



BLASTOFERON®

 BIOSIDUS

INTERFERÓN BETA 1a 22 µg (6 M.U.I.) - 44 µg (12 M.U.I.)

Industria Argentina – Venta bajo receta archivada

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Citoquinas e inmunomoduladores (ATC L03AB07).

DESCRIPCIÓN

El interferón beta 1a es una glicoproteína purificada compuesta por 166 aminoácidos, con un peso molecular de aproximadamente 22.500 Daltons. Se obtiene por tecnología de recombinación de ADN, empleando células de ovario de hámster chino (CHO) genéticamente modificadas mediante la introducción del gen del interferón beta humano. La secuencia de aminoácidos del principio activo del BLASTOFERON® es idéntica a la del interferón beta humano derivado de fibroblastos. Tanto el interferón beta natural como el interferón beta 1a (BLASTOFERON®) son moléculas glicosiladas, conteniendo ambas un único sitio de N-glicosilación. La actividad específica del principio activo del BLASTOFERON® es de aproximadamente 270 millones de unidades internacionales (M.U.I.) expresada como actividad antiviral por mg de interferón beta 1a. Ésta se determina específicamente mediante un bioensayo *in vitro* que mide la inhibición del efecto citopático sobre células WISH desafiadas con el virus de la estomatitis vesicular, empleando como preparación de referencia un estándar calibrado contra el correspondiente estándar de interferón beta humano de la Organización Mundial de la Salud. Por este método, BLASTOFERON® 44 µg contiene aproximadamente 12 M.U.I. de actividad antiviral.

BLASTOFERON® (Interferón beta 1a) está formulado en una solución estéril en jeringa prellenada para administración subcutánea (S.C.). Cada 0,5 ml (0,5 cc), BLASTOFERON® 12 M.U.I. contiene 44 µg y BLASTOFERON® 6 M.U.I. contiene 22 µg de interferón beta 1a.

COMPOSICIÓN

Cada jeringa prellenada contiene:

	BLASTOFERON® 22 µg	BLASTOFERON® 44 µg
Interferón beta 1a	22 µg (6 M.U.I.)	44 µg (12 M.U.I.)
Albumina humana	2 mg	4 mg
Hidróxido de sodio/Acido Acético	c.s.p. pH 3.3 - 4.3	c.s.p. pH 3.3 - 4.3
Manitol	27,3 mg	27,3 mg
Agua para inyectables	c.s.p. 0,5 ml	c.s.p. 0,5 ml

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

General

Los interferones son una familia de proteínas naturales producidas por células eucarióticas en respuesta a la infección viral y otros inductores biológicos. Los interferones poseen actividad inmunomoduladora, antiviral y antiproliferativa. Ejercen sus efectos biológicos uniéndose a receptores específicos sobre la superficie celular. Han sido clasificados en tres grandes grupos: alfa, beta y gamma. Los interferones alfa y beta se agrupan bajo la denominación común de interferones Tipo I y el interferón gamma, como Tipo II. Si bien existe un grado considerable de superposición, los interferones de Tipo I poseen actividades biológicas distintivas. El interferón beta es producido naturalmente por varios tipos celulares que incluyen los fibroblastos y macrófagos. La unión del interferón beta a sus receptores inicia una compleja cascada de eventos intracelulares que conducen a la expresión de numerosos genes, cuyos productos y marcadores incluyen la 2'-5'-oligo adenilato sintetasa, la beta 2-microglobulina y la neopterina, que mediarían algunas de sus actividades biológicas. Aún no se ha definido completamente cuáles son las proteínas inducidas específicamente por el interferón beta 1a ni los mecanismos mediante los cuales dicha molécula ejerce sus efectos en la esclerosis múltiple.

