



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **0 8 1 5**

BUENOS AIRES, 06 FEB 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017587-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GP PHARM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada NATURAFERON / INTERFERON ALFA-n3 (DERIVADO DE LEUCOCITOS HUMANOS) Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 56.581.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 381 y 382 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

RA
UV



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N° 0815

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los
Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada NATURAFERON / INTERFERON ALFA-n3 (DERIVADO DE LEUCOCITOS HUMANOS) Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 56.581 y Disposición N° 0170/12, propiedad de la firma GP PHARM S.A., cuyos textos constan de fojas 312 a 317, para los rótulos y de fojas 318 a 365, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0170/12 los rótulos autorizados por las fojas 312 a 313 y los prospectos autorizados por las fojas 318 a 333, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.581 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

RA
CS

9



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **0815**

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-017587-12-1

DISPOSICIÓN N° **0815**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

RDA

②



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**0815**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.581 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GP PHARM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: NATURAFERON / INTERFERON ALFA-n3 (DERIVADO DE LEUCOCITOS HUMANOS) Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.-

CS,

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0170/12.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-013715-11-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0170/12.-	Rótulos de fs. 312 a 317, corresponde desglosar de fs. 312 a 313. Prospectos de fs. 318 a 365, corresponde desglosar de fs. 318 a 333.-

RA
CV
D

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GP PHARM S.A., Titular del Certificado de Autorización N°



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

56.581 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días..... 06 FEB 2013....., del mes
de.....

RAA
CZ
js

Expediente Nº 1-0047-0000-017587-12-1

DISPOSICIÓN Nº **0815**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

0815

312

PROYECTO DE ROTULO

NATURAFFERON[®]
INTERFERON ALFA-n3
(derivado de leucocitos humanos)
Solución inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Norteamericana

Formula Cual-cuantitativa:

Cada ml de NATURAFFERON[®] contiene:

Principio Activo: Interferón alfa-n3 (derivado de leucocitos humanos)
5 millones de UI

Excipientes: Fenol: 3,3 mg; Albúmina humana: 1 mg; solución salina de pH 7,4 con búfer fosfato (8,0 mg/ml de cloruro de sodio; 1,74 mg/ml de fosfato de sodio dibásico; 0,20 mg/ml de fosfato de potasio monobásico y 0,20 mg/ml de cloruro de potasio): 1 ml

Posología, precauciones y advertencias: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar en la heladera entre 2° y 8°C. No congelar. No agitar. Conservar en envase original. Una vez abiertos, el contenido de los frascos debe usarse solo una vez. Debe eliminarse cualquier material remanente.

Presentación: cada envase contiene 1 vial de 1 ml de NATURAFFERON[®]
Solución inyectable

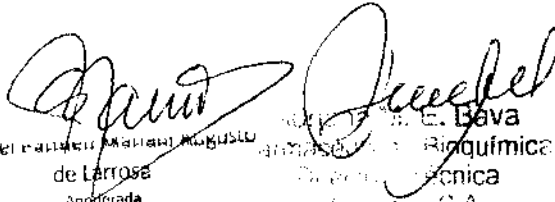
LOTE N*

VENCIMIENTO:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

CERTIFICADO N°:

RA
CS


Ma. del Carmen María Augusto
de Larrosa
Apoderada
E. Bava
Biotecnica
S.A.

0815

313

Elaborado por: Hemispherx Biopharma, Inc., One Penn Center 1617

JFK Bvd., Filadélfia, Estados Unidos de Norte América


IMPORTADO POR: G.P. Pharm S.A.

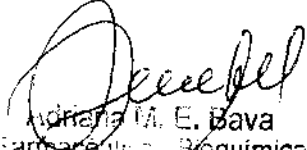
DIRECCIÓN: Irala 1575, CABA, C1164ACI, Argentina

DIRECTOR TECNICO: Adriana Bava - Farmacéutica.

RAA
CJ

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS


María del Carmen de Larrosa
MARIA DEL CARMEN DE LARROSA
Apoderada


Adriana E. Bava
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica
GP Pharm S.A

0815



PROYECTO DE PROSPECTO

NATURAFERON®
INTERFERON ALFAn3
(derivado de leucocitos humanos)
Solución inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Norteamericana

Formula Quali-cuantitativa:

Cada ml de NATURAFERON® contiene:

Principio Activo:

Interferón alfa-n3 (derivado de leucocitos humanos) 5 millones de UI

Excipientes:

Fenol, 3,3 mg

Albúmina humana. 1 mg

salina de pH 7,4 con búfer fosfato (8,0 mg/ml de cloruro de sodio; 1,74 mg/ml de fosfato de sodio dibásico; 0,20 mg/ml de fosfato de potasio monobásico y 0,20 mg/ml de cloruro de potasio). 1 ml

ACCIONES TERAPÉUTICAS:

Inmunomodulador. Inmunoestimulante.

INDICACIONES:

NATURAFERON® [interferón alfa-n3 (derivado de leucocitos humanos)] está indicado para:

- 1.-El tratamiento intralesional de los condilomas acuminados externos refractarios o recurrentes
- 2.-El tratamiento de pacientes que inicialmente respondieron al interferón alfa recombinante, incluyendo al interferón alfa recombinante pegilado, pero que el tratamiento posteriormente falló debido a la presencia de anticuerpos neutralizantes o a la intolerancia de los pacientes a esos tratamientos.

CARACTERÍSTICAS Y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Descripcion:

NATURAFERON® [interferón alfa n-3 (derivado de leucocitos humanos)] es una formulación acuosa estéril de proteínas humanas de interferón alfa purificadas, naturales, para utilizar en forma inyectable. NATURAFERON® consiste en proteínas de interferón alfa que comprenden aproximadamente 166 aminoácidos que varían en peso molecular entre 16000 a 27000 daltons. La actividad específica del interferón alfa n-3 es aproximadamente igual o mayor que 2 x 10³ UI/mg de proteína. NATURAFERON® está fabricado de unidades combinadas de leucocitos humanos que se indujeron por infección incompleta con virus de roedores (virus Sendai) para producir interferón alfa-n3. El proceso de fabricación incluye la cromatografía por afinidad inmunológica con un anticuerpo

AA
CA

Ma. del Carmen Mariani Augustu
de Larrosa
Apoderada

Directora Técnica
GENEAL S.A

monoclonal de roedores, la acidificación (pH 2) durante 5 días a 4°C y la cromatografía con filtración por gel.

Dado que NATURAFERON® se fabrica con el uso de leucocitos, se efectúa una selección de donantes humanos para minimizar el riesgo de que los leucocitos puedan contener agentes infecciosos. Además, el proceso de fabricación contiene pasos que se demostraron que inactivan los virus conocidos. No hubo evidencia de transmisión de infección a receptores en estudios clínicos (véase ADVERTENCIAS).


El proceso de fabricación de NATURAFERON® se evaluó en cuanto a remoción cuantitativa o inactivación de virus patógenos modelos. Los virus se agregaron en forma deliberada a los leucocitos en cantidades que exceden largamente las presentes en sangre contaminada, es decir $\geq 10^9$ unidades infecciosas por mililitro. El proceso de fabricación proporciona una reducción acumulativa $\geq 10^{14}$ VIH-1 infeccioso, es decir remoción $\geq 10^{55}$ por inactivación ácida y remoción $\geq 10^{29}$ por el proceso de purificación. En los estudios de validación, hubo una reducción de 108 en el título de virus de hepatitis B determinado por ensayo HBsAg y una reducción de 109 en el título infeccioso del virus de herpes simple-1 (VHS-1). El cultivo del concentrado purificado del medicamento NATURAFERON® [interferón alfa n-3 (derivado de leucocitos)] con células humanas indicadoras, es decir células MRC-5, leucocitos de sangre periférica en presencia de Ciclosporina A y células sanguíneas de cordón umbilical, no detectaron presencia de virus infecciosos.

