CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	HEBERON® GAMMA R (Interferón gamma humano recombinante)
Forma farmacéutica:	Liofilizado para inyección IM.
Fortaleza:	500 000 UI
Presentación:	Estuche por 1, 10 ó 25 bulbo de vidrio incoloro. Estuche con 6 estuches por 25 bulbos de vidrio incoloro cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	CENTRO DE INGENIERIA GENETICA Y BIOTECNOLOGIA, La Habana, Cuba.
Fabricante(s) del producto, ciudad(es), país(es):	1. CENTRO DE INGENIERÍA GENÉTICA Y BIOTECNOLOGÍA, La Habana, Cuba. Planta 5 y 6. Ingrediente farmacéutico activo. Planta 10 Envase. 2. CENTRO NACIONAL DE BIOPREPARADOS, Bejucal, Cuba. Planta de Productos Parenterales 3 (PPP3) Formulación. Llenado. Liofilización. Planta de Envase. Envase.
Número de Registro Sanitario:	B-07-199-L03
Fecha de Inscripción:	28 de diciembre de 2007
Cada bulbo contiene:	
Interferón Gamma, hu-rec	500 000 U.I
Plazo de validez:	18 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8°C. No congelar

Indicaciones terapéuticas:

El uso de HEBERON® GAMMA R está indicado en:

-Artritis idiopática juvenil (AIJ):
En niños resistentes o con efectos adversos severos a otros tratamientos.

-Fibrosis Pulmonar Idiopática.

-Tuberculosis pulmonar quimiorresistente:
Como adyuvante a la quimioterapia de segunda línea establecida por la OMS.
-
-Micobacteriosis atípica pulmonar:

Como adyuvante a la quimioterapia en pacientes adultos con infección por *Mycobacterium avium-intracellulare.*

Contraindicaciones:

El HEBERON® GAMMA R está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a interferón gamma, o a cualquiera de los ingredientes presentes en la preparación.
En pacientes con Esclerosis Múltiple, ya que se ha reportado que la administración de interferón gamma puede provocar exacerbación de la enfermedad.

Precauciones:

El HEBERON® GAMMA R debe ser administrado con precaución a pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca severa, alteraciones renales o hepáticas severas, convulsiones u otra alteración funcional del sistema nervioso central y enfermedades autoinmunes o alérgicas. En el caso de pacientes con antecedentes de alteraciones renales debe ser administrado con precaución por la presencia de sacarosa en la formulación.

En pacientes con enfermedad cardiaca o con historia de trastornos cardiacos, aunque no se ha demostrado ningún efecto cardiotóxico directo, es posible que alguno de los efectos secundarios (p.e. fiebre, escalofríos, cefalea) frecuentemente asociados con la administración de HEBERON® GAMMA R, exacerben una alteración cardiaca anterior.

Como el riñón es el sitio donde se metaboliza el interferón gamma se debe tener cuidado cuando se usa interferón gamma hu-r en pacientes con función renal comprometida, debiendo considerarse reducción de la dosis si es necesario. Además, en ese tipo de pacientes debe administrarse con precaución por la presencia de sacarosa en la formulación.

Uso en Pediatría

El interferón gamma ha sido utilizado en niños con Artritis Reumatoide Juvenil y esclerodermia. Los efectos secundarios han sido similares a los reportados en adultos y con preparaciones similares, fundamentalmente aquellos síntomas relacionados con el síndrome pseudogripal que suele producir.

El 80% de los pacientes presentaron en el primer mes de tratamiento reacciones leves con fiebre, artralgias y estado gripal que requirió la aplicación de analgésicos habituales. Estos síntomas desaparecieron en el segundo mes de tratamiento al espaciarse la dosis a tres veces por semanas,

solo un paciente no hubo resolución por lo que se suspendió tratamiento.

No se han encontrado trastornos del crecimiento o del desarrollo psicosomático, aún después de varios meses de tratamiento continuado.

Uso en embarazo y lactancia:

Se recomienda no administrar interferón gamma humano recombinante durante la lactancia materna dado que se desconoce si es excretado en la leche materna, por lo que el riesgo para los recién nacidos no está establecido.