Farmacocinética

No se ha evaluado la farmacocinética de BLASTOFERON® (interferón beta 1a) 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 ± 1,88 U.I./ml (media ± DS), con un tiempo medio de pico de concentración sérica (T_{max}) de 3 horas. La vida media de eliminación (t_{1/2}) fue de 31,82 ± 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 ± 80,02 U.I./h/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/hora. No se observó efecto de género en relación a los parámetros farmacocinéticos. No se ha establecido la farmacocinética de BLASTOFERON® en pacientes pediátricos o geriátricos ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Farmacodinamia

El Interferón beta 1a induce la producción de marcadores de respuesta biológica (por ej., actividad de la 2', 5'-oligo adenilato sintetasa, neopterina 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 neopterina 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 22 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 parte de las células mononucleares periféricas; esa inhibición, en promedio, casi duplicó la observada con interferón beta 1a administrado una vez por semana en dosis de 22 ó 66 µg. Se desconoce la relación entre los niveles séricos de interferón beta 1a y su actividad farmacodinámica, o el/los mecanismo(s) por medio de los cuales el BLASTOFERON® ejerce sus efectos en la esclerosis múltiple. No se ha observado efecto de género en los parámetros farmacodinámicos.

ESTUDIOS CLÍNICOS

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-remite. El estudio investigó la eficacia de dos dosis (22 µg y 44 µg administradas tres veces por semana) de 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-remite. 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-remite. 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.

INDICACIONES Y MODO DE USO

BLASTOFERON® está indicado para el tratamiento de pacientes con formas recidivantes de esclerosis múltiple para disminuir la frecuencia de exacerbaciones clínicas y demorar la progresión de la discapacidad física. No se ha establecido la eficacia del BLASTOFERON® en la esclerosis múltiple progresiva crónica.

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 (véase **ADVERTENCIAS**).

El inicio del tratamiento con BLASTOFERON® está contraindicado en pacientes embarazadas (ver más abajo, en **PRECAUCIONES**, el ítem "Embarazo: Categoría C de la *Food and Drug Administration* de los EE.UU.")

ADVERTENCIAS

Depresión

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 que un paciente desarrolle un estado depresivo.

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 GPT sérica) es común en pacientes que reciben tratamiento con interferón (véase **REACCIONES ADVERSAS**). El tratamiento con Interferón beta 1a debe iniciarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática activa, abuso de alcohol, GPT sérica aumentada (>2,5 veces el límite superior normal), o historia de enfermedad hepática significativa. Deberá considerarse una reducción de dosis si la GPT 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 aparecen síntomas como ictericia u otro síntoma clínico de disfunción hepática.

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. Luego del uso prolongado, se han producido varias reacciones alérgicas, algunas graves.

Albumina 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 CJD para la albúmina empleada en este producto.

PRECAUCIONES

Generales

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 (véase **REACCIONES ADVERSAS**). Se recomienda el control periódico de estos cuadros (véase **PRECAUCIONES: Análisis de laboratorio**).

Información a los pacientes

Deberá advertirse a los pacientes que no deberán modificar la dosis o esquema de administración sin previa consulta al médico que los trata.

Los pacientes deberán ser informados sobre las reacciones adversas más comunes y más graves asociadas con el uso de BLASTOFERON® (véase **ADVERTENCIAS** y **REACCIONES ADVERSAS**). Los pacientes deberán estar informados de los síntomas asociados con estas condiciones, y en caso de duda, deberán informarlo al médico que los trata.

Las pacientes mujeres deberán ser advertidas sobre el potencial efecto abortivo del BLASTOFERON® (véase **PRECAUCIONES: Embarazo**).

Deberá instruirse a los pacientes en el empleo de técnicas asépticas durante la administración de BLASTOFERON®. Deberá ofrecerse un asesoramiento adecuado ya sea para la auto-inyección o inyección por otra persona. Para los pacientes que se autoadministren BLASTOFERON®, deberá comprobarse su capacidad física y cognitiva para la autoadministración y adecuado descarte de los elementos de inyección.

La inyección inicial deberá aplicarse bajo la supervisión de un profesional de la salud adecuadamente calificado. Los pacientes deben ser advertidos sobre la importancia de rotar el sitio de inyección en cada aplicación para minimizar la probabilidad de reacciones graves o necrosis en el sitio de inyección. Deberá suministrarse al paciente un recipiente resistente a las pinchaduras para descartar las jeringas y agujas usadas junto con instrucciones para un descarte seguro de los recipientes completos. Los pacientes deberán recibir instrucciones sobre la técnica e importancia del adecuado descarte de jeringas y agujas y deberán ser advertidos sobre la prohibición de reusar estos elementos.