Como parte de un estudio de validación, se examinó NATURAFERON® en cuanto a la presencia de los siguientes virus: virus Sendai (VS), BIH-1, VLTH-1, VHB, VHS-1, CMV y VEB. NATURAFERON® no contenía cantidades detectables de estos virus. Además, otros estudios, por ej. Reacción en cadena de polimerasa (RCP) e hibridación puntiforme (HDB), no demostraron material genético detectable a partir de estos virus en NATURAFERON®. La sensibilidad de la RCP fue de 10 copias para VIH-1 (sonda genética env) y 10 copias para VHB (sonda genética S/P). La sensibilidad de la (HDB) fue de 1 pg para VEB, <10 pg para CMV, <10 pg para VHS-1 y <2 pg para VS. Además, se probaron los sueros de 105 pacientes tratados con NATURAFERON® para anticuerpos contra VIH-1 y antígeno VIH p24. No hubo evidencia que sugiriera la transmisión de VIH-1 por NATURAFERON®. Se probó el suero de otros 135 pacientes tratados con NATURAFERON® para determinar valores anormales de laboratorio de SGOT. En base a los resultados de SGOT y a los datos de los pacientes que se recolectaron durante los estudios clínicos, no hubo evidencia que sugiriera la transmisión de hepatitis por NATURAFERON®.

NATURAFERON® se purificó exhaustivamente con el uso de cromatografía de afinidad inmunológica con un anticuerpo monoclonal de roedores, acidificación (pH 2) durante 5 días a 4°C y cromatografía con filtración con gel. NATURAFERON® se sometió a tratamiento ácido durante cinco días durante su fabricación para reducir el riesgo de transmisión viral. Análisis posteriores del concentrado del medicamento purificado NATURAFERON® confirmaron la ausencia de partículas virales detectables infecciosas o no infecciosas.

El medio nutriente para leucocitos contiene el antibiótico sulfato de neomicina en una concentración de 35 mg/l; sin embargo, el sulfato de neomicina no se detecta en el producto final, es decir es <0,64 µg/ml.

Se detecta inmunoglobulina (IgG) de roedor en el concentrado del medicamento purificado NATURAFERON® [interferón alfa-n3 (derivado de leucocitos humanos)] en niveles menores a 0,15% de la proteína interferón alfa-n3. Esto equivale a niveles menores a 8 ng de IgG de roedor por millón de UI de interferón alfa-n3 (típicamente se encuentra un rango entre 0,9 y 5,6 ng). NATURAFERON® está disponible en solución inyectable conteniendo 5 millones de UI de interferón alfa-n3 por vial para inyección. La solución es clara e incolora. Cada mililitro (ml) contiene cinco millones de UI de interferón alfa-n3 en solución salina con búfer fosfato (8,0 mg de cloruro de sodio; 1,74 mg de fosfato de sodio dibásico; 0,20 mg de cloruro de potasio) conteniendo 3,3 mg de fenol como preservante y 1 mg de albúmina (humana) como estabilizador.


 Ma. del Carmen Mariotti Argüelles
 de Larrosa
 Apoderada


 Ma. del Carmen Mariotti Argüelles
 de Larrosa
 Apoderada

Antigenicidad de los componentes:

1. NATURAFERON®

Ciento cinco (105) pacientes que se trataron con NATURAFERON® [interferón alfa-n3 (derivado de leucocitos humanos)] fueron evaluados durante estudios clínicos para determinar la presencia de anticuerpos contra el interferón mediante el uso de tres ensayos diferentes para anticuerpos: ensayo inmunoradiométrico (IRMA), ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) y ensayo de neutralización por efecto citopático (CPE). Hasta la fecha, no se detectaron anticuerpos contra interferón alfa-n3 en ninguno de los pacientes.

2. Proteínas de ratón

No se observaron reacciones de hipersensibilidad a los componentes de NATURAFERON® [interferón alfa-n3 (derivado de leucocitos humanos)]. NATURAFERON® utiliza un anticuerpo monoclonal de roedor en uno de los procedimientos de purificación. Existe una posibilidad de que los pacientes que se tratan con NATURAFERON® puedan desarrollar hipersensibilidad a las proteínas de ratón. Sin embargo, ninguno de los pacientes que recibieron NATURAFERON® durante los estudios clínicos desarrolló anticuerpos ni hipersensibilidad a las proteínas de ratón (véase CONTRAINDICACIONES).

3. Proteínas de huevo

La etapa inicial en la fabricación de NATURAFERON® utiliza virus Sendai, que se cultivó en huevos embrionados de pollo como inductor específico de interferón alfa-n3. Aunque no se detectó proteínas de huevo (ovoalbúmina) en la etapa inicial de la fabricación de interferón mediante el uso de ELISA (sensibilidad 16 ng/ml), existe la posibilidad de que los pacientes que se tratan con NATURAFERON® puedan desarrollar hipersensibilidad a las proteínas de huevo (véase CONTRAINDICACIONES).

Acción Farmacológica:


El interferón es una proteína de ocurrencia natural con propiedades antivirales, antiproliferativas e inmunorreguladoras. El interferón se produce y segrega en respuesta a infecciones virales y a una variedad de otros inductores sintéticos y biológicos. Se identificaron cuatro familias principales de interferón: alfa, beta, gamma y omega. La familia del interferón alfa contiene 13 especies moleculares diferentes no alélicas. Su peso molecular varía entre 16000 a 27000 Dalton.

El interferón se une a receptores específicos de membrana sobre la superficie celular. Se demostró que el interferón alfa-n3 se une a los mismos receptores que el interferón alfa-2b. Los receptores tienen un alto grado de selectividad para la unión a interferón humano pero no de ratón. Esto se correlaciona con el alto grado de selectividad de la especie que se encontró en los estudios en laboratorio.

La unión del interferón a los receptores de membrana inicia una serie de eventos que incluye la inducción de la síntesis de proteínas. Estas acciones son seguidas de una variedad de respuestas celulares, incluyendo la inhibición de la replicación viral y la supresión de la proliferación celular. En respuesta a la exposición al interferón se observa una inmunomodulación, incluyendo el incremento de la fagocitosis por los macrófagos, el aumento de la citotoxicidad de los linfocitos y el incremento de la expresión antigénica de leucocitos humanos. Una o más de estas actividades pueden contribuir al efecto terapéutico del interferón.

PA
CM


Ma del Carmen Mariqui Auguait
de Látusa
Apoderada


3
FARMACIA
S.A.

Acciones sobre los Condilomas acuminados:

Los condilomas acuminados (venéreos o verrugas genitales) se asocian con la infección por el virus del papiloma humano (VPH), especialmente el VPH tipo 6 y posiblemente el tipo 11. Dada la actividad antiviral y antiproliferativa del interferón y la etiología viral de los condilomas, se efectuó un estudio clínico controlado con placebo para evaluar la seguridad y eficacia de la inyección intralesional de NATURAFERON® para el tratamiento de los condilomas acuminados.