No hay estudios con el uso de IFN gamma Hu-r en mujeres embarazadas. Por tanto, no está establecido su empleo seguro durante el embarazo y el médico debe hacer un análisis de riesgo-beneficio en cada caso antes de usarlo.

Advertencias especiales y precauciones para su uso:

Como se ha reportado mielosupresión por el uso de interferón gamma se debe controlar el estado hematológico de los pacientes donde se usa.

Las reacciones adversas producidas por HEBERON® GAMMA R son reversibles y si ocurren se debe reducir la dosis o descontinuar el tratamiento, según el caso, y tomar las medidas apropiadas de acuerdo con la situación del paciente. Aunque la experiencia general es que los efectos colaterales disminuyen en la medida en que la terapia con HEBERON® GAMMA R prosigue, su continuación o reinicio en estos casos debe ser monitoreada cuidadosamente.

Este medicamento sólo podrá utilizarse hasta la fecha de caducidad indicada en el envase. Debe usarse inmediatamente después de reconstituido. Al agregar el agua para disolverla debe evitarse la formación de espuma, para lo cual se recomienda que el líquido caiga suavemente por las paredes del frasco. No debe usarse si, una vez reconstituido, presenta precipitado, turbidez o color.

Efectos indeseables:

Los efectos colaterales principales encontrados en el uso de HEBERON® GAMMA R son reversibles y dependientes de la dosis. Su intensidad es generalmente leve (no requiere tratamiento) o moderada (responde al tratamiento sintomático). Las principales reacciones han sido: fiebre (54.7 %), escalofríos (41.9 %), cefalea (28 %), artralgias (16.5 %), mialgias (15.7 %), vómitos (9.3 %), astenia (6.8%) y anorexia (6.4 %) de los casos estudiados. Se ha detectado además anemia (6.4 %) y leucopenia (5.1 %). En raras ocasiones se ha reportado elevación de los niveles séricos de marcadores de daño hepático o renal (menos del 1%). Se ha presentado sensación de opresión tóracica en 1 solo caso documentado, que coincide con niveles de dosis de 20 000 000 UI/m^2 de superficie corporal.

Se han reportado reacciones adversas del sistema nervioso central en algunos pacientes que han recibido diferentes preparaciones de interferón gamma a dosis relativamente altas. Estas reacciones incluyen disminución de la agilidad mental, función exagerada del sistema nervioso central y obnubilación. Muchas de estas anormalidades fueron ligeras y reversibles después de reducir la dosis o descontinuar la terapia con interferón gamma.

Posología y modo de administración:

La dosis a utilizar en pacientes en edad pediátrica es de 50 000 UI/Kg/día (hasta un máximo de 1 000 000 UI) durante 4 semanas, continuando con igual dosis 3 veces por semana durante 3 meses y posteriormente 2 veces por semana hasta completar 2 años de tratamiento.

En adultos el tratamiento con HEBERON® GAMMA R como adyuvante o no a la quimioterapia

establecida abarca 24 semanas. Se debe administrar 1 000 000 UI diario durante las primeras 4 semanas, y luego 3 veces por semana durante las siguientes 20 semanas.

Interacciones con otros medicamentos o productos biológicos y otras formas de interacción:

Se ha descrito acción sinérgica del efecto antiproliferativo del HEBERON® GAMMA R con algunas drogas citostáticas y con el interferón alfa.

Los estudios realizados en ratones han demostrado que el IFN-γ^1, puede reducir el metabolismo hepático de los fármacos mediante una reducción del nivel del citocromo P450 microsomal.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

La administración de interferón gamma puede producir fiebre, decaimiento y malestar general de intensidad variable 3 a 4 horas después de la inyección. Estos síntomas pueden afectar la capacidad de conducir vehículos y usar máquinas.

Sobredosis:

Las pruebas de inocuidad en animales han mostrado una tolerancia a dosis enormes del interferón gamma hu-r sin que se produzcan signos de toxicidad. Las pruebas clínicas han corroborado la buena tolerabilidad de este preparado aún a dosis tan elevadas como 20 000 000 UI/m^2.

Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: L03AB03

Grupo farmacoterapéutico: L - agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L03 Inmunoestimulantes, L03A – citoquinas e inmunomoduladores, L03AB - interferones.

Todas las propiedades biológicas descritas para los interferones gamma en la literatura (antiviral, antiproliferativa, inmunomoduladora y antifibrótica) han sido encontradas para el interferón gamma hum-rec. Estos efectos biológicos son especie específicos lo que hace difícil hacer evaluaciones pre-clínicas de efectividad en animales. Esta especificidad depende, probablemente, del hecho de que la afinidad de los interferones gamma para los receptores en células heterólogas es muy baja o casi nula. El interferón gamma hum-rec. (CIGB) marcado con ^{125}I se une a receptores específicos en varias líneas celulares. Esta unión, como era de esperar, no es desplazada competitivamente por varias preparaciones de interferones alfa o beta no marcados, pero sí por interferón gamma.

El efecto inmunomodulador de los interferones incluye acciones sobre varios elementos del Sistema Inmune como: estimulación de las actividades líticas de las células "Natural Killer", células T citotóxicas específicas y de macrófagos sobre células tumorales; modificación de la producción de anticuerpos por linfocitos B; regulación de la expresión de antígenos HLA en las membranas celulares y estimulación de la producción de interferón endógeno. Estos efectos han sido demostrados para el interferón gamma hum-rec. (CIGB) y pueden jugar un papel relevante en sus acciones terapéuticas, particularmente la anti- tumoral.

El interferón gamma es la principal citoquina activadora de macrófagos por aumentar la producción del Factor de necrosis tumoral tipo alfa (TNF-α). Coopera en la inducción de actividad antimicrobiana en los fagocitos mononucleares a través de la producción de intermediarios reactivos de oxígeno y nitrógeno y también está involucrado en la regulación de

la respuesta inflamatoria. El interferón gamma disminuye además el pH lisosomal e incrementa la concentración intracelular de ciertos antibióticos.

Con respecto a la actividad antiproliferativa, los interferones son las primeras proteínas naturales donde se describió una acción reguladora negativa sobre el crecimiento celular, teniendo una interacción antagónica con todos los factores de crecimiento conocidos. El efecto es citostático más que citotóxico, reversible y, en células transformadas, hay una regresión morfológica y funcional hacia el fenotipo no transformado después de tratamiento prolongado. Este resultado ha sido encontrado con interferón gamma hum-rec. (CIGB) en líneas celulares provocando retraso en el crecimiento celular, cambios en la morfología celular y de la tumorigénesis y formación de colonias en medio de agar semisólido. Estos cambios son mediados por reorganización del citoesqueleto e interacción con oncogenes. El efecto antiproliferativo del interferón gamma hum-rec. (CIGB) ha sido caracterizado también en varias líneas celulares transformadas, "in vitro" y en ratones desnudos con transplantes de tumores heterólogos. En este efecto se ha encontrado sinergismo con el interferón alfa.

Por otra parte, el interferón gamma inhibe la proliferación de fibroblastos de forma dosis dependiente, reduce la síntesis de colágeno e inhibe su proliferación y quimiotaxis en células fibroblásticas humanas. Además incrementa la actividad de la colagenasa y es también un potente inhibidor del factor de crecimiento transformante tipo beta (TGF-β) causante de fibrosis pulmonar severa. El interferón gamma contribuye además de manera decisiva y directa a la reparación tisular y su remodelación.

