frecuencia y gravedad con el tratamiento continuado.

Depresión e Ideación suicida

El Interferón beta 1a deberá ser administrado con precaución en pacientes con depresión, una condición común en pacientes con esclerosis múltiple. Se han informado episodios de depresión, ideación suicida e intentos de suicidio con mayor frecuencia en pacientes que reciben preparados que contienen interferón, incluyendo el Interferón beta 1a. Debe advertirse a los pacientes que informen inmediatamente al médico tratante cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida. Deberá considerarse la interrupción del tratamiento con BLASTOFERON® en caso de que un paciente desarrolle un estado depresivo.

Trastornos convulsivos

Blastoferon debe administrarse con precaución en pacientes con historia previa de crisis epilépticas, en aquellos que reciben tratamiento con antiepilépticos, en especial si su epilepsia no está convenientemente controlada con antiepilépticos (ver secciones 4.5 y 4.8).

Cardiopatías

Los pacientes que presentan cardiopatías, tales como angina, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias, deben vigilarse estrechamente para descartar un empeoramiento de su situación clínica al inicio del tratamiento con interferón beta-1a. Los síntomas del síndrome pseudogripal asociados al tratamiento con interferón beta-1a pueden alterar a los pacientes que presentan cardiopatías.

Necrosis en la zona de inyección

En algunos pacientes que utilizan Blastoferon se ha notificado necrosis en la zona de inyección (ver sección 4.8). Para minimizar el riesgo de necrosis en la zona de inyección se debe recomendar a los pacientes que:

- utilicen una técnica de inyección aséptica,
- alternen las zonas de inyección cada vez que se inyecten.

Se debe revisar periódicamente el procedimiento de auto-administración por el propio paciente, especialmente si se han producido reacciones en el lugar de inyección. Si el paciente presenta cualquier rotura de la piel, que pueda estar asociada a hinchazón o drenaje de líquido desde la zona de inyección, se le debe recomendar que consulte a su médico antes de continuar con las inyecciones de Blastoferon. Si el paciente presenta múltiples lesiones, se debe suspender el tratamiento con Blastoferon hasta que se hayan curado. Los pacientes con una única lesión pueden continuar el tratamiento, siempre que la necrosis no sea demasiado extensa.

Daño hepático

Se ha informado un caso de insuficiencia hepática fulminante que demandó trasplante de hígado en un paciente que inició tratamiento con Interferón beta 1b que recibía en forma simultánea una medicación potencialmente hepatotóxica. Se ha reportado la disfunción hepática sintomática, que se presenta inicialmente bajo la forma de ictericia, como una complicación extremadamente poco frecuente del uso del Interferón beta 1a. La elevación asintomática de transaminasas hepáticas (particularmente ALT sérica) es común en pacientes que reciben tratamiento con interferón (**véase REACCIONES ADVERSAS**). En ausencia de síntomas clínicos, deben controlarse los niveles de ALT sérica antes de iniciar el tratamiento, al cabo de 1, 3 y 6 meses de tratamiento y luego periódicamente. El tratamiento con Interferón beta 1a debe iniciarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática activa, abuso de alcohol, ALT sérica aumentada (>2,5 veces el límite superior normal), o historia de enfermedad hepática significativa. Deberá considerarse una reducción de dosis si la ALT aumenta por encima de cinco veces el límite superior del valor normal. La dosis puede ser gradualmente re-escalada al normalizarse los niveles enzimáticos. Deberá interrumpirse el tratamiento con BLASTOFERON® si aparece ictericia u otras manifestaciones clínicas de disfunción hepática.

BLASTOFERON®, como los otros interferones beta, tiene cierto potencial para causar daño hepático grave, incluyendo insuficiencia hepática aguda (ver sección 4.8). La mayoría de los

casos de daño hepático grave ocurrieron en los primeros seis meses de tratamiento. El mecanismo de los casos raros de disfunción hepática sintomática no se conoce. No se han identificado factores de riesgo específicos.