En un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, la administración intralesional de NATURAFERON® fue un tratamiento efectivo para los condilomas acuminados.¹⁻⁴ Ciento cincuenta y seis (156) pacientes fueron evaluables para eficacia (81 pacientes con NATURAFERON® y 75 pacientes con placebo). Los pacientes presentaron una media de cinco verrugas (rango 2-14) y se trataron todas ellas. Los pacientes recibieron inyecciones intralesionales con una media de 225000 UI de NATURAFERON® [interferón alfa-n3 (derivado de leucocitos humanos)] por verruga, dos veces por semana durante hasta 8 semanas.

Como se muestra en la Tabla 1, el 80% de los pacientes (65/81) tratados con NATURAFERON® presentaron resolución parcial o completa de las verrugas en comparación con el 44% (33/75) de los pacientes que se trataron con placebo ($p < 0,001$). NATURAFERON® fue significativamente más efectivo que placebo en producir una resolución completa de las verrugas ($p < 0,001$).

Tabla 1: Grado de resolución medido por el volumen total de verrugas por paciente

Porcentaje de pacientes con:				
	Resolución completa	Resolución parcial ($\geq 50\%$ de resolución)	Resolución menor ($< 50\%$ de resolución)	Progresión/ sin cambios
Alferon (n=81)	54%	26%	15%	5%
Placebo (n=75)	20%	24%	13%	43%

De los pacientes que presentaron resolución completa de las verrugas, aproximadamente la mitad (21/44) de los pacientes presentó resolución completa de las mismas hacia el final del tratamiento, y la mitad (23/44) presentó resolución completa de las verrugas durante los tres meses posteriores al cese del tratamiento. Los pacientes con resolución completa de las verrugas se siguieron durante una mediana de 48 semanas. En general, el 76% (31/41) de los pacientes que se trataron con NATURAFERON® [interferón alfa-n3 (derivado de leucocitos humanos)] que alcanzaron la resolución completa de las verrugas permanecieron libres de todas las lesiones tratadas durante el seguimiento, mientras que el 79% (11/14) de los pacientes que se trataron con placebo permanecieron libres de todas las lesiones tratadas durante el seguimiento.

En este estudio se inyectaron un total de 762 verrugas evaluables. De las 407 verrugas tratadas con NATURAFERON®, el 73% (297/407) se resolvieron por completo, en comparación con el 35% (125/355) de las verrugas tratadas con placebo ($p < 0,0001$). NATURAFERON® fue efectivo para el tratamiento de las lesiones de todos los tamaños y no hubo diferencia en la resolución de lesiones perianales, peneanas o vulvares.

No se observó diferencia en la resolución en pacientes que habían recibido previamente tratamiento por sus verrugas y en aquellos que no lo recibieron. Entre los pacientes con verrugas rebeldes (es decir, verrugas refractarias al tratamiento previo o recurrentes), el 82% (58/71) de los pacientes evaluables presentó resolución completa o parcial de las verrugas por la administración intralesional de NATURAFERON® en comparación con el 43% (29/67) de los pacientes con placebo ($p < 0,001$). Cincuenta y cuatro por ciento (38/71) de los pacientes evaluables con NATURAFERON® presentaron resolución completa de las verrugas en comparación con el 18% (12/67) de los pacientes con placebo

Ma. del Carmen Mariani Agustín
de Larrosa
Apodada

($p < 0,001$). Los pacientes con aparición primaria de verrugas genitales (es decir, sin tratamiento previo de las mismas) presentaron una tasa de resolución similar en comparación con los pacientes con verrugas rebeldes: 70% (7/10) presentaron resolución completa o parcial debido al tratamiento con NATURAFERON® y 60% (8/10) presentaron resolución completa de las verrugas, en comparación con el 50% (4/8) de los receptores de placebo que presentaron resolución parcial o completa de las verrugas y 38% (3/8) que presentaron resolución completa. En general, el 83% (5/6) de pacientes tratados con NATURAFERON® [interferón alfa-n3 (derivado de leucocitos humanos)] con ocurrencia primaria que alcanzaron la resolución completa de las verrugas, permanecieron libres de todas las lesiones tratadas durante una mediana de seguimiento de 52 semanas. Debido a que el número de pacientes con ocurrencia primaria de verrugas fue pequeño (10 receptores de NATURAFERON® y 8 receptores de placebo), la diferencia entre NATURAFERON® y el tratamiento con placebo no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, cuando se examinó la resolución de las verrugas primarias, el 75% (33/44) de las verrugas primarias tratadas con NATURAFERON® se resolvieron completamente en comparación con el 39% (11/28) de las verrugas primarias que se trataron con placebo ($p=0,003$).

En un estudio clínico abierto que utilizó un esquema de tratamiento de una vez por semana durante hasta 16 semanas, 28 pacientes fueron evaluables para eficacia. El ochenta y nueve por ciento (25/28) de los pacientes presentó resolución completa o parcial de las verrugas luego del tratamiento con NATURAFERON®. Los condilomas acuminados se resolvieron por completo en el 46% (13/28) de los pacientes. De las 154 verrugas que se trataron, el 77% (118/154) se resolvieron por completo.

Después de las inyecciones de NATURAFERON®, los efectos colaterales fueron menores y transitorios. Después de 4 semanas de tratamiento, la frecuencia de reacciones adversas fue similar en los grupos de tratamiento de NATURAFERON® y placebo. Los efectos colaterales más frecuentes fueron mialgias, fiebre y cefalea (véase REACCIONES ADVERSAS).


Acciones sobre la Hepatitis C Crónica:

Se llevaron a cabo estudios clínicos (fase 2 y fase 3) para la indicación de la hepatitis C crónica en diversas poblaciones de pacientes que incluyen pacientes refractarios a la terapia de interferón recombinante alfa-2b (Intron ® A) y pacientes co-infectados por VIH.

Los beneficios de NATURAFERON ® fueron claramente demostrados por la reducción de la carga viral del VHC a un nivel indetectable, normalización de enzimas hepáticas, alanina aminotransferasa (ALT) y respuesta sostenida después de la interrupción del tratamiento. En particular, NATURAFERON ® no indujo la formación de anticuerpos neutralizantes en pacientes con hepatitis C o VIH tratados con NATURAFERON® hasta 10 millones de unidades, tres veces por semana durante 24 semanas. Además, NATURAFERON ® fue eficaz en población refractarias a interferón recombinante alfa-2b o en pacientes con anticuerpos neutralizantes a interferón previamente tratados con interferón alfa-2b recombinante.

Se ha demostrado que los anticuerpos neutralizantes al interferón recombinante alfa-2b o alfa-2a no reaccionan con los interferones de origen natural como el interferon alfa-n3, una característica única de NATURAFERON ®. Por el contrario, los anticuerpos neutralizantes para el interferón recombinante alfa-2b neutralizaron la actividad del interferón recombinante alfa-2a y viceversa. De manera tal que el cambio de la terapia de un interferón recombinante a otro no eliminará los efectos adversos generados por los anticuerpos neutralizantes. Para los pacientes que han desarrollado anticuerpos neutralizantes al interferón alfa-2a o alfa-2b recombinante, NATURAFERON ® ofrece una opción de tratamiento alternativo y los beneficios de la restauración de la eficacia clínica. Existen varios riesgos que pueden estar asociados con NATURAFERON®. Estos riesgos son teóricos y otros están basados en el programa de desarrollo clínico.