El efecto antiviral del interferón gamma hum-rec. (CIGB) ha sido comprobado en varios sistemas célula-virus mostrando todas las propiedades de interferón gamma. El estado antiviral inducido por interferón gamma hum-rec. (CIGB) en células sensibles "in vitro" comienza a los 30 minutos y alcanza su nivel máximo después de 6 horas de tratamiento. Se inhibe la replicación tanto de virus ADN como ARN. El interferón gamma hum-rec. (CIGB) induce la enzima 2'5'oligoadenilato sintetasa en líneas celulares y en leucocitos de sangre periférica. Ha sido demostrado que esta enzima está involucrada en el mecanismo de la acción antiviral de los interferones, al menos en algunos sistemas. Sus productos, los 2'5'oligoadenilatos, activan una endonucleasa que cataliza la hidrólisis del ARN mensajero viral. Otro mecanismo invocado para la acción antiviral de los interferones es la inducción de una proteína quinasa dependiente de ARN de doble cadena que puede inhibir la síntesis de proteínas virales por fosforilación del factor iniciación eIF-2. En el caso de los retrovirus la replicación viral no es inhibida pero sí el ensamblaje de partículas virales.

Los efectos biológicos del interferón gamma persisten después que el interferón extracelular ha sido eliminado. In vitro, el efecto protector inducido por interferón gamma (CIGB) contra la infección por virus Mengo o Herpes en células HEp-2 persiste al menos 30 horas después de lavar el producto del medio de cultivo.

Artritis idiopática juvenil (AIJ):

En niños resistentes o con efectos adversos severos a otros tratamientos se obtuvo respuesta clínica y humoral en pacientes de 5 a 11 años de evolución. Ocho pacientes de 10 presentaron una respuesta clínica favorable. El régimen prolongado de esteroides pudo suspenderse en 7 de los 8 pacientes que previamente lo recibían. El tratamiento fue más tolerado que otras drogas y se pudo apreciar un efecto beneficioso.

Como opción primera o alternativa de la remisión de esta enfermedad se obtuvo en niños de 2-15 años una respuesta completa en 10 de 20 pacientes y respuesta parcial en otros 3. El número de articulaciones afectadas, la presencia de síntomas sistémicos, la eritrosedimentación

y los valores del índice de discapacidad física CHAQ disminuyeron significativamente al final del tratamiento. El uso de esteroides también se redujo. En ninguno de los pacientes que no recibían esteroides antes del mismo, estas drogas fueron necesarias.

Relación de pacientes con diagnóstico de Artritis Idiopatica Juvenil (AIJ) tratados con HEBERON® GAMMA R. Periodo 2018-2023. Servicio de Reumatología Pediátrica. Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez y sus caracteristicas de sexo y edad (tabla 1),duracion de la respuesta (tabla 2), las causas de interrrupcion de los tratamientos (tabla 3).

Tabla 1. Datos de demograficos de los pacientes tratados con HEBERON® GAMMA R según edad/sexo. Periodo 2018-2023.

Diagnostico	F			M			
	<5 años	6-10 años	11 años	<5 años	6-10 años	>11 años	Total
AIJ Sistémica	1			1	1		3
AIJ Oligoarticular	1		1				2
AIJ Poliarticular		4	6		1	1	12
Total	13			4			17

Tabla 2. Pacientes con diagnóstico de AIJ tratados con HEBERON® GAMMA R. Duración del tratamiento HEBERON® GAMMA R por Respuesta satisfactoria según JADAS 27. Periodo 2018-2023.

Diagnostico	6 meses	12 meses	18 meses y mas	Total
AIJ Sistémica		2	1	3
AIJ Oligoarticular		1	1	2
AIJ Poliarticular	2	5	5	12
Total	2	8	7	17

Tabla 3. Causas de suspensión del tratamiento con HEBERON® GAMMA R. Periodo 2018-2023.

Estado gripal	1
Fobia a las inyección	1
Leucopenia mantenida	1
Cefalea	1
Poca o ninguna respuesta al tratamiento	2
Falta de medicamento	8

Tabla 4. Pacientes con diagnóstico de AIJ tratados con Interferón Gamma. Causas de suspensión del tratamiento Periodo 2018-2023

Síndrome pseudogripal	1
Fobia a las inyección	1
Leucopenia mantenida	1
Cefalea	1
Poca o ninguna respuesta al tratamiento	2

Los efectos colaterales principales encontrados en el uso de HEBERON® GAMMA R fueron reversibles de intensidad leve que no requirió medicación adicional, moderados para lo cual se

aplicaron analgésicos habituales o se reajustaron las dosis. Las principales reacciones han sido: estado gripal (5,8 %), cefalea (5,8 %), leucopenia (5.1 %) que requirió suspensión total del tratamiento. No se ha reporto elevación de los niveles séricos de marcadores de daño hepático renal o reacciones adversas del sistema nervioso central.

