

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Roferon-A 3 MUI/1 ml solución inyectable

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Roferon-A se presenta en viales con solución inyectable lista para su uso. Cada vial contiene 3 millones de unidades internacionales de interferón alfa-2a\* por mililitro (3 MUI/1 ml).

\*Contiene sobredosis de volumen del 10 % y suplemento de fabricación.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Viales con solución inyectable.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Roferon-A está indicado para el tratamiento de:

- 1) Tricoleucemia.
- 2) Pacientes con sarcoma de Kaposi asintomático progresivo asociado a SIDA, con un recuento de células CD4 > 250/mm<sup>3</sup>. Los enfermos de SIDA con recuentos de células CD4 < 250/mm<sup>3</sup>, o aquellos con antecedentes de infecciones oportunistas o síntomas constitucionales, parece que no responden al tratamiento con Roferon-A, por tanto, no deberían ser tratados (ver sección 4.2 posología y forma de administración).
- 3) Fase crónica de la leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia positivo. Roferon-A no es un tratamiento alternativo en pacientes con leucemia mieloide crónica que presentan un HLA-idéntico relativo y para los que está previsto o es posible el trasplante alogénico de médula ósea inmediato. Se ignora aún si Roferon-A puede considerarse como tratamiento con potencial curativo en esta indicación.
- 4) Linfoma cutáneo de células T. El interferón alfa-2a (Roferon-A) puede ser activo en los pacientes con enfermedad progresiva y que no toleran o no responden a la terapia convencional.
- 5) Pacientes adultos con hepatitis B crónica histológicamente probada que presentan marcadores de replicación vírica; es decir, con positividad para el ADN del VHB o el antígeno HBe.
- 6) Pacientes adultos con hepatitis C crónica histológicamente probada con anticuerpos anti-VHC y niveles séricos elevados de alanina aminotransferasa (ALT), sin descompensación hepática. No hay evidencia de beneficio a largo plazo, en términos tanto clínicos como histológicos.
- 7) Linfoma No- Hodgkin Folicular
- 8) Carcinoma avanzado de células renales

**9) Pacientes con melanoma maligno, estadio II en la escala de AJCC (profundidad tumoral de Breslow > 1,5 mm, sin nódulos linfáticos afectados, ni diseminación cutánea), libres de enfermedad después de cirugía.**

## **4.2 Posología y forma de administración**

### **1. TRICOLEUCEMIA**

#### **Dosis inicial:**

Tres millones de UI/día en inyección subcutánea o intramuscular, durante 16-24 semanas. Si el paciente no tolera esta pauta, se reducirá la dosis diaria a 1,5 millones de UI y/o se cambiará a tres veces por semana.

#### **Dosis de mantenimiento:**

Tres millones de UI en inyección subcutánea o intramuscular, tres veces por semana. Si el paciente no tolera esta pauta, se reducirá la dosis a 1,5 millones de UI tres veces por semana.

#### **Duración del tratamiento:**

El tratamiento debe prolongarse aproximadamente seis meses antes de que el médico decida si debe continuarlo en los respondedores o suspenderlo en los no respondedores. Se ha administrado Roferon-A por espacio de hasta 20 meses consecutivos. Aún no se ha establecido la duración óptima del tratamiento de la tricoleucemia con Roferon-A.

#### **Nota:**

Se recomienda la administración subcutánea en los pacientes trombocitopénicos (recuento plaquetario inferior a  $50 \times 10^9/l$ ) o con riesgo de sufrir hemorragias.

La dosis mínima eficaz de Roferon-A en el tratamiento de la tricoleucemia no se ha establecido aún.

### **2. SARCOMA DE KAPOSÍ ASOCIADO AL SIDA**

Roferon-A está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de Kaposi progresivo asintomático asociado a SIDA y recuentos de células CD4  $> 250/mm^3$ . Los enfermos con SIDA y recuentos de CD4  $< 250/mm^3$  o aquellos con antecedentes de infección oportunista o síntomas constitucionales no parecen responder al tratamiento con Roferon-A, por tanto, no deben ser tratados. Todavía no se ha establecido la dosis óptima.

Roferon-A no debe utilizarse con inhibidores de la proteasa. A excepción de zidovudina, no se dispone de datos de seguridad sobre la combinación de Roferon-A con inhibidores de la transcriptasa inversa.