R/A
CZ


Ma. del Carmen Mariotti
de Larturo
Aprobada


5
S
A

También puede haber riesgos inmediatos así como los riesgos a largo plazo o tardíos. Todos los riesgos descritos en este plan son universales al tratamiento con interferónes alfa excepto los riesgos asociados con los productos derivados de sangre, que es específico para la inyección de NATURAFERON®. NATURAFERON® ha demostrado ser mejor tolerado y generar menos efectos secundarios en un estudio comparativo de seguridad con interferón recombinante alfa-2b, Intron® A, en voluntarios sanos. A continuación se resumen los detalles de los riesgos asociados con la inyección de NATURAFERON® y los resultados del estudio comparativo con interferón recombinante. (VER REACCIONES ADVERSAS)

Farmacocinética:

Los parámetros farmacocinéticos del interferón alfa se caracterizan por una amplia variabilidad. La administración subcutánea de 10 millones de IU resulta en una Cmax de unos 50 UI/ml, obtenida cerca de las 8,5 h. y con una vida media de unas 7 h. A dosis clínicas la farmacocinética de interferón alfa es lineal e independiente del tiempo. El interferón alfa es metabolizado por los riñones. Sólo se han encontrado cantidades muy pequeñas de interferón alfa intacto en la orina. No hay datos disponibles sobre la unión a proteínas plasmáticas. No se han observado anticuerpos neutralizantes contra el interferón durante el tratamiento con NATURAFERON.

DOSIS, VIA DE ADMINISTRACIÓN Y MODO DE USO:

1.-Condilomas Acuminados:

La dosis recomendada de NATURAFERON® para el tratamiento de condilomas acuminados es de 0,05 ml (250000 UI) por condiloma. NATURAFERON® se debe administrar dos veces por semana durante hasta 8 semanas. La dosis máxima recomendada por sesión de tratamiento es de 0,5 ml (2,5 millones de UI). NATURAFERON® se debe inyectar en la base de cada condiloma, utilizando de preferencia una jeringa de diámetro 30. En condilomas grandes, NATURAFERON® [interferón alfa-n3 (derivado de leucocitos humanos)] se puede inyectar en varios puntos alrededor de la periferia del condiloma, utilizando una dosis total de 0,05 ml por condiloma.

No se estableció la dosis mínima efectiva de NATURAFERON® [interferón alfa-n3 (derivado de leucocitos humanos)] para el tratamiento de condilomas acuminados. La aparición de experiencias adversas moderadas a severas puede requerir la modificación del régimen de administración o, en algunos casos, la finalización del tratamiento con NATURAFERON®.

Los condilomas genitales comienzan a desaparecer habitualmente después de varias semanas de tratamiento con NATURAFERON®. El tratamiento debe mantenerse durante un máximo de 8 semanas. En estudios clínicos con NATURAFERON®, muchos pacientes que presentaron resolución parcial de los condilomas durante el tratamiento, experimentaron mejor resolución de los mismos después de la finalización del tratamiento. De los pacientes que presentaron resolución completa de los condilomas debido al tratamiento, la mitad presentaron resolución completa de los mismos hacia el final del tratamiento y la mitad presentaron resolución completa de los condilomas durante los 3 meses posteriores al cese del tratamiento. Por lo tanto, no se recomienda efectuar mayor tratamiento (NATURAFERON® o tratamiento convencional) durante 3 meses después del curso inicial de 8 semanas de tratamiento, excepto que los condilomas se agranden o aparezcan nuevos condilomas. No se efectuaron estudios para determinar la seguridad y eficacia de un segundo curso de tratamiento con NATURAFERON®.

Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar en forma visual en cuanto a materia particulada y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

2.-Pacientes que fallaron o fueron intolerantes al tratamiento con interferón recombinante:

324

La dosis recomendada de NATURAFERON® para el tratamiento de los pacientes con hepatitis C u otras patologías que fallaron al tratamiento con interferón alfa recombinante es de 1 ml (5 millones de UI) por vía subcutánea, solo o asociado a drogas antivirales. NATURAFERON® se debe administrar tres veces por semana. Si bien la experiencia clínica es limitada, la transición desde el tratamiento con interferón alfa recombinante normalmente no debería representar un cambio de la dosis (medidas en UI). Pueden desarrollarse reacciones adversas similares a las observadas durante el inicio del tratamiento con interferón alfa y esto justificar una reducción gradual de en la dosis. Si persiste la intolerancia al tratamiento o recurre luego de haber ajustado la dosis, deberá discontinuarse el tratamiento con NATURAFERON®. El sitio de inyección deberá variarse durante el curso del tratamiento. La aparición de experiencias adversas moderadas a severas puede requerir la modificación del régimen de administración o, en algunos casos, la finalización del tratamiento con NATURAFERON®.

Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar en forma visual en cuanto a materia particulada y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al interferón alfa leucocitario humano o cualquiera de los excipientes de NATURAFERON
- Pacientes que presentan sensibilidad anafiláctica a la inmunoglobulina de ratón (IgG), proteínas de huevo o neomicina
- Enfermedad cardíaca severa
- Función renal o hepática severamente reducida, incluyendo los cuadros causados por metástasis
- Mielosupresión grave
- Hepatitis crónica con cirrosis descompensada
- Hepatitis crónica en los pacientes que están siendo o han sido recientemente tratados con inmunosupresores, con la excepción de tratamiento a corto plazo de corticosteroides
- Hepatitis autoinmune, o historia de enfermedad autoinmune, inmunosupresión en pacientes transplantados
- Enfermedad tiroidea preexistente no controlada con tratamiento convencional
- Epilepsia o disfunción del sistema nervioso central (SNC)
- Niños y adolescentes: existencia de o historia de una condición psiquiátrica severa, particularmente depresión severa, ideación suicida o intento de suicidio.

ADVERTENCIAS GENERALES :

1.-Para la indicación de pacientes refractarios o intolerantes a los interferones recombinantes:

Se debe informar a los pacientes que se traten con NATURAFERON® sobre los beneficios y riesgos que se asocian al tratamiento. Debido al proceso de fabricación, la potencia y tipo de interferón (por ej. interferón natural de leucocitos humanos versus interferón recombinante de especies únicas) puede variar entre diferentes formulaciones de interferón. El cambio de marca puede requerir un cambio en la dosis. Por lo tanto, se recomienda a los médicos no cambiar de un producto de interferón a otro sin considerar estos factores.

El médico debe seleccionar a los pacientes para el tratamiento con NATURAFERON® después de considerar la respuesta a tratamientos previos y la capacidad del paciente de cumplir con el régimen de tratamiento.

Ma. del Carmen Mariotti Augustin
de La Rosa
Aconsejadora

7

RMA
CS

Se debe informar a los pacientes sobre los signos precoces de las reacciones de hipersensibilidad incluyendo ronchas, urticaria generalizada, sensación de opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia y se debe recomendar el contacto con el médico si ocurren estos síntomas.

Se debe informar a los pacientes que se traten con NATURAFERON® [interferón alfa-n3 (derivado de leucocitos humanos)] sobre los beneficios y riesgos asociados con el tratamiento.