Alteraciones analíticas

El empleo de interferones se asocia a alteraciones analíticas. Por tanto, además de las pruebas de laboratorio requeridas normalmente para controlar a los pacientes con esclerosis múltiple, tras el inicio del tratamiento con Blastoferon y en ausencia de síntomas clínicos, se recomienda realizar un control de las enzimas hepáticas y un recuento celular, fórmula leucocitaria y determinación de plaquetas a intervalos regulares (1, 3 y 6 meses) y luego periódicamente.

Trastornos tiroideos

Los pacientes tratados con Blastoferon pueden presentar ocasionalmente alteraciones en la función tiroidea de nuevo diagnóstico o un empeoramiento de las ya existentes. Se recomienda practicar pruebas de función tiroidea en situación basal y, si son anormales, cada 6-12 meses tras el comienzo del tratamiento. Si las pruebas basales son normales, no es necesario repetirlas de forma sistemática, pero deben realizarse si aparecen signos clínicos de disfunción tiroidea (ver sección 4.8).

Insuficiencia renal o hepática grave y mielosupresión grave

Se deberá tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre interferón beta-1a en pacientes con insuficiencia renal y hepática graves y en pacientes con mielosupresión grave.

Anticuerpos neutralizantes

Pueden aparecer en el suero anticuerpos neutralizantes frente al interferón beta-1a. La incidencia exacta de la formación de anticuerpos todavía no está clara. Los datos clínicos sugieren que, después de 24 a 48 meses de tratamiento con Blastoferon 44 microgramos, aproximadamente el 24% de los pacientes presentan anticuerpos en suero frente al interferón beta-1a, de forma persistente. La presencia de anticuerpos atenúa la respuesta farmacodinámica al interferón beta-1a (beta-2 microglobulina y neopterin). Aunque el significado clínico de la inducción de anticuerpos no se ha dilucidado totalmente, el desarrollo de anticuerpos neutralizantes se asocia a una reducción de la eficacia sobre los parámetros clínicos y de resonancia magnética. Si un paciente responde escasamente al tratamiento con Blastoferon, y tiene anticuerpos neutralizantes, el médico debe reevaluar el cociente beneficio/riesgo del tratamiento continuado con Blastoferon. El empleo de diversos análisis para detectar los anticuerpos en suero y las diferentes definiciones de "anticuerpos positivos", limitan la capacidad para comparar la antigenicidad entre distintos productos.

Otras formas de esclerosis múltiple

Tan sólo se dispone de escasos datos de eficacia y seguridad en pacientes no ambulatorios con esclerosis múltiple. Blastoferon no ha sido investigado aún en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva y no se debe utilizar en estos pacientes.

Anafilaxis

Se ha reportado la anafilaxis como una complicación poco frecuente asociada al uso del

Interferón beta 1a. Otras reacciones alérgicas incluyeron *rash* cutáneo y urticaria, y han sido de leves a severas sin poder establecerse una relación clara con respecto a la dosis o duración del tratamiento. Está descrito el riesgo potencial de reacción alérgica severa, asociado al uso prolongado.

Albúmina humana

Este producto contiene albúmina humana, un derivado de la sangre. En base a un relevamiento efectivo de los donantes, y del proceso de fabricación del producto, la presencia de albúmina trae aparejado un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. También se considera extremadamente remoto el riesgo teórico de contraer la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD). No se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales o CDJ para la albúmina empleada en este producto.

Microangiopatía trombótica (MAT)

Se han notificado casos de MAT, manifestada como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), incluidos casos mortales, con medicamentos a base de interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes momentos del tratamiento y pueden ocurrir varias semanas a varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las manifestaciones clínicas incipientes incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (por ejemplo, confusión, paresia) e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio que sugieren MAT incluyen disminución del recuento de plaquetas, aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) en suero debido a la hemólisis y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en un frotis de sangre periférica. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de MAT, se recomienda realizar pruebas para controlar los niveles de plaquetas en sangre, la LDH en suero, extendidos de sangre y función renal. Si se diagnostica MAT, es preciso iniciar el tratamiento a la brevedad (considerar el uso de plasmaféresis) y se recomienda suspender inmediatamente el tratamiento con BLASTOFERON®.