#### **Dosis inicial:**

Roferon-A se administrará en inyección subcutánea o intramuscular en dosis escalonada hasta 18 millones de UI/día por lo menos, a ser posible hasta 36 millones de UI/día, durante un total de diez o doce semanas, a pacientes mayores de 18 años. Se recomienda escalonar la dosis según el esquema siguiente:

Días 1-3 3 millones de UI/día

Días 4-6 9 millones de UI/día

Días 7-9 18 millones de UI/día; y si el paciente la tolera,

debe aumentarse hasta :

Días 10-84 36 millones de UI/día

#### **Dosis de mantenimiento:**

Dosis máxima de Roferon-A que tolere el paciente, pero sin sobrepasar 36 millones de UI, en inyección subcutánea o intramuscular , tres veces por semana.

Con 3 millones de UI/día de Roferon-A se ha obtenido una tasa de respuesta menor que con la dosis recomendada.

#### **Duración del tratamiento:**

Es preciso controlar la evolución de las lesiones para determinar la respuesta al tratamiento. La terapia debe proseguirse durante un mínimo de 10 semanas, preferentemente 12, antes de que el médico decida si debe continuarla en los respondedores o suspenderla en los no respondedores. En general, transcurren unos tres meses hasta las primeras manifestaciones de respuesta al tratamiento. Se ha administrado Roferon-A por espacio de hasta 20 meses consecutivos. Si el paciente responde al tratamiento, éste deberá proseguirse al menos hasta que no haya indicios de tumor. No se ha establecido todavía la duración óptima del tratamiento del sarcoma de Kaposi asociado al SIDA con Roferon-A.

#### **Nota:**

Tras la suspensión del tratamiento con Roferon-A reaparecen frecuentemente las lesiones del sarcoma de Kaposi.

### **3. LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA**

Roferon-A está indicado para el tratamiento de los pacientes en la fase crónica de la leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo. Roferon-A no es un tratamiento alternativo en pacientes con LMC que presentan un HLA- idéntico relativo y para los que está previsto o es posible el trasplante alogénico de médula ósea inmediato

Roferon-A permite obtener remisiones hematológicas en el 60 % de los pacientes con LMC en fase crónica, independientemente del tratamiento anterior. Dos tercios de estos pacientes presentan una respuesta hematológica completa, como máximo 18 meses después de iniciada la terapia.

A diferencia de la quimioterapia citotóxica, con el interferón alfa-2a se puede obtener una respuesta citogenética sostenida durante más de 40 meses. Se ignora aún si Roferon-A puede considerarse como tratamiento con potencial curativo en esta indicación.

#### **Dosis:**

Se recomienda administrar Roferon-A en inyección subcutánea o intramuscular , por espacio de ocho a 12 semanas, a pacientes de 18 ó más años. La pauta recomendada es la siguiente :

Días 1-3 3 millones de UI/día

Días 4-6 6 millones de UI/día

Días 7-84 9 millones de UI/día

**Duración del tratamiento:**

El tratamiento debe tener una duración mínima de ocho semanas, preferentemente doce, antes de que el médico decida si debe continuarlo en los pacientes respondedores o suspenderlo en los que no presenten variaciones de los parámetros hematológicos. A los respondedores se los debe tratar hasta obtener una respuesta hematológica completa o durante un máximo de 18 meses. En todos los pacientes con respuesta hematológica completa debe proseguirse el tratamiento con 9 millones de UI/día (dosis óptima) ó 9 millones de UI tres veces por semana (dosis mínima), a fin de obtener una respuesta citogenética en el más corto espacio de tiempo posible. La duración óptima del tratamiento de la leucemia mieloide crónica con Roferon-A no se ha determinado aún, pero sí se han observado respuestas citogenéticas a los dos años de iniciada la terapia.

No se han establecido aún la seguridad terapéutica, la eficacia y la dosis óptima de Roferon-A en los niños con LMC.

**4. LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T (LCCT)**

El interferón alfa-2a (Roferon-A) puede ser eficaz contra el linfoma cutáneo de células T en los pacientes con enfermedad progresiva que no toleran o no responden al tratamiento convencional.

La dosis óptima no ha sido establecida.