Análisis de laboratorio

Además de los análisis de laboratorio normalmente necesarios para el control de pacientes con esclerosis múltiple, se recomienda efectuar a intervalos regulares (1, 3 y 6 meses) controles de función hepática y recuento sanguíneo luego del inicio de la terapia con BLASTOFERON® y, de no producirse síntomas clínicos, en forma periódica a partir del segundo semestre del tratamiento. Se recomienda efectuar análisis de la función tiroidea en forma semestral en los pacientes con historia de disfunción tiroidea o según lo indique la clínica. Los pacientes con mielosupresión pueden necesitar un monitoreo más intensivo, que incluya recuento sanguíneo, fórmula de la serie blanca y conteo de plaquetas.

Interacción con otros medicamentos

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.

Carcinogénesis. Mutagénesis. Problemas de Esterilidad

Carcinogénesis: No se encuentran disponibles datos sobre la carcinogenicidad del BLASTOFERON® en animales o humanos.

Mutagénesis: El interferón beta 1a demostró no ser mutagénico mediante el ensayo bacteriano de Ames y en un ensayo citogenético in vitro sobre linfocitos humanos en presencia y ausencia de activación metabólica.

Fertilidad: No se han llevado a cabo estudios para evaluar los efectos de BLASTOFERON® sobre la fertilidad en humanos. En los estudios llevados a cabo sobre hembras de macaco cangrejero (monas *Cynomolgus*, Macaca fascicularis) de ciclo sexual normal, con un esquema de inyecciones diarias subcutáneas de Interferón beta 1a durante seis meses en dosis de hasta 9 veces la dosis semanal recomendada para humanos (en base a la superficie corporal), no se observaron efectos sobre el ciclo menstrual o los niveles séricos de estradiol. No se ha establecido la validez de extrapolar las dosis usadas en estudios animales a las dosis humanas. En monos machos, las mismas dosis de interferón beta 1a no ejercieron efectos adversos demostrables sobre el recuento de células espermáticas, su motilidad, morfología o función.

Embarazo: Categoría C de la *Food and Drug Administration* de los EE.UU.

Se ha asociado el tratamiento con interferón beta 1a con un aumento significativo en los efectos letales para el embrión o abortivos en macacas cangrejas (monas *Cynomolgus*) a las que se administraron dosis que aproximadamente duplican la dosis acumulativa semanal en humanos (en base a su peso o superficie corporal), ya sea durante el período de organogénesis (día de gestación 21 a 89) o en un estadio más avanzado de la preñez. No se observaron malformaciones fetales u otra evidencia de teratogénesis en estos estudios. Estos efectos son consistentes con los efectos abortivos de otros interferones de Tipo I. No existen estudios adecuados y bien controlados con BLASTOFERON® en mujeres embarazadas. Sin embargo, en los ensayos clínicos a los que se hace referencia más arriba (véase *ESTUDIOS CLÍNICOS*) en siete mujeres de los grupos tratados con Interferón beta 1a se produjeron dos abortos espontáneos y 5 fetos llegaron a término entre las siete mujeres que se encontraban embarazadas al momento del tratamiento. Deberá informarse a toda mujer embarazada o con planes de embarazo que se encuentre bajo tratamiento con BLASTOFERON® sobre los peligros potenciales hacia el feto, y en caso de embarazo, se recomienda la interrupción del tratamiento con BLASTOFERON®, a menos que existan razones clínicas que justifiquen continuar con el mismo. Se recomienda el empleo de anticoncepción efectiva durante el tratamiento con BLASTOFERON®, tanto en mujeres como en varones.

Lactancia

Se desconoce si el BLASTOFERON® se excreta en la leche materna. Dado que varios medicamentos son excretados a la leche humana, se recomienda evitar la administración de BLASTOFERON® a mujeres durante la lactancia.