Síndrome nefrótico

Se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes, incluyendo la glomeruloesclerosis focal y segmentaria colapsante (GESFC), enfermedad con cambios mínimos (ECM), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) y glomerulopatía membranosa (GNM) durante el tratamiento con medicamentos a base de interferón beta. Los acontecimientos se notificaron en diversos momentos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con interferón beta. Se recomienda monitorear periódicamente para detectar signos o síntomas precoces tales como edema, proteinuria y deterioro de la función renal, especialmente en pacientes con mayor riesgo de enfermedad renal. Es necesario tratar inmediatamente el síndrome nefrótico y considerar la suspensión del tratamiento con BLASTOFERON®.

Deberán tomarse precauciones cuando se administre BLASTOFERON® a pacientes con historia previa de convulsiones. Se han asociado episodios de convulsiones con el uso de los Interferones beta. No se ha establecido una relación entre episodios convulsivos y el uso de BLASTOFERON®. Algunos pacientes en tratamiento con interferón beta 1a han desarrollado leucopenia o agravamiento de anomalías tiroideas. Se recomienda el control periódico de estos cuadros.

4.5 Interacciones medicamentosas

No se han efectuado estudios formales de interacción de medicamentos con BLASTOFERON®. Debido al potencial del Interferón beta 1a para causar neutropenia y linfopenia, deberá realizarse un adecuado control de los pacientes en tratamiento con BLASTOFERON® en combinación con agentes mielosupresores.

Se ha notificado que los interferones disminuyen la actividad enzimática de los citocromos P450 hepáticos en seres humanos y animales. Blastoferon® deberá administrarse con precaución en forma concomitante con medicamentos con un estrecho índice terapéutico y cuyo aclaramiento dependa mayoritariamente del sistema de citocromos P450, tales como los antiepilépticos y algunas clases de antidepresivos.

Si bien no se ha estudiado la existencia de interacciones, los ensayos clínicos indican que los pacientes con esclerosis múltiple pueden recibir interferón beta 1a y corticoides o ACTH durante los brotes.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Un elevado número de datos (datos de más de 1.000 embarazos) procedentes de registros y de la experiencia poscomercialización indican que no existe un aumento del riesgo de anomalías congénitas importantes tras la exposición a interferón beta antes de la concepción o tras la exposición durante el primer trimestre de embarazo. Sin embargo, la duración de la exposición durante el primer trimestre es dudosa, ya que los datos se recabaron cuando el uso del interferón beta estaba contraindicado durante el embarazo y el tratamiento probablemente se interrumpió al detectarse o confirmarse el embarazo. La experiencia con la exposición durante el segundo y el tercer trimestre es muy limitada.

De acuerdo con los datos en animales, posiblemente exista un aumento del riesgo de aborto espontáneo.

No es posible evaluar adecuadamente el riesgo de aborto espontáneo en mujeres embarazadas expuestas al interferón beta con arreglo a los datos actualmente disponibles, pero los datos no sugieren hasta ahora un aumento del riesgo.

En aquellos casos en los que esté clínicamente indicado, se puede considerar el uso de Blastoferon durante el embarazo.

Lactancia

La información limitada disponible sobre la transferencia de interferón beta-1a a la leche materna, junto con las características químicas y fisiológicas del interferón beta, sugieren que los niveles de interferón beta-1a excretados en la leche materna son insignificantes.

No se prevén efectos perjudiciales en niños/recién nacidos lactantes.

Blastoferon puede ser utilizado durante la lactancia.

