

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	<b>NASALFERON</b> (Interferón alfa 2b humano recombinante)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución para administración nasal
<b>Fortaleza:</b>	10 x 10 <sup>6</sup> UI/mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por un frasco gotero de polietileno de baja densidad con 2 mL. Estuche por 10 estuches por un frasco gotero de polietileno de baja densidad con 2 mL. Estuche por 12 frascos goteros de polietileno de baja densidad con 2 mL.
<b>Nombre del titular de la Autorización de Uso en Emergencia, ciudad, país:</b>	Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), La Habana, Cuba
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país (es):</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. CENTRO DE INGENIERÍA GENÉTICA Y BIOTECNOLOGÍA, La Habana, CUBA. Planta 5 y 6. Ingrediente farmacéutico activo.</li><li>2. CHANGCHUN HEBER BIOLOGICAL TECHNOLOGY CO., LTD, Changchun New Área, República Popular de China. Ingrediente farmacéutico activo.</li><li>3. EMPRESA LABORATORIOS AICA, UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB) "LABORATORIOS JULIO TRIGO", La Habana, Cuba. Producto terminado.</li></ol>

### Producto en investigación con una Autorización de Uso en Emergencia emitida por CECMED

<b>No. de Autorización de Uso en Emergencia:</b>	AUE 01/2021
<b>Fecha de emisión de la Autorización</b>	22 de enero de 2021
<b>Composición:</b>	
<b>Cada mL (20 gotas) contiene:</b>	
Interferón alfa 2b humano recombinante	10 x 10 <sup>6</sup> UI
Timerosal	0.01 mg
Acido 2-(etilmercurio) tio benzoico sal sódica	
Vehículo acuoso	

**Plazo de validez:** 12 meses

**Condiciones de almacenamiento:** Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar.

**Indicaciones terapéuticas:**

**NASALFERON** tiene acciones biológicas como antiviral e inmunomodulador.

**NASALFERON** está indicado para la profilaxis temporal de la infección por SARS-CoV-2 en individuos, con edades comprendidas entre los 19 y 80 años, con alto riesgo de exposición al virus, como son personal de la salud, personas que son contacto de sospechosos o casos confirmados y viajeros

La administración del interferón alfa 2b humano recombinante por vía nasal se basa en que las células epiteliales nasales funcionan como la primera barrera defensiva durante la exposición de los individuos a las partículas del virus que llegan a la mucosa nasal.

Los efectos beneficiosos del Interferón alfa 2b humano recombinante administrado por vía nasal están mediados por su interacción con las poblaciones de células reguladoras presentes en la mucosa del tracto respiratorio superior, y son amplificados por los mecanismos que suceden en esa zona.

**Contraindicaciones:**

**NASALFERON** está contraindicado en individuos con hipersensibilidad a interferón alfa o al tiomersal.

**Precauciones:**

**Enfermedades autoinmunes:** El uso sistémico de diferentes preparaciones de interferón alfa 2b humano recombinante se ha asociado con un incremento de manifestaciones alérgicas o autoinmunes como bronco constricción, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, dermatitis atópica o tiroiditis. Aunque estos fenómenos se han presentado con muy poca frecuencia con el interferón (IFN) administrado por vía parenteral y no existen antecedentes de que ocurran con el empleo nasal del interferón alfa, se debe tener precaución con el uso de **NASALFERON** en individuos con procesos alérgicos y autoinmunes.

**Uso en pediatría:** **NASALFERON** no se ha utilizado en edades pediátricas, por lo que no se recomienda su uso en pediatría.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

**NASALFERON** debe administrarse bajo prescripción médica.

**NASALFERON** tiene la ventaja de ser un producto auto aplicativo, para lo cual se deben seguir las instrucciones para la dispensación correcta, según se describe en el prospecto.