Tuberculosis pulmonar quimiorresistente:

Como adyuvante a la quimioterapia de segunda línea establecida por la OMS, todos los pacientes tratados convirtieron sus esputos por exámenes directo y por cultivo con 3 meses o menos de tratamiento, mientras que el tamaño de las lesiones se redujo en todos; en un caso, las lesiones desaparecieron. En todos hubo además desaparición de todos los síntomas y signos de la enfermedad; el peso corporal aumentó o se mantuvo estable. El producto fue bien tolerado, se presentaron en general pocos eventos adversos, predominantemente de tipo leve.

Fibrosis pulmonar idiopática:

En la mayoría de los pacientes tratados existió mejoría o estabilización de la enfermedad, a partir de los resultados de las evaluaciones clínicas, funcionales e imagenológicas. Existió mejoría en la calidad de vida lo que les permitió a muchos incorporarse a actividades laborales. Predominaron los eventos adversos de intensidad ligera. Todos los pacientes que por causa de la enfermedad habían tenido que abandonar sus profesiones o empleos pudieron incorporarse nuevamente a la vida laboral incluso algunos antes de finalizar los 6 meses de tratamiento.

Micobacteriosis atípica pulmonar:

Como adyuvante a la quimioterapia en pacientes adultos con infección por *Mycobacterium avium-intracellulare* predominantemente los pacientes que recibieron HEBERON® GAMMA R respondieron mejor y de manera más rápida y sostenida al tratamiento, con un 66.7% de curación por intención de tratar; en el grupo placebo la curación fue de solo 35.7%. En el grupo interferón hubo mejoría significativa en síntomas respiratorios como la disnea y en el estado de las lesiones pulmonares desde las primeras evaluaciones. En dicho grupo falleció solo el 11.1% de los pacientes por 35.7% en el grupo placebo. Se registraron eventos adversos en el 66.7% de los pacientes del grupo interferón y en el 42.9% del grupo placebo. Existió cierta mejoría en los valores de la eritrosedimentación en el Grupo IFN.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación).

El metabolismo del interferón gamma (CIGB) no es diferente del encontrado para los interferones gamma en general. Los interferones gamma son filtrados totalmente en los glomérulos y degradados por proteasas durante la reabsorción tubular, de manera que no reaparecen en la circulación sistémica ni en la orina. El metabolismo hepático no parece ser importante en este caso.

La concentración sérica de interferón gamma (CIGB) tiene una gran variación individual. Los niveles máximos en el suero son alcanzados entre 40-80 minutos después de una infusión endovenosa, comenzando a experimentar un descenso en su concentración a partir de las 2 horas, presentando niveles muy bajos a las 6 horas y teniendo una concentración nula o casi nula a las 24 horas.

En un grupo de 12 pacientes con Micosis Fungoides se obtuvo que la concentración máxima sérica de interferón gamma (CIGB) administrado por vía intramuscular se detectó a las 6 horas, momento que coincide con lo reportado en la literatura para cualquier interferón por esta vía. A partir de los niveles máximos ocurre una rápida disminución de los valores con un retorno marcado hacia los niveles basales a las 24 horas, tiempo en que en 5 pacientes esta molécula se hace ya indetectable. Los valores promedio del tiempo de vida media ($t_{1/2}$) y tiempo medio de residencia (MRT) estuvieron alrededor de las 13 horas (figura 1).