Fertilidad

No se han investigado los efectos sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad de manejar máquinas

Las reacciones adversas que afectan al sistema nervioso central, relacionadas con uso de interferón beta (p. ej. mareos), podrían influir sobre la capacidad del paciente para conducir o

utilizar máquinas (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La incidencia más alta de reacciones adversas asociadas a la terapia con el producto de referencia está relacionada con el síndrome pseudogripal. Los síntomas pseudogripales tienden a ser más acusados al inicio de la terapia y disminuyen en frecuencia con el tratamiento continuado. Aproximadamente el 70% de los pacientes tratados con interferones pueden presentar el típico síndrome pseudogripal durante los primeros seis meses tras iniciar el tratamiento.

Aproximadamente el 30% de los pacientes también presentarán reacciones en la zona de inyección, principalmente inflamación leve o eritema.

También son frecuentes los incrementos asintomáticos de los parámetros analíticos de función hepática y los descensos de los leucocitos. La mayoría de las reacciones adversas observadas con interferón beta-1a suelen ser leves y reversibles, y responden bien a la disminución de la dosis. En caso de presentar reacciones adversas graves o persistentes, la dosis de Blastoferon puede disminuir o interrumpirse temporalmente, a juicio del médico.

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas presentadas se han identificado en los ensayos clínicos y en los informes después de la comercialización (un asterisco [*] indica reacciones adversas identificadas durante la vigilancia después de la comercialización).

Las siguientes definiciones corresponden a la terminología de frecuencia utilizada a continuación:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes:

Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia

Raras:

Microangiopatía trombótica que incluye púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico* (efecto de clase para medicamentos de interferón beta; ver sección 4.4), pancitopenia

Trastornos endocrinos

Poco frecuentes:

Disfunción tiroidea que a menudo se presenta como hipotiroidismo o hipertiroidismo

Trastornos del sistema inmunológico

Raras:

Reacciones anafilácticas

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes:

Elevación asintomática de las transaminasas

Frecuentes:

Elevaciones graves de las transaminasas

Poco frecuentes:

Hepatitis con o sin ictericia

Raras:

Fallo hepático* (ver sección 4.4), hepatitis autoinmune

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes:

Depresión, insomnio

Raras:

Intento de suicidio

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

Poco frecuentes: Convulsiones

Frecuencia no conocida:

Síntomas neurológicos transitorios (p. ej., hipoestesia, espasmo muscular, parestesia, dificultad para caminar, rigidez musculoesquelética) que pueden imitar exacerbaciones de esclerosis múltiple

Trastornos oculares

Poco frecuentes:

Trastornos vasculares oculares (p. ej., retinopatía, exudados algodonosos y obstrucción de la arteria o vena retiniana)

Trastornos vasculares

Poco frecuentes:

Acontecimientos tromboembólicos

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes:

Disnea

Frecuencia no conocida:

Hipertensión arterial pulmonar (ficha técnica de los productos que contienen interferón, ver debajo de Hipertensión arterial pulmonar)

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes:

Diarrea, vómitos, náuseas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes:

Prurito, erupción, erupción eritematosa, exantema maculopapular, alopecia

Poco frecuentes:

Urticaria

Raras:

Edema de Quincke, angioedema, eritema multiforme, reacciones cutáneas tipo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes:

Mialgia, artralgia

Raras: Lupus eritematoso inducido por fármacos

Trastornos renales y urinarios

Raras:

Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis* (ver sección 4.4)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes:

Inflamación en la zona de inyección, reacción en el punto de inyección, síntomas pseudogripales

Frecuentes:

Dolor en la zona de inyección, fatiga, escalofríos, fiebre

Poco frecuentes:

Necrosis en la zona de inyección, masa en la zona de inyección, absceso en la zona de inyección, infecciones en la zona de inyección, aumento de la sudoración

Raras:

Celulitis en la zona de la inyección

Frecuencia no conocida:

Paniculitis (aparecida en el lugar de la inyección)

Población pediátrica

No se han realizado ensayos clínicos ni estudios farmacocinéticos formales en niños o adolescentes. Los escasos datos de seguridad sugieren que el perfil de seguridad en los niños y adolescentes (2 a 17 años) es similar al observado en adultos.