Aunque la mayoría de los eventos adversos asociados al uso de **NASALFERON** son de intensidad leve, ante eventos de mayor intensidad debe consultar a su médico de asistencia, quien deberá definir si es necesario reducir la dosis, retirar temporalmente el tratamiento o suspenderlo de forma definitiva.

Aunque de manera global no se aprecia grandes variaciones en las determinaciones de laboratorio al 10mo día (una vez concluido el tratamiento con **NASALFERON**), algunos sujetos pueden presentar modificaciones en los valores de los parámetros hematológicos. Estas alteraciones hematológicas están descritas para el empleo de formulaciones que contienen interferón y aunque puedan alcanzar relevancia clínica, se consideran transitorias y se resuelven espontáneamente sin necesidad de terapia farmacológica / no farmacológica. No obstante, hasta acumular mayor cantidad de evidencias clínicas, se recomienda tomar precauciones durante la administración del **NASALFERON** en pacientes con mielosupresión u otra condición médica que curse con alteraciones hematológicas.

**NASALFERON** contiene tiomersal. Puede provocar reacciones alérgicas.

El frasco de **NASALFERON** es multidosis; no obstante, una vez abierto, puede reutilizarse durante 10 días consecutivos si se conserva a una temperatura entre 2 y 8 °C (Refrigeración). Transcurrido este tiempo deben desecharse los restos no utilizados.

Manténgase alejado del alcance de los niños.

#### **Efectos indeseables:**

En el estudio de fase I realizado se registraron 82 eventos adversos (22 eventos adversos diferentes en 45 sujetos [56,3%]). El 40% de manifestaciones fueron locales en torno al área de aplicación nasal y un 32% fueron eventos hematológicos. Del total de eventos adversos el 93% fue de intensidad leve, transitoria y el 91% resuelto sin requerimiento de medidas farmacológicas. El 7% de eventos persistentes al 10<sup>mo</sup> día se correspondieron con eventos hematológicos de intensidad leve. Pese a esas incidencias en pacientes individuales, todos los parámetros hematológicos evaluados se mantuvieron dentro de los límites normales en la comparación global pareada.

Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia fueron: rinorrea (13,4%), cefalea (12,2%), ardor nasal (12,2%), neutropenia (9,8%), leucopenia (8,5%), hipertensión arterial (8,5%), linfocitosis (7,3%). No se reportó ningún evento adverso grave.

En un estudio de vigilancia temprana que incluyó a 1,003 sujetos entre 18 y 81 años de edad, a los que se administró **NASALFERON** como profilaxis de la infección por SARS-CoV-2, con el objetivo de caracterizar la seguridad del producto, se registraron eventos adversos en 266 (26.5%) de los sujetos expuestos. De acuerdo con la frecuencia de presentación de los eventos, no ocurrieron eventos muy frecuentes ( $\geq 10\%$ ). Los eventos frecuentes ( $\geq 1\%$  y  $< 10\%$ ) fueron: cefalea (8.9 %), rinorrea (6.3 %), estornudos (4.0 %), prurito nasal (2.6 %), irritación faríngea (2.0 %), congestión nasal (1.8 %), astenia (1.8 %) y picor nasal (1.4 %). El resto de los eventos se clasificaron como infrecuentes ( $\geq 0.1\%$  y  $< 1\%$ ). La mayoría de estos eventos involucraron al sistema respiratorio superior y fueron locales. Según la severidad o intensidad, 97.5 % (385 eventos) se clasificaron como leves, 2.8 % (11 eventos) moderados y no hubo eventos severos ni graves. Los resultados de este estudio permitieron caracterizar la seguridad del interferón alfa 2b humano recombinante por vía nasal y demostrar que el producto es seguro, bien tolerado y puede ser una alternativa efectiva en la profilaxis de la COVID-19 en población vulnerable.