Uso Pediátrico

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de BLASTOFERON® en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Los ensayos clínicos con Interferón beta 1a no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos de 65 años de edad o mayores como para determinar si esta población etárea responde en forma distinta a la de sujetos más jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente añoso exige cautela, y se recomienda comenzar con el nivel más bajo del rango de dosis, debido a la mayor frecuencia de individuos con función hepática, renal o cardíaca disminuida, y de enfermedad concomitante u otro tratamiento medicamentoso.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas graves más frecuentemente comunicadas para los pacientes en tratamiento con Interferón beta 1a fueron los trastornos psiquiátricos, que incluyen depresión e ideación suicida o intento de suicidio (véase *ADVERTENCIAS*). La incidencia de depresión de diferentes grados de gravedad en los grupos tratados con Interferón beta 1a y en el grupo placebo fue de aproximadamente 25%. Las reacciones adversas más frecuentemente informadas fueron molestias en el sitio de inyección, síntomas de tipo gripal (cefalea, fatiga, fiebre, rigidez, dolor en el pecho, dolor de espalda, mialgia), dolor abdominal, depresión, elevación de enzimas hepáticas y anomalías hematológicas. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas que dieron lugar a intervención clínica (ej., interrupción en la administración de Interferón beta 1a, ajuste de dosis, o necesidad de medicación concomitante para tratar los síntomas de la reacción adversa) fueron dolor o daño en el sitio de inyección, síntomas del tipo gripal, depresión y elevación de enzimas hepáticas (véase *ADVERTENCIAS*).

En un estudio de tratamiento durante 2 años con interferón beta 1a, el mismo principio activo de BLASTOFERON®, se detectaron lesiones descritas como necrosis en el sitio de inyección (1% con 22 µg 3 veces por semana y 3% con 44 µg 3 veces por semana), todos con respuesta apropiada a tratamiento médico, que en un caso fue tratado con la interrupción transitoria del Interferón beta 1a, en tanto que los restantes continuaron sin modificación.

La tasa y descripción de las reacciones adversas asociadas con el Interferón beta 1a en pacientes con esclerosis múltiple recidivante-remite se han obtenido a partir de dos estudios publicados: uno controlado con placebo (n= 560) y otro controlado con interferón beta 1b (n= 339) y de fuentes como el Formulario Nacional Británico (BNF). La mayoría de la población estudiada eran mujeres de raza blanca, entre 18 y 55 años. Estas tasas no son comparables en forma directa con las obtenidas en otros ensayos en esclerosis múltiple y pueden no ser representativas de lo observable en la práctica asistencial.

En esos ensayos se detectó la presencia de manifestaciones de tipo gripal y cefalea en más de la mitad de los pacientes, cansancio en alrededor del 40% de los pacientes y fiebre en casi el 30%; estas manifestaciones disminuyen durante el tratamiento. El evento más común fue la producción de irritación local en el sitio de inyección, que a lo largo de la duración de los estudios aparecieron en algún momento en alrededor del 90% de los casos. Entre un cuarto y un quinto de los pacientes tuvieron alguna anomalía en las pruebas de función hepática, como aumento de transaminasas. El BNF (septiembre de 2004) recomienda evitar el empleo de interferón beta en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Otras reacciones incluyen hipersensibilidad, con formación de anticuerpos (ver luego), rash cutáneo, y, raramente, anafilaxia y urticaria (véase *ADVERTENCIAS: Anafilaxis*), en ocasiones náuseas y vómitos, disfunción tiroidea. Se ha registrado disminución en el recuento de leucocitos y plaquetas, y más raramente, anemia. Algunos pacientes en los ensayos clínicos mencionados presentaron somnolencia; por su parte el BNF menciona cambios en la personalidad y el humor, confusión y convulsiones, y en algunos casos, ideación e intentos suicidas.

Los pacientes con enfermedad cardíaca, como angina, falla cardíaca congestiva o arritmia, deben ser rigurosamente monitoreados durante el inicio de la terapia con Interferón beta 1a.

El síndrome pseudogripal podría ser experimentado con mayor molestia en pacientes cardíacos tratados con Interferón beta 1a.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. En uno de los estudios mencionados, se determinó la presencia de anticuerpos neutralizantes (AcN) contra el Interferón beta 1a mediante la obtención y análisis de suero antes del estudio y a intervalos de seis meses durante el período de dos años de ensayo clínico. Los AcN séricos fueron detectados en 45/184 casos (24% de los pacientes en tratamiento con Interferón beta 1a 44 µg, 3 veces por semana) en una o varias oportunidades durante el estudio. Se desconoce la significación clínica de la presencia de AcN contra el Interferón beta 1a.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados en los análisis fueron considerados positivos para anticuerpos contra el Interferón beta 1a usando un ensayo antiviral de determinación de efecto citopático y son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de AcN en un ensayo puede verse influenciada por varios factores que incluyen el manejo de las muestras, el tiempo de recolección de muestra, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estas razones, puede llevar a confusión la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Interferón beta 1a con la incidencia de anticuerpos contra otros productos.