Efectos de clase

La administración de interferones se ha asociado a anorexia, vértigo, ansiedad, arritmias, vasodilatación y palpitations, menorragia y metrorragia. Puede producirse un aumento de la formación de autoanticuerpos durante el tratamiento con interferón beta.

Hipertensión arterial pulmonar

Se han notificado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con medicamentos que contienen interferón beta. Los episodios se notificaron en distintos momentos, incluso varios años después de comenzar el tratamiento con interferon beta.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Ello permite la monitorización continuada de la relación beneficio-riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar sobre cualquier sospecha de reacciones adversas a través del Sistema de Farmacovigilancia: cef@vitalis.com.co

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe hospitalizar a los pacientes para observación e instaurar el tratamiento de soporte adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Es una citoquina con actividad inmunomoduladora, clasificada con el código ATC L03AB07, dentro de la subcategoría "Interferones" del Índice ATC-DDD de la OMS (L ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS; L03 IMMUNOSTIMULANTS; L03A IMMUNOSTIMULANTS; L03AB Interferons).

El Interferón beta 1a induce la producción de marcadores de respuesta biológica (por ej., actividad de la 2', 5'-oligo adenilato sintetasa, neopterinina y beta 2-microglobulina) luego de la administración de dosis parenterales a voluntarios sanos y a pacientes con esclerosis múltiple.

En un estudio de 24 voluntarios sanos, luego de una única administración subcutánea de 88 µg de BLASTOFERON®, la concentración sérica de neopterinina mostró su máximo valor aproximadamente a las 24 a 48 horas, con persistencia de valores elevados por 72 horas. La administración de interferón beta 1a 44 µg tres veces por semana inhibió la liberación inducida por mitógeno de citoquinas proinflamatorias (IFN gamma, IL-1, IL-6, TNF-alfa y TNF-beta) por leucocitos mononucleares; esa inhibición, en promedio, casi duplicó la observada con interferón beta 1a administrado una vez por semana en dosis de 44 o 66 µg.

Se desconoce la relación entre los niveles séricos de interferón beta 1a y su actividad farmacodinámica, ni el/los mecanismos(s) por medio de los cuales BLASTOFERON® ejerce sus efectos en la esclerosis múltiple. No se ha observado efecto del género en los parámetros farmacodinámicos.

La eficacia del interferón beta 1a administrado en forma subcutánea en el tratamiento de la

esclerosis múltiple fue establecida a partir de los resultados obtenidos en un estudio clínico multicéntrico desarrollado en una población de pacientes con esclerosis múltiple recidivante remitente. El estudio investigó la eficacia de dos dosis (22 µg y 44 µg administradas tres veces por semana) del interferón beta 1a mediante la evaluación de diferentes parámetros clínicos y de imágenes por resonancia magnética.

Ambos esquemas de dosificación resultaron eficaces en el tratamiento de la esclerosis múltiple recidivante remitente. Con respecto al tratamiento con placebo, la tasa de recaídas de la enfermedad se redujo en los sujetos que recibieron interferón beta 1a. Ambas dosis fueron eficaces para prolongar el intervalo de tiempo hasta la aparición de una nueva recaída de la enfermedad, así como para aumentar la proporción de sujetos que evolucionaron libres de recaídas durante el transcurso del estudio clínico. La eficacia del producto también fue evidenciada en la mejoría de los parámetros evaluados por imágenes por resonancia magnética, tanto con respecto a la acumulación de carga lesional como en la proporción de lesiones activas presentes en los distintos estudios de imágenes efectuados durante el transcurso del estudio clínico.