#### **Inmunogenicidad:**

Las preparaciones de interferón alfa 2b humano recombinante son inmunogénicas en una proporción variable de pacientes tratados. Los anticuerpos generados pueden neutralizar la actividad del interferón y, por tanto, impedir o revertir la respuesta al tratamiento. El perfil de inmunogenicidad es influenciado por la dosis, la frecuencia, la vía de administración y, fundamentalmente, por la duración del esquema terapéutico.

Los estudios realizados con el IFN alfa 2b humano recombinante utilizado como principio activo del **NASALFERON** han mostrado que es menos inmunogénico que las formulaciones similares comercializadas en el mercado farmacéutico internacional. Adicionalmente, es de esperar que la vía de administración y la corta duración del esquema terapéutico asociado con el uso de **NASALFERON** reduzcan la posibilidad de inducción de anticuerpos anti-IFN alfa de naturaleza neutralizante.

#### **Carcinogénesis:**

No hay evidencia, ni experimental ni de la literatura, que sugiera algún potencial carcinogénico. Por el contrario, se han encontrado efectos del interferón alfa 2b en el sentido opuesto, sobre la diferenciación en líneas celulares transformadas y en tumores en animales.

**Mutagénesis:**

Ninguna de las pruebas realizadas ha demostrado o sugerido que formulaciones de interferón alfa puedan ser mutagénicas. Estas incluyen la prueba de Ames con cepas diferentes y la prueba con linfocitos humanos en cultivos buscando daño cromosomal.

**Posología y modo de administración:**

Cada gota de **NASALFERON** equivale a 0.05 mL y contiene 0.5 MUI de interferón alfa 2b humano recombinante. La dosis recomendada de **NASALFERON** es de una gota en cada fosa nasal, dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas), que representan 2 MUI de interferón diarios. No se han evaluado dosis superiores de **NASALFERON**.

La duración máxima recomendada del tratamiento es 10 días consecutivos, que se denomina un ciclo. Para lograr el efecto farmacológico satisfactorio del medicamento es suficiente con un ciclo de tratamiento en el individuo.

Para la administración de **NASALFERON** siga las siguientes instrucciones:

1. Lávese bien las manos con agua y jabón.
2. Para abrir el frasco por primera vez, tómelo de manera vertical y gire la tapa a favor de las manecillas del reloj, hasta que descienda totalmente. Esto es suficiente para perforar el material del frasco y permitir que la gota pueda salir.
3. Coloque la tapa sobre una superficie plana, de manera que su interior no entre en contacto con la superficie. No toque el interior de la tapa. Esto ayudará a mantener limpio el interior de la tapa y evitará posibles contaminaciones.
4. Recline la cabeza hacia atrás y acerque el extremo del frasco a una de sus fosas nasales. No ponga en contacto el extremo del frasco con su fosa nasal para evitar posibles contaminaciones.
5. Deje caer, por gravedad, UNA gota del medicamento dentro de su fosa nasal, no se debe presionar el frasco.
6. Proceda de igual forma con la otra fosa nasal.
7. Mantenga la cabeza reclinada hacia atrás por algunos minutos.
8. Cierre nuevamente el frasco con la tapa y colóquelo bajo condiciones refrigeradas.

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

No se reportan interacciones con otros medicamentos

**Uso en embarazo y lactancia:**

Los estudios del interferón alfa 2b humano recombinante en modelos animales con ratas no han demostrado ningún efecto teratogénico o sobre la fertilidad. No existen estudios clínicos que hayan evaluado el efecto del **NASALFERON** en embarazadas y lactantes; por tanto, no se puede establecer su uso seguro durante el embarazo, y el médico debe hacer un análisis de riesgo-beneficio en cada caso antes de usarlo.

**Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:**

No se han descrito.

Se espera que la influencia de **NASALFERON** sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas sea mínima. No obstante, si luego de la aparición el individuo presenta mareos, confusión, somnolencia o fatiga, debe advertírsele que debe evitar conducir vehículos o utilizar máquinas.