**Dosis inicial:**

Roferon-A debe administrarse en dosis escalonada hasta 18 millones de UI/día en inyección subcutánea o intramuscular , durante un total de 12 semanas, a pacientes de 18 ó más años. La pauta recomendada es la siguiente:

Días 1-3 3 millones de UI/día

Días 4-6 9 millones de UI/día

Días 7-84 18 millones de UI/día

**Dosis de mantenimiento:**

Dosis máxima que pueda tolerar el paciente, pero sin sobrepasar 18 millones de UI, en inyección subcutánea o intramuscular , tres veces por semana.

**Duración del tratamiento:**

El tratamiento debe tener una duración mínima de ocho semanas, preferentemente doce, antes de que el médico decida si debe continuarlo en los respondedores o suspenderlo en los no respondedores. A los pacientes respondedores se los debe tratar durante un mínimo de 12 meses, a fin de tener las máximas posibilidades de obtener una respuesta completa y mejorar la probabilidad de una respuesta prolongada. Se ha administrado Roferon-A por espacio de hasta 40 meses consecutivos. La duración óptima del tratamiento de los LCCT con Roferon-A no se ha determinado aún.

**Advertencia:**

En aproximadamente el 40 % de los pacientes con LCCT no se han observado respuestas tumorales objetivas. Por lo general, las respuestas parciales se producen en el plazo de 3 meses y las completas en el de 6 meses, pero ocasionalmente puede transcurrir más de un año hasta obtenerse la mejor respuesta.

**5. HEPATITIS B CRÓNICA**

Roferon-A está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis B crónica histológicamente probada que presentan marcadores de replicación vírica, es decir, con positividad para el ADN del VHB o el antígeno HBe.

**Posología recomendada**

Todavía no se ha establecido la pauta terapéutica óptima. Normalmente se utilizan dosis de 2,5 a 5,0 millones de UI/m<sup>2</sup> de superficie corporal en administración subcutánea tres veces por semana, durante cuatro a seis meses.

La dosis puede ajustarse con arreglo a cómo tolere el paciente la medicación. Si después de tres o cuatro meses de tratamiento no se aprecia ninguna mejoría, conviene considerar la suspensión del mismo.

**Niños:** Niños con hepatitis crónica B han recibido hasta 10 millones de UI/m<sup>2</sup> sin efectos secundarios importantes. Sin embargo, no se ha demostrado la eficacia del tratamiento.

**6. HEPATITIS C CRÓNICA**

Roferon-A está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica histológicamente probada, con anticuerpos anti-VHC, que presenten niveles séricos elevados de alanina aminotransferasa (ALT) sin descompensación hepática. No hay evidencia de beneficio a largo plazo, en términos tanto clínicos como histológicos.

En pacientes respondedores los niveles séricos de ALT se normalizarán y/o los niveles de HCV-RNA disminuirán significativamente.

**Dosis inicial:**

Roferon-A se administrará a una dosis de 3 a 6 millones de UI mediante inyección subcutánea o intramuscular, tres veces por semana, durante seis meses, como tratamiento de inducción, siempre que el paciente lo tolere. En pacientes que no responden después de tres o cuatro meses de tratamiento debe considerarse la suspensión del mismo.

**Dosis de mantenimiento:**

Los pacientes que muestren una normalización de los niveles séricos de ALT deben continuar con un tratamiento de mantenimiento a base de 3 millones de UI de Roferon-A, tres veces por semana, durante seis meses más, con objeto de consolidar la respuesta completa. No se ha determinado la duración óptima del tratamiento.

**Nota:**

La mayoría de los pacientes que recidivan tras un tratamiento adecuado, lo hacen en los 4 primeros meses después de suspendida la terapia.

## 7. LINFOMA NO-HODGKIN FOLICULAR

En pacientes con Linfoma No-Hodgkin folicular avanzado (alta carga tumoral), Roferon-A prolonga la supervivencia, libre de enfermedad y libre de progresión, cuando se usa como tratamiento adyuvante a regímenes quimioterápicos tipo CHOP. Sin embargo, no se ha podido establecer aun la eficacia del tratamiento adyuvante con interferón alfa-2a en lo que respecta a la supervivencia general a largo plazo de estos pacientes.