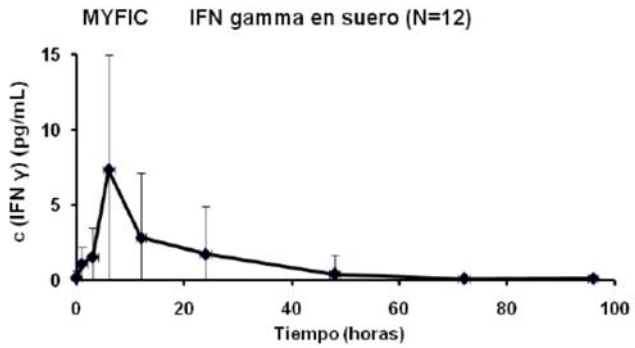

Figura 1. Perfil farmacocinético (EIA) de IFN gamma producido en el CIGB en la formulación HeberPAG administrada a pacientes con Micosis frungoides (estudio MYFIC).

La farmacocinética del IFN gamma se estudio en primates-no humanos como parte de la caracterizcion del HeberFERON (CIGB-128-A). En la figura 2, puede observarse su perfil farmacocinético. El estudio revela una absorción más rápida qdel IFN gamma que la observada en humano.

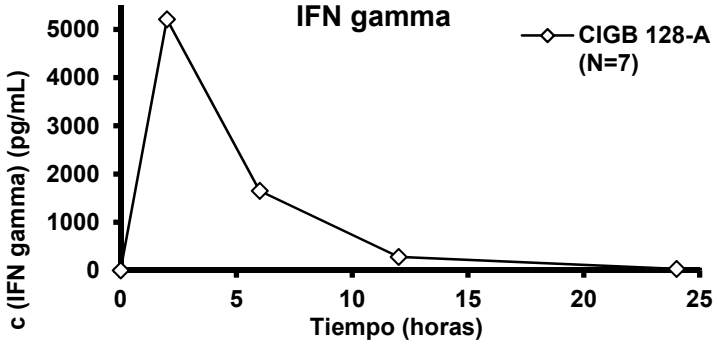

Figura 2. Perfil farmacocinético (EIA) de IFN gamma producido en el CIGB en la formulación HeberFERON (CIGB-128-A) administrada a los monos (estudio FAMILIA).

En la siguiente tabla se muestran los parámetros farmacocinéticos del interferon gamma en las formulaciones de HeberPAG y HeberFERON durante el estudio de comparabilidad entre ambas formulaciones en volunarios sanos (Estudio SOFIA).

		IFN-γ *en* HeberPAG	**IFN-γ *en* HeberFERON**
N		**4**	**4**
Tmáx (horas)	Media ± DS	7 ± 2	7 ± 3
	Mediana ± RQ	8 ± 3	6 ± 0.8
	(mínimo; máximo)	(4; 8)	(3; 10)
Cmax(pg/mL)	Media ± DS	218 ± 34.1	265 ± 55.9
	Mediana ± RQ	204 ± 55.4	267 ± 108
	(mínimo; máximo)	(196; 269)	(197; 331)
AUC_{48} (pg*h/mL)	Media ± DS	3507 ± 380	3865 ± 351
	Mediana ± RQ	3463 ± 728	3910 ± 668
	(mínimo; máximo)	(3123; 3980)	(3435; 4207)
Ke (h^{-1})	Media ± DS	0.071 ± 0.010	0.118 ± 0.026
	Mediana ± RQ	0.073 ± 0.019	0.124 ± 0.048
	(mínimo; máximo)	(0.057; 0.081)	(0.081; 0.142)