**Sobredosis:** No se ha descrito.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L03AB.

Grupo farmacoterapéutico: L - Agentes anti neoplásicos e inmunoestimulantes, L03 - inmunoestimulantes, L03A - citokinas e inmunomoduladores, L03AB - Interferones

En un estudio fase I realizado se evaluó la actividad farmacodinámica que produce el medicamento en seis momentos diferentes durante 23 días consecutivos. Se determinaron los niveles de expresión de la proteína 2-5 oligoadenilatosintetasa 1 (OAS1) en muestras de raspado orofaríngeo y en sangre periférica en 40 sujetos seleccionados de manera aleatoria.

La administración de **NASALFERON** en la posología recomendada, activó el transcrito para OAS1 en el 97,5% de los sujetos estudiados. Aumentó la expresión de OAS1 en orofaringe (con mediana de 2-2,5 veces respecto al basal) desde las 24 hasta las 120 horas, sin diferencias entre los tiempos. Esta activación disminuyó en el día 16 en el 60% de los individuos y se mantuvo hasta el día 23 en el 37,5% de los sujetos.

**NASALFERON** activó la expresión de OAS1 en sangre periférica en el 50% de los sujetos a las 120 horas con una mediana de 1,2 respecto al nivel basal, la cual se mantuvo en el 27,5 % de los sujetos en el día 23. Dos sujetos solo mostraron activación de OAS1 en el día 23.

El comportamiento de la expresión del transcrito OAS1 se puede clasificar en tres grupos tipos por su cinética: a) aumenta en 24-120 horas, pero cesa esa activación a los 16 y 23 días; b) aumenta en 24-120 horas, cesa la activación el día 16 y se vuelve a detectar un aumento en el biomarcador el día 23; c) los niveles de OAS1 son superiores al basal durante todo el tiempo de estudio (24 horas al día 23).

Los resultados de este estudio permitieron demostrar la utilidad de la vía nasal para la administración del interferón alfa-2b humano recombinante y contribuyen al desarrollo clínico de una formulación nasal diseñada para uso profiláctico y terapéutico en infecciones respiratorias agudas.

### **Propiedades farmacocinéticas:**

Estudios en modelos animales con ratones han demostrado que el IFN alfa administrado por vía oral es retenido por el tejido proximal de la región linfoide, incluidas la cavidad nasal posterior y la zona posterior de la lengua. Al aplicar el IFN alfa en gotas nasales con la cabeza del individuo reclinada hacia atrás, las gotas parecen obedecer las fuerzas de la gravedad y la dirección de aclaramiento mucociliar, y por lo tanto, son transportados desde la parte anterior de la nariz hasta la nasofaringe.

En muestras de 12 individuos a lo que se les administró 0.5 millones de unidades internacionales de IFN alfa-2b en cada fosa nasal dos veces al día, durante tres días consecutivos se encontró que ocurre un pico máximo de concentración de interferón en sangre a los 30-45 minutos de la administración nasal. En 5/12 individuos (41.7%) se detectó un incremento significativo de interferón detectable en sangre a las 72 horas de recibir el medicamento. Se constató el aumento de la expresión génica de OAS1 en la mayoría de los individuos estudiados y en algunos de ellos se constató el aumento de los transcritos para TLR 3, 7 y 8. En las células de sangre periférica se evidenció un aumento significativo de OAS1, STAT1, STAT3 y de TLR3, 7 y 8. En las poblaciones de leucocitos periféricos se constataron cambios consistentes con una activación del sistema inmunitario.

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

Una vez concluido el ciclo de tratamiento con el medicamento, se debe eliminar el frasco vacío. En caso de observarse impurezas en la formulación desechar el producto antes de utilizarlo.

### **Condiciones de almacenamiento**

Almacenar de 2 a 8°C (Refrigeración). **NO CONGELAR.**

**Fecha de aprobación / revisión del texto: 2021-02-26.**