ABUSO DE DROGA Y DEPENDENCIA

No existen pruebas de abuso o dependencia con el tratamiento con Interferón beta 1a. Sin embargo, no se ha evaluado en forma sistemática el riesgo de dependencia.

SOBREDOSIS

No se ha evaluado adecuadamente la seguridad de las dosis mayores a 44 µg subcutáneas 3 veces por semana. No se ha determinado la cantidad máxima de Interferón beta 1a que puede ser administrada en forma segura.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los

siguientes centros especializados: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666; Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777. En Paraguay: Centro de Emergencias Médicas, Av. Gral Santos e/ Teodoro S. Mongelós, Tel: 203-113. En Uruguay: C.I.A.T., Tel: 1722.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de BLASTOFERON® es de 44 µg por inyección subcutánea tres veces por semana. 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. Generalmente, los pacientes deben comenzar con una dosis de 8,8 µg subcutáneas 3 veces por semana y aumentar paulatinamente en un período de 4 semanas hasta alcanzar la dosis de 44 µg 3 veces por semana. Luego de la administración de cada dosis, el producto residual de la jeringa deberá descartarse en forma segura y adecuada.

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.

En caso de producirse leucopenia o alteración de la función hepática determinada por pruebas de laboratorio, puede ser necesario una reducción de dosis del 20 al 50% hasta que la toxicidad se haya resuelto (véase *ADVERTENCIAS; daño hepático y PRECAUCIONES: Generales*).

BLASTOFERON® deberá usarse bajo la supervisión de un médico. Se recomienda que los médicos o personal médico calificado entrenen a los pacientes sobre la técnica adecuada de autoinyección subcutánea usando la jeringa prellenada. Deberá advertirse a los pacientes que roten los sitios de inyección subcutánea (véase *PRECAUCIONES. Información a los Pacientes*). El uso concurrente de analgésicos y/o antipiréticos puede ayudar a disminuir los síntomas de tipo gripal durante los días de tratamiento. Antes de ser administrado, deberá efectuarse una inspección visual de BLASTOFERON® para comprobar la ausencia de partículas visibles o eventual decoloración.

Estabilidad y almacenamiento

BLASTOFERON® deberá conservarse refrigerado entre 2 °C y 8 °C. NO CONGELAR.

Mantener alejado de la luz o fuentes de calor.

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.

PRESENTACIONES

BLASTOFERON® 22 µg (6 M.U.I.): Estuches conteniendo 12 jeringas prellenadas de 0,5 ml de solución inyectable, listas para su uso.

BLASTOFERON® 44 µg (12 M.U.I.): Estuches conteniendo 12 jeringas prellenadas de 0,5 ml de solución inyectable, listas para su uso.

BLASTOFERON® se encuentra disponible en forma de solución estéril, sin conservantes.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado y comercializado por: **BIOSIDUS S.A.**

Adm. y Lab.: Constitución 4234, (C1254ABX) C.A.B.A.

Planta: Av. Los Quilmes 137, Bernal, Pcia de Buenos Aires

Director Técnico: Sergio Secchiari, Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud . Certificado No: 51.431

Representante en Paraguay: **SIDUS S.A.**

Capitán P. Oviedo 177, Asunción. Regente: Alejandro Siemazko, Farmacéutico, Reg. Prof. N° 2948.

BLASTOFERON® 22 µg (6 M.U.I.): Reg. N° 13542-01-EF

BLASTOFERON® 44 µg (12 M.U.I.): Reg. N° 13556-01-EF

Representante, Importador y Distribuidor en Uruguay: **Laboratorios Pellier S.R.L**

Belgrano 2975. Montevideo. Uruguay. Tel / Fax : 24874814. D.T. Q.F. Graciela Fiorentino

BLASTOFERON® 22 µg Reg. MSP. N° 41193

BLASTOFERON® 44 µg. Reg. MSP. N° 41372

Fecha última revisión: marzo 2008

LÍNEA DE ATENCIÓN PERSONALIZADA 0800 666 2527