Se debe advertir a los pacientes sobre no cambiar de marca de interferón sin la consulta médica, dado que puede ocurrir una modificación en la dosis

2.-Para la indicación de verrugas genitales:

El médico debe seleccionar a los pacientes para el tratamiento con NATURAFERON® después de considerar la localización y el tamaño de las lesiones, la respuesta a tratamientos previos y la capacidad del paciente de cumplir con el régimen de tratamiento. Los datos de NATURAFERON® como tratamiento inicial son limitados. No hay datos sobre un segundo curso de tratamiento con NATURAFERON®. El promedio de verrugas tratadas en un ciclo de tratamiento fue de cinco.

Se debe informar a los pacientes sobre los signos precoces de las reacciones de hipersensibilidad incluyendo ronchas, urticaria generalizada, sensación de opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia y se debe recomendar el contacto con el médico si ocurren estos síntomas.

Se debe informar a los pacientes que se traten con NATURAFERON® [interferón alfa-n3 (derivado de leucocitos humanos)] sobre los beneficios y riesgos asociados con el tratamiento.

Se debe advertir a los pacientes sobre no cambiar de marca de interferón sin la consulta médica, dado que puede ocurrir una modificación en la dosis

ADVERTENCIAS ESPECIALES:

Las advertencias y precauciones que siguen están relacionadas al tratamiento con Interferón alfa en general, pero no han sido observadas específicamente durante el tratamiento con NATURAFERON

Sistema nervioso Central (CNS) y psiquiatría: Algunos efectos serios sobre el SNC, especialmente depresión, ideación suicida e intento de suicidio han sido observados en algunos pacientes durante la terapia de interferón alfa, e incluso después de la interrupción del tratamiento, principalmente durante el período de seguimiento de 6 meses. Otros efectos de CNS incluyen comportamiento agresivo (a veces dirigido contra los demás), confusión y alteraciones del estado mental se han observado con interferón alfa. Los pacientes deben vigilarse estrechamente por los signos o síntomas de trastornos psiquiátricos. Si tales síntomas aparecen, la gravedad potencial de estos efectos indeseables debe ser tenido en cuenta por el médico autorizado y debe considerarse la necesidad de una gestión terapéutica adecuada. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o se detecta ideación suicida, es recomendable que se suspendiera el tratamiento con interferón alfa, y seguir al paciente con intervención psiquiátrica apropiada. Si se juzga necesario tratar con interferón alfa a pacientes con antecedentes o existencia de enfermedades psiquiátricas graves, el mismo debe iniciarse sólo después de haber asegurado el manejo adecuado del diagnóstico y del tratamiento de la afección psiquiátrica. Está contraindicado el uso de interferón alfa en niños y adolescentes con historia o existencia de enfermedades psiquiátricas graves. En algunos pacientes tratados con dosis altas de interferón alfa, generalmente los ancianos se ha observado obnubilación y coma. Aunque estos efectos son normalmente reversibles, la resolución completa llevo hasta tres semanas en algunos pacientes. En casos muy raros, se han producido convulsiones con altas dosis de interferón alfa.

Hipersensibilidad: En raras ocasiones se han reportado reacciones de hipersensibilidad aguda (incluyendo urticaria, angioedema, broncoconstricción y anafilaxia) durante el tratamiento de interferón alfa. Si dicha reacción se desarrolla, el producto debe ser discontinuado y se debe iniciar el tratamiento médico adecuado. Las erupciones transitorias, sin embargo, no justifican la interrupción del tratamiento.

Cardiovascular: Durante el tratamiento con interferón alfa o incluso, hasta dos días después de la inyección, puede aparecer hipotensión arterial que requiera de un tratamiento de sostén. Debido a que se ha informado en algunos pacientes hipotensión relacionada con depleción de líquido, debe mantenerse una hidratación adecuada en los pacientes que se someten a tratamiento con interferón alfa. Puede ser necesaria la reposición de líquidos. Deben vigilarse estrechamente los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca crónica, infarto de miocardio o trastornos arrítmicos anteriores o actuales que requieren tratamiento con interferón alfa. Los pacientes con enfermedades del corazón o cáncer avanzado deben realizarse electrocardiogramas antes y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) generalmente responden al tratamiento convencional, pero pueden indicar la interrupción del tratamiento con interferón alfa.


Fiebre: Aunque la fiebre puede estar asociada con síntomas de gripe que comúnmente son informadas durante el tratamiento de interferón alfa, deben descartarse otras causas de la fiebre.

Enfermedades crónicas debilitantes: El Interferón alfa debe utilizarse con precaución en pacientes con patologías debilitantes, tales como historia de enfermedad pulmonar (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o en pacientes con diabetes mellitus que son propensos a la cetoacidosis. También debe ser utilizado con cautela en pacientes con trastornos de la coagulación (tales como trombosis o embolia pulmonar). Se requiere una vigilancia cuidadosa en pacientes con mielosupresión o deterioro renal o hepática leve a moderada

Aparato Respiratorio: En casos raros se ha informado en pacientes que han sido tratados con interferón alfa infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, incluyendo muertes. La etiología no ha sido identificada. Se han reportado los síntomas más frecuentemente cuando Sho-saiko-to, una medicina herbal china y japonesa, se administró concomitantemente con interferón alfa. Cualquier paciente que desarrolla fiebre, tos, disnea u otros síntomas respiratorios debe indicarse una radiografía de tórax. Si la radiografía muestra infiltrado pulmonar, o hay evidencia de deterioro de la función pulmonar, el paciente debe ser vigilado de cerca - y debe suspenderse el tratamiento de interferón alfa cuando se considere apropiado. Aunque estos síntomas se han reportado más a menudo en pacientes con Hepatitis C crónica que han sido tratados con interferón alfa, también han sido informados en pacientes con enfermedades oncológicas que han sido tratados con interferón alfa. La Interrupción inmediata de la administración de interferón alfa y el tratamiento con corticoides parece estar asociada con la resolución de los eventos adversos pulmonares.

Ojos: Las reacciones adversas oculares pueden ocurrir después de varios meses del uso de interferón alfa, pero también se ha informado después de periodos de tratamiento más cortos. Cualquier paciente que se queje de los cambios en la agudeza visual o del campo visual, o que reporte otros síntomas oftalmológicos durante el tratamiento con interferón alfa debe indicarse un examen ocular. Los efectos del interferón alfa en la retina pueden confundirse con los de la retinopatía diabética, por lo que se recomienda realizar un examen ocular en pacientes diabéticos o hipertensos antes de iniciar el tratamiento con interferón alfa

RA
CM


Ma. del Carmen Marián
de Carrón
Agencia



Piel: Debido a que se ha reportado que el interferón alfa ha exacerbado enfermedades psoriáticas preexistentes, el interferón alfa debe utilizarse en pacientes con psoriasis sólo si el potencial justifica el riesgo potencial

Transplantes: Datos preliminares indican que el tratamiento de interferón alfa puede estar asociado a una mayor tasa de rechazo de injerto en pacientes que han recibido trasplantes de hígado o de riñón.

Hígado: Debe suspenderse el tratamiento con interferón alfa en pacientes con hepatitis crónica que desarrollan efectos prolongados sobre marcadores de coagulación, que pueden ser indicativos de descompensación hepática. En algunos casos, reacciones adversas moderadas o severas pueden requerir la modificación del régimen de la dosis o la interrupción del tratamiento. Debe vigilarse estrechamente a cualquier paciente que desarrolle un trastorno funcional hepático durante el tratamiento y si progresan los signos y síntomas deberá suspenderse el tratamiento.