		IFN-γ *en* HeberPAG	IFN-γ *en* HeberFERON
N		**4**	**4**
$T_{1/2}$ (horas)	Media ± DS	9.9 ± 1.6	6.1 ± 1.7
	Mediana ± RQ	9.5 ± 2.9	5.6 ± 2.9
	(mínimo; máximo)	(8.6; 12.1)	(4.9; 8.6)
AUCinf (pg*h/mL)	Media ± DS	3732 ± 353	4017 ± 461
	Mediana ± RQ	3692 ± 670	3931 ± 872
	(mínimo; máximo)	(3348; 4195)	(3585; 4620)
VD/F (L/m^2)	Media ± DS	704 ± 127	373 ± 57
	Mediana ± RQ	673 ± 228	349 ± 93
	(mínimo; máximo)	(587; 884)	(336; 458)
CL/F ($L/h*m^2$)	Media ± DS	49.0 ± 1.7	43.0 ± 4.7
	Mediana ± RQ	49.1 ± 3.1	43.5 ± 9.0
	(mínimo; máximo)	(47.4; 50.6)	(37.1; 47.7)
MRT_{48} (horas)	Media ± DS	15.2 ± 1.0	13.8 ± 2.6
	Mediana ± RQ	15.2 ± 1.9	14.6 ± 4.6
	(mínimo; máximo)	(14.1; 16.4)	(10.0; 16.0)
MRTinf (horas)	Media ± DS	17.9 ± 1.9	15.0 ± 3.4
	Mediana ± RQ	17.6 ± 3.6	16.2 ± 6.0
	(mínimo; máximo)	(16.3; 20.3)	(10.1; 17.5)
CAV_{48} (h^{-1})	Media ± DS	0.062 ± 0.010	0.069 ± 0.014
	Mediana ± RQ	0.063 ± 0.019	0.064 ± 0.025
	(mínimo; máximo)	(0.051; 0.074)	(0.057; 0.089)
CAVinf (h^{-1})	Media ± DS	0.059 ± 0.010	0.066 ± 0.015
	Mediana ± RQ	0.058 ± 0.019	0.061 ± 0.025
	(mínimo; máximo)	(0.048; 0.071)	(0.055; 0.088)

De manera global se observan a simple vista cinéticas similares de las formulaciones para cada IFN medido. Adicionalmente los interferones no muestran grandes diferencias entre sí en sus respectivas curvas desde el punto de vista cualitativo, aunque los niveles máximos de IFN alfa se obtienen sobre las 10 horas, mientras que para el IFN gamma el pico es sobresaliente a las 7 u 8 horas. A partir de los niveles máximos ocurre una rápida disminución de los valores con un retorno marcado hacia los iniciales a las 24 horas. A las 48 horas se aprecia aclaramiento de ambas moléculas de la circulación sistémica, aunque en la mayoría de los sujetos éstas siguen siendo detectables por los ensayos inmunoezimáticos usados y los valores son ligeramente mayores que los basales. Es por ello que en todos los sujetos el AUCinf pudo ser estimado, y la extrapolación observada del AUC48 resultó ser inferior al 20% siempre.
Los valores de la mediana para la Tmáx están dentro del rango obtenido comúnmente en la literatura para ambos IFNs[2], que puede presentarse entre 6 y 12 horas, dada su similitud en su farmacocinética, a partir de similares pesos moleculares, y sinergismo en varias propiedades biológicas. Parámetros relevantes que indican la permanencia de las moléculas en el organismo como t1/2 y MRT coinciden también con lo reportado en la literatura[3, 4], lo cual demuestra que no hubo afectación de la farmacocinética del IFN alfa-2b por su administración conjunta con el IFN gamma y viceversa.
Los MRT de ambos IFNs estuvieron por lo general sobre las 15 horas. Del resto de los parámetros calculados para estas citocinas sobresale el elevado volumen de distribución, esperado en moléculas pleiotrópicas como los interferones, de una amplia gama de tejidos y órganos diana. Como regla, los sujetos con valores mayores de Cmáx presentan las AUC más elevadas, válido para ambas proteínas.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

La administración de IFN gamma depende en gran medida de las peculiaridades del paciente a tratar. Por tanto, antes de iniciar el tratamiento, debe prepararse una historia clínica completa que incluya indicadores clínicos, bioquímicos y hematológicos para el control del estado del

paciente. La información sobre la función de la médula ósea es fundamental para determinar el curso clínico, especialmente en pacientes con cáncer avanzado.

El contenido de un bulbo debe disolverse con 1 mL de agua para inyección (USP). Al agregar el agua para disolver se debe evitar la formación de espuma, para lo cual se recomienda que el líquido caiga suavemente por las paredes del frasco. Una vez que se disuelva el contenido de un bulbo con agua de inyección, el producto está listo para el uso. Para asegurar el máximo de actividad debe usarse inmediatamente después de reconstituido. No debe usarse si una vez reconstituido, presenta precipitado, turbidez o color. Cualquier residuo en el bulbo debe ser desechado.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2024-08-29