En otros estudios, la administración semanal de 30 µg de interferón beta 1a por vía intramuscular también fue eficaz para el tratamiento de la esclerosis múltiple recidivante remitente. Para analizar la diferencia entre esas modalidades de uso de interferón beta 1a se realizó un estudio clínico multicéntrico que comparó la eficacia del tratamiento con interferón beta 1a administrado por inyección subcutánea (44 µg tres veces por semana) o administrado por inyección intramuscular (30 µg, una vez por semana). Durante el período en que fueron evaluados, una mayor proporción de los pacientes que recibieron la dosificación más frecuente (es decir, subcutánea, trisemanal) se mantuvo libre de recaídas de la enfermedad. En comparación con el tratamiento con una dosis semanal, la dosificación trisemanal resultó en una mayor reducción de la tasa de recaídas de la enfermedad. También se encontró una mayor eficacia del tratamiento trisemanal en la evaluación de los parámetros por resonancia magnética. El tratamiento resultó bien tolerado en ambas dosificaciones, aunque se observó una mayor frecuencia de reacciones en el sitio de inyección, anomalías en la función hepática y leucopenia en el grupo de pacientes que recibió una dosificación más frecuente.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No se ha evaluado la farmacocinética de BLASTOFERON® en pacientes con esclerosis múltiple. En voluntarios sanos, una inyección subcutánea única de 88 µg de BLASTOFERON® (formulación líquida), dio como un resultado un pico de concentración sérica (C_{max}) de $5,65 \pm 1,88$ U.I./ml (media \pm DS), con un tiempo promedio del pico (T_{max}) de 3 horas. La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) fue de $31,82 \pm 22,05$ horas, y el área bajo la curva de concentración sérica versus el tiempo (AUC) de cero a 72 horas fue de $162,16 \pm 80,02$ U.I.xh/ml. La biodisponibilidad absoluta de una dosis única subcutánea de 44 µg de BLASTOFERON® se estimó en un 29 %. Al administrar inyecciones subcutáneas de interferón beta, día por medio, en sujetos voluntarios sanos, se observó un aumento en la AUC de aproximadamente 240 %, lo que sugiere que la administración repetida produce acumulación de interferón beta 1a. El *clearance* total fue de aproximadamente 33-55 L/h. No se observó efecto del género sobre los parámetros farmacocinéticos. No se ha establecido la farmacocinética de BLASTOFERON® en pacientes pediátricos o geriátricos ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

No se han realizado estudios de carcinogénesis con BLASTOFERON®.

Un estudio de toxicidad embriofetal en monos, del producto de referencia, no mostró ninguna evidencia de trastornos de la reproducción. Se ha notificado un aumento del riesgo de aborto en estudios realizados en animales con otros interferones alfa y beta. No se dispone de información sobre los efectos del interferón beta-1a sobre la fertilidad masculina.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol

Albúmina

Ácido acético para ajuste del pH Hidróxido sódico para ajuste del pH

Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

24 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

BLASTOFERON® deberá conservarse refrigerado entre 2° C y 8 °C. NO CONGELAR. Proteger de la luz o fuentes de calor.

El producto tiene una vida útil de 24 meses. No emplear en fecha posterior a la de vencimiento indicada en el envase.

BLASTOFERON® no contiene conservantes. Las jeringas suministradas son de uso único. Deberán descartarse las porciones de producto no utilizadas.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

BLASTOFERON® 44 µg (12 M U.I.): Caja de cartulina con 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 y 30 jeringas de vidrio borosilicato tipo I prellenadas x 0.5 mL en blíster de Policloruro de vinilo-aluminio-poliestireno.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución inyectable en jeringa precargada está lista para su uso.

Para un solo uso.

Sólo deben utilizarse soluciones de claras a opalescentes, sin partículas y sin signos visibles de deterioro.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. FABRICANTE

BIOSIDUS S.A.

Argentina

8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

VITALIS PERÚ S.A.C.

Perú

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2023.