Diabetes: En casos raros, se ha informado de hiperglucemia en pacientes que han sido tratados con interferón alfa. Deben vigilarse los niveles de glucosa sanguínea de cualquier paciente que desarrolle síntomas de hiperglucemia. Asimismo, deberá ajustarse la dosis del tratamiento de la diabetes para pacientes con diabetes mellitus

Tiroides: se ha reportado frecuentemente hipotiroidismo o hipertiroidismo en pacientes que han sido tratados con interferón alfa. Se desconoce el mecanismo por el cual interferón alfa puede alterar el estado de tiroides. Antes de introducir el tratamiento de interferón alfa para la hepatitis C crónica, debe examinarse el nivel sérico de la hormona estimulante de las tiroides (TSH). Cualquier trastorno detectado debe ser tratado convencionalmente. El tratamiento con interferón alfa puede comenzar si se puede mantener los niveles de TSH dentro de límites normales. Se medirán los niveles de TSH de cualquier paciente que desarrolle síntomas durante el tratamiento con interferón alfa que sugiera una posible disfunción tiroidea. El tratamiento con interferón alfa puede mantenerse en pacientes con disfunción tiroidea preexistente si el medicamento puede mantener los niveles de TSH dentro de límites normales. La interrupción del tratamiento de interferón alfa no ha conducido a la resolución del trastorno tiroideo inducido por el uso del medicamento.

Cáncer y SIDA: la administración de interferón alfa en combinación con otros agentes quimioterapéuticos puede aumentar el riesgo de toxicidad (gravedad y duración), que puede ser mortales o fatal debido a la administración concomitante del medicamento. Las reacciones adversas que son potencialmente mortales o fatales más comúnmente reportadas incluyen mucositis, diarrea, neutropenia, insuficiencia renal, y desbalance de electrolitos. Debido al riesgo de mayor toxicidad, deben ajustarse cuidadosamente las dosis de interferón alfa y los agentes quimioterapéuticos administrados concomitantemente. El interferón alfa no debe utilizarse en combinación con los inhibidores de la proteasa en el Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA. No hay datos de seguridad disponibles para combinar interferon alfa con análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa.

Pruebas de laboratorio: en todos los pacientes deben realizarse antes y a intervalos regulares durante el tratamiento con interferón alfa: recuento de leucocitos y recuento diferencial; recuento de plaquetas, electrolitos, enzimas hepáticas, proteínas séricas, bilirrubina del suero y niveles de creatinina séricas. En los pacientes tratados por Hepatitis B o C, el calendario de prueba recomendado es: semana 1, 2, 4, 8, 12 y 16, seguida de una vez cada dos meses durante el curso del tratamiento. Si los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) se elevan durante la terapia con interferón alfa por encima de 2 veces los valores basales, el tratamiento puede continuar a menos

que se observen signos y síntomas de insuficiencia hepática. Mientras se eleven los niveles de ALT, tiempo de protrombina y los niveles de bilirrubina, la albúmina y la fosfatasa alcalina deben vigilarse estos valores a intervalos de dos semanas.

PRECAUCIONES:

Debido a la fiebre y a otros síntomas similares al resfrío asociados con NATURAFERON® [interferón alfa-n3 (derivado de leucocitos humanos)] (véase REACCIONES ADVERSAS), se debe utilizar con precaución en pacientes con afecciones médicas debilitantes tales como enfermedad cardiovascular (por ej. angina inestable o insuficiencia cardiaca congestiva no controlada), enfermedad pulmonar severa (por ej. enfermedad pulmonar obstructiva crónica), o diabetes mellitus con cetoacidosis. NATURAFERON® se debe utilizar con precaución en pacientes con alteraciones de la coagulación (por ej. tromboflebitis, embolia pulmonar y hemofilia), mielosupresión severa, o afecciones convulsivantes. No se observaron reacciones agudas, serias de hipersensibilidad (por ej. urticaria, angioedema, broncoconstricción y anafilaxia) en pacientes que recibieron NATURAFERON® [interferón alfa-n3 (derivado de leucocitos humanos)]. Sin embargo, si se desarrollaran tales reacciones, se debe descontinuar de inmediato la administración del medicamento e instituir el tratamiento médico adecuado.

Debido a que este producto está fabricado a partir de sangre humana, puede existir el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, por ej. virus, y teóricamente el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (ECJ).

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, ALTERACIÓN DE LA FERTILIDAD:

No se efectuaron estudios con NATURAFERON® [interferón alfa-n3 (derivado de leucocitos humanos)] para determinar carcinogenicidad, mutagenicidad o efectos sobre la fertilidad. En estudios con mujeres adultas, se demostró que el interferón alfa afecta el ciclo menstrual y disminuye los niveles de estradiol y progesterona séricos.⁵

NATURAFERON® se debe utilizar con precaución en hombres fértiles. Se debe advertir a las mujeres fértiles que utilicen anticoncepción efectiva mientras se tratan con NATURAFERON®.

Se informó sobre la ocurrencia de cambios en el ciclo menstrual y abortos en primates no humanos que recibieron dosis extremadamente altas de interferón alfa recombinante.

En estudios clínicos con NATURAFERON®, se informaron los datos de ciclos menstruales de 51 pacientes (36 con NATURAFERON® y 15 con placebo). No se observó una diferencia significativa entre los grupos de tratamiento con NATURAFERON® y placebo con respecto a las modificaciones en el ciclo menstrual.

EMBARAZO

Embarazo Categoría C- No se efectuaron estudios de reproducción en animales con NATURAFERON® [interferón alfa-n3 (derivado de leucocitos humanos)]. Tampoco se conoce si NATURAFERON® [interferón alfa-n3 (derivado de leucocitos humanos)] puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar la capacidad reproductiva. NATURAFERON® se debe administrar a mujeres embarazadas únicamente si es claramente necesario. Se informó la ocurrencia de cambios en el ciclo menstrual y abortos en primates no humanos que recibieron dosis extremadamente altas de interferón alfa recombinante. En estos estudios, Macaca mulatta (monos Rhesus) recibieron interferón en forma diaria por inyección intramuscular. Se observaron efectos abortivos cuando se administró interferón alfa recombinante

en forma diaria durante la gestación precoz a media con dosis intramusculares de varias veces la dosis promedio NATURAFERON®.

LACTANCIA

Se desconoce si NATURAFERON® [interferón alfa-n3 (derivado de leucocitos humanos)] se excreta en la leche humana. Los estudios en ratones demostraron que el interferón de ratón se excreta en la leche. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes, se debe tomar la decisión sobre si discontinuar el amamantamiento o no iniciar el tratamiento con el medicamento, tomando en cuenta la importancia del medicamento para la madre y los potenciales riesgos para el bebé.

USO PEDIÁTRICO:

No se efectuaron estudios con este producto en niños o en adolescentes.

USO EN GERIATRIA

No se efectuaron estudios especiales con este producto en pacientes gerontes.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

No se efectuaron estudios de interacción entre NATURAFERON® y otros medicamentos administrados por la misma vía de administración. Los narcóticos, hipnóticos y sedantes deben administrarse con precaución cuando se usa concomitantemente con interferón alfa. Debe tenerse precaución al administrar interferón alfa en combinación con otros agentes mielosupresores. Los Interferones pueden afectar el proceso metabólico oxidativo, por ello debe tenerse en cuenta cuando se use conjuntamente con medicamentos que son metabolizados por esta vía, como los derivados de la xantina, teofilina y aminofilina Durante el tratamiento concomitante con agentes derivados de la xantina, deben vigilarse los niveles séricos de la teofilina y ajustar la dosis de interferón si es necesario.

INSUFICIENCIA RENAL O HEPATICA:

NATURAFERON® no debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal o hepatica severas (ver CONTRAINDICACIONES)

REACCIONES ADVERSAS:

1.-Reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos en pacientes con condilomas acuminados:

Se evaluaron las reacciones adversas en 202 pacientes con condilomas acuminados que recibieron NATURAFERON® por administración intralesional y en 31 pacientes que recibieron NATURAFERON® por administración sistémica. En el estudio doble ciego de eficacia para el tratamiento de condilomas acuminados, se trataron 104 pacientes con dosis de NATURAFERON® de 0,05 millones a 2,5 millones de UI por sesión de tratamiento (dosis promedio= 0,92 millones de UI por sesión de tratamiento) mediante inyección intralesional. En estudios abiertos, 98 pacientes adicionales recibieron un rango de dosis de 0,05 a 4,6 millones de UI de NATURAFERON® por sesión de tratamiento (dosis promedio=1,12 millones de UI por sesión de tratamiento). Los pacientes con cáncer recibieron dosis de NATURAFERON® [interferón alfa-n3 (derivado de leucocitos humanos)] de 3 millones, 9 millones o 15 millones de UI por día durante diez días por inyección intramuscular.

DA
CZ


M. del Carmen Magaña
de Legros
Apodado



Reacciones adversas en pacientes con condilomas acuminados: Un total de 104 pacientes con condilomas acuminados se trataron con NATURAFERON® [interferón alfa-n3 (derivado de leucocitos humanos)] durante el estudio clínico doble ciego. Las reacciones adversas se informaron como con relación posible, no posible o desconocida con NATURAFERON®. Las reacciones adversas consistieron principalmente de síntomas similares al resfrío (mialgias, fiebre y/o cefalea) que en la mayoría de los casos fueron leves o moderadas y transitorias, y no interfirieron con el tratamiento.

Las reacciones adversas similares al resfrío consistente en fiebre, mialgias y/o cefalea, ocurrieron principalmente después de la primera sesión de tratamiento y se informaron en el 30% de los pacientes. La frecuencia de las reacciones adversas similares al resfrío disminuyó con la administración repetida de NATURAFERON® de modo que la incidencia debida a NATURAFERON® [interferón alfa-n3 (derivado de leucocitos humanos)] y a placebo fue similar después de tres a cuatro semanas de tratamiento (después de seis a ocho sesiones de tratamiento). Los síntomas similares al resfrío se aliviaron con la administración de paracetamol.

Se informaron reacciones adversas al menos una vez durante el curso del tratamiento en los siguientes porcentajes de pacientes en cada grupo de tratamiento:

Tabla 2: porcentaje de pacientes con reacciones adversas

Reacciones adversas	Alferon (n=104)	Placebo (n=85)
Sistema nervioso autónomo		
Sudoración	2%	1%
Reacción vasovagal	2%	0%
Cuerpo entero		
Fiebre	40%	19%
Escalofríos	14%	2%
Fatiga	14%	6%
Malestar	9%	9%
Piel		
Prurito generalizado	2%	0%
Sistema nervioso central y periférico		
Mareos	9%	4%
Insomnio	2%	1%
Sistema gastrointestinal		
Náuseas	4%	7%
Vómitos	3%	0%
Dispepsia/acidez	3%	1%
Diarrea	2%	2%
Sistema músculo esquelético		
Artralgias	5%	1%
Dolor de espalda	4%	1%
Mialgias	45%	15%
Cefaleas	31%	15%
Alteraciones psiquiátricas		
Depresión	2%	1%
Nasofaríngeas		
Secreción nasal/de seno	2%	2%

La mayoría de las reacciones adversas sistémicas fueron leves o moderadas. Se informaron reacciones sistémicas severas en el 18% de los pacientes tratados con NATURAFERON® [interferón alfa-n3 (derivado de leucocitos humanos)] y en el 13% de los pacientes que se trataron con placebo (sin diferencia estadísticamente significativa). La mayoría de las reacciones adversas sistémicas severas fueron similares al resfrío. Otras reacciones adversas sistémicas severas incluyeron dolor de espalda, insomnio y sensibilidad a los

R/A
CZ


 Ma. del Carmen Martínez Rodríguez
 de Larrosa
 Apodada

alérgenos. Aquellas reacciones adversas que se informaron en el 1% de los pacientes que se trataron con NATURAFERON® en el estudio doble ciego incluyeron: hinchazón de los ganglios linfáticos de región inguinal izquierda, hiperestesia de la lengua, sed, temblor de piernas/pies, sensación de calor en la planta de los pies, sabor extraño en la boca, aumento de salivación intolerancia al calor, alteraciones visuales, faringitis, sensibilidad a los alérgenos, calambres musculares, sangrado nasal, sensación de cuello apretado y erupción popular en el cuello. Las reacciones adversas adicionales que se informaron en el 1% de los pacientes que se trataron con placebo incluyen: faringitis, dolor oral, secreción por el pene, frío, rigidez en nudillos, brote de herpes, tos, desorientación y pérdida de peso/apetito.

Las reacciones adversas adicionales que ocurrieron únicamente en estudios clínicos abiertos de uso intrafesional de NATURAFERON® [interferón alfa-n3 (derivado de leucocitos humanos)] para el tratamiento de condilomas acuminados, fueron herpes labial, accesos de calor, nerviosismo, disminución de la concentración, disuria, fotosensibilidad e hinchazón de ganglios linfáticos. Estas reacciones ocurrieron en el 1% de los pacientes. Un paciente con antecedentes de epilepsia que no estaba tomando medicación anticonvulsivante, presentó convulsión por Grand Mal mientras se trataba con NATURAFERON®; esta convulsión se consideró no relacionada con la administración de NATURAFERON®.

Alteraciones en el sitio de aplicación. La frecuencia de alteraciones en el sitio de aplicación (tal como picazón y dolor) en pacientes que se trataron con NATURAFERON® fue significativamente menor que las informadas con placebo (12% versus 26%). No se informaron alteraciones severas del sitio de aplicación en pacientes que se trataron con NATURAFERON® [interferón alfa-n3 (derivado de leucocitos humanos)], mientras que el 7% de los pacientes que se trataron con placebo informaron alteraciones severas.

Valores de pruebas de laboratorio – Se observaron alteraciones con frecuencias estadísticamente equivalentes en ambos grupos de NATURAFERON® y placebo. Ninguna de las alteraciones de laboratorio se consideró clínicamente significativa. Las alteraciones en los pacientes que se trataron con NATURAFERON® consistieron principalmente en disminución de leucocitos (11%). También ocurrió una disminución en el 4% de los pacientes que se trataron con placebo (sin diferencia estadísticamente significativa). Las alteraciones en los pacientes que se trataron con NATURAFERON® implicaron aumentos de solamente un grado de la OMS.

2.-Reacciones adversas descritas en los estudios clínicos en pacientes con Hepatitis C crónica:

En un estudio fase 3 controlado, 193 pacientes con Hepatitis C crónica fueron tratados con NATURAFERON®, 10 millones UI, tres veces por semana durante 24 semanas. NATURAFERON® fue bien tolerado en la mayoría de los pacientes. Los eventos adversos incluyeron: síntomas seudogripales: [fiebre (32%), escalofríos (22%), dolor de cabeza (29%), astenia (30%), mialgias (23%), artralgias (14%)] ; síntomas del sistema nervioso [nerviosismo (11%), depresión (9%), anomalías del pensamiento (6%) e insomnio (5%)] y reacciones adversas hematológicas y linfáticas [linfopenia (58%), leucopenia (30%) y neutropenia (13%)]. La supresión de leucocitos no se tradujo en un aumento de la incidencia de infecciones en los pacientes que recibieron NATURAFERON®. Los efectos fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento con interferón.

Durante el estudio clínico de fase 3 con NATURAFERON®, 12% de los pacientes se retiraron del programa. Las razones más frecuentes para discontinuar el tratamiento fueron mialgia, fatiga, trastornos tiroideos, perturbación emocional y dolor de cabeza. Siete pacientes que estuvieron recibiendo NATURAFERON® necesitaron reducir la dosis del medicamento debido a la disminución del recuento leucocitario. Todos eventos adversos grado 4 relacionados con el tratamiento resolvieron completamente al final del estudio

Comparación de los riesgos entre NATURAFERON® y el interferón alfa-2b recombinante, Intron ® A.

Treinta voluntarios masculinos normales fueron asignados al azar en forma de doble ciego, 16 sujetos fueron tratados con NATURAFERON® y 14 con Intron ® A. Todos los sujetos recibieron 5 millones unidades por vía subcutánea diaria, cinco días semanales durante dos semanas. Los sujetos que no completaron el estudio lo hicieron debido a neutropenia asintomática después de cuatro o cinco inyecciones: dos en grupo NATURAFERON® y seis en el grupo de Intron ® (p = 0,11). La incidencia de los síntomas de la gripe fue significativamente menor en el grupo de NATURAFERON® en comparación con el grupo que recibió Intron ® A: escalofríos (7% vs 79%, p = 0.001) y fiebre (13% vs 64%, p = 0.008). Además, hubo una tendencia hacia una menor sintomatología digestiva (27% vs 64%, p = 0.07) y neurológicas (40% vs 79%, p = 0,06) favoreciendo el grupo NATURAFERON®.

3.-Reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos en pacientes con cáncer:

Reacciones adversas en pacientes con cáncer – Treinta y un (31) pacientes con cáncer se trataron con un máximo de diez inyecciones intramusculares de NATURAFERON® en dosis de 3 millones de UI, 9 millones de UI o 15 millones de UI por sesión de tratamiento. La aparición de reacciones adversas no se consideró relacionada con la dosis de NATURAFERON®. Se informaron las siguientes reacciones adversas al menos una vez (el porcentaje de pacientes que experimentaron la reacción se indica entre paréntesis): escalofríos (87%), fiebre (81%), anorexia (68%), malestar (65%), náuseas (48%), vómitos (29%), mialgias (16%), artralgias (10%), dolor en el pecho (10%), dolor en el sitio de inyección (10%), somnolencia (10%), cefalea (10%), diarrea (6%), fatiga (6%), presión arterial baja (6%), dolor en la boca/estomatitis (6%), y visión borrosa (6%). Aquellas reacciones adversas donde cada una se informó por solamente un paciente que se trató con NATURAFERON® [interferón alfa-n3 (derivado de leucocitos humanos)] incluyen: rigidez de hombro, enrojecimiento facial, edema, sequedad de boca, mucositis, tos, pérdida de sensibilidad, adormecimiento en manos, adormecimiento en dedos, dolor a la rotación ocular, sacudidas/escalofríos, ruido en oídos, calambres, constipación, dolor muscular, confusión, aturdimiento, depresión, malestar estomacal y sudoración. Las siguientes reacciones adversas se informaron como severas en al menos un paciente (el porcentaje de los pacientes que experimentaron la reacción se indica entre paréntesis): fiebre (55%), malestar (54%), anorexia (45%), escalofríos (45%), náuseas (16%), mialgia (13%), vómitos (10%), fatiga (6%), presión arterial baja (6%), dolor en el pecho (6%), dolor en la boca/estomatitis (6%), cefalea (3%), diarrea (3%), adormecimiento (3%), artralgia (3%), visión borrosa (3%), rigidez en el hombro (3%), pérdida de sensibilidad (3%), dolor a la rotación ocular (3%), dolor muscular (3%), confusión (3%), aturdimiento (3%), depresión (3%) y sudoración (3%).

El número y porcentaje de pacientes con cáncer que experimentaron un valor de una prueba de laboratorio significativamente alterada (valores que se modificaron de grado de la OMS 0, 1 o 2 al inicio a grado de la OMS 3 o 4 durante o después del tratamiento) al menos una vez durante los estudios, se muestran en la siguiente tabla:

AAA
CZ



 
W.G. INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES
de LABORIOSA
Acreditado

Tabla 3. Valores alterados en pruebas de laboratorio

	Cáncer (n=31)
Nivel de hemoglobina	2 (7%)
Recuento de leucocitos	1 (3%)
Recuento de plaquetas	1 (3%)
GGT	1 (3%)
SGOT	1 (3%)
Fosfatasa alcalina	2 (8%)
Bilirrubina total	1 (4%)

SOBREDOSIFICACIÓN

NATURAFERON® para la indicación de pacientes refractarios o intolerantes al tratamiento con interferón recombinante debe ser administrado sólo por profesionales de la salud calificados y no por los pacientes. La información del producto y la Guía del Medicamento están disponibles para el personal médico. NATURAFERON® se suministra en 5 millones de unidades por frasco. No ha habido ninguna incidencia de sobredosis reportado durante el programa clínico. NATURAFERON® solución inyectable no es para uso oral. La ingestión oral accidental de NATURAFERON® solución inyectable puede llevar a efectos adversos asociados con la administración sistémica de interferón. Si ocurre una ingestión oral accidental, debe recurrirse de inmediato al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, tel. (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas, tel. (011) 4654-6648 /7777.

ALMACENAMIENTO Y CONSERVACIÓN:

NATURAFERON® [interferón alfa-n3 (derivado de leucocitos humanos)] se debe almacenar en la heladera entre 2° y 8° C. No congelar. No agitar. Una vez abiertos, el contenido de los frascos debe usarse solo una vez. Debe eliminarse cualquier material remanente.

PRESENTACIONES

Cada envase contiene 1 Vial de 1 ml de NATURAFERON® solución Inyectable.

"MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

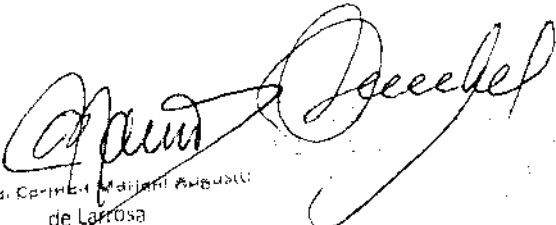
CERTIFICADO N°:

ELABORADO POR: Hemispherx Biopharma, Inc., One Penn Center 1617 JFK Bvd., Filadélfia, Estados Unidos de Norte América

IMPORTADO POR: G.P. Pharm S.A.
DIRECCIÓN: Irala 1575, CABA, C1164ACI, Argentina
DIRECTOR TECNICO: Adriana Bava – Farmacéutica.

Fecha de la última revisión:

RA
Uz


 Mg. Dr. Carmen Mariami Augusti
 de Larrosa
 Apodermada