### Posología recomendada

Roferon-A se administrará concomitantemente con un régimen convencional de quimioterapia (como la combinación de ciclofosfamida, prednisona, vincristina y doxorubicina), siguiendo una pauta de 6 millones de U.I./m<sup>2</sup> por vía subcutánea o intramuscular, desde el día 22 al 26 de cada ciclo de 28 días.

## 8. CARCINOMA AVANZADO DE CÉLULAS RENALES

En pacientes con carcinoma avanzado de células renales el tratamiento con Roferon-A en combinación con vinblastina induce una respuesta global de aproximadamente 17-26%, retrasa la progresión de la enfermedad y prolonga la supervivencia global.

### Posología recomendada

Roferon-A deberá administrarse en inyección subcutánea o intramuscular en dosis de 3 millones de UI tres veces por semana durante una semana, 9 millones de UI tres veces por semana en la segunda semana y 18 millones de UI tres veces por semana en la tercera semana. De forma concomitante se administrará vinblastina por vía intravenosa siguiendo las indicaciones del fabricante, a dosis de 0,1 mg/kg una vez cada tres semanas.

Si la dosis de 18 millones de UI tres veces por semana no es bien tolerada, puede reducirse a 9 millones de UI, tres veces por semana.

La duración mínima del tratamiento es de tres meses, hasta un máximo de 12 ó hasta la progresión de la enfermedad. Los pacientes que alcancen una respuesta completa pueden interrumpir el tratamiento tres meses después establecida la respuesta.

## 9. MELANOMA MALIGNO RESECADO QUIRÚRGICAMENTE

**El tratamiento adyuvante con una dosis baja de Roferon-A prolonga el intervalo libre de enfermedad en pacientes sin afectación nodal ni metástasis a distancia tras la resección del melanoma (profundidad del tumor > 1,5 mm).**

### Posología recomendada:

**Roferon-A se administrará a una dosis de 3 millones de UI, tres veces por semana, por vía subcutánea o intramuscular, durante 18 meses, comenzando antes de que transcurran seis semanas a partir de la cirugía. Si se desarrolla intolerancia, la dosis se reducirá a 1,5 millones de UI tres veces por semana.**

### 4.3 Contraindicaciones

Roferon-A está contraindicado en los siguientes casos :

1) Hipersensibilidad conocida al interferón alfa-2a recombinante o a cualquier componente del preparado.

- 2) Pacientes con cardiopatía grave o historia de enfermedad cardíaca. Aunque no se ha demostrado ningún efecto cardiopático directo, es probable que algunas de las reacciones agudas transitorias que se asocian con la administración de Roferon-A (p. ej.: fiebre, escalofríos) puedan exacerbar una cardiopatía preexistente.
- 3) Insuficiencia renal, insuficiencia hepática o disfunción mieloide graves.
- 4) Convulsiones y/o trastornos funcionales del sistema nervioso central incontrolados (ver sección 4.4),
- 5) Hepatitis crónica con enfermedad hepática avanzada y descompensada o cirrosis hepática.
- 6) Hepatitis crónica en pacientes que están recibiendo tratamiento o han sido tratados recientemente con fármacos inmunosupresores,
- 7) Roferon-A solución inyectable contiene como excipiente alcohol bencílico el cual, en raras ocasiones, se ha asociado con toxicidad potencialmente fatal en neonatos, por lo que Roferon-A solución inyectable no debe utilizarse en el período neonatal.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Roferon-A debe administrarse bajo la vigilancia de un médico especializado en el tratamiento de la indicación correspondiente. La correcta aplicación del tratamiento y el control de las posibles complicaciones requieren instalaciones diagnósticas y terapéuticas adecuadas.

Debe informarse al paciente, no sólo sobre los beneficios de la medicación, sino también acerca de los probables efectos secundarios.

En caso de insuficiencia renal, insuficiencia hepática o disfunción mieloide leves o moderadas, es necesaria una estricta vigilancia de estas funciones.

En raras ocasiones se ha atribuido al interferon-alfa la exacerbación de enfermedad autoinmune subyacente en pacientes con hepatitis. Por ello, se recomienda precaución cuando se trate a pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmune. En caso de producirse un deterioro de la función hepática en estos pacientes se deberá considerar la determinación de anticuerpos autoinmunes. Si es necesario, se suspenderá el tratamiento.

Se recomienda realizar periódicamente un detallado examen neuropsiquiátrico de todos los pacientes. En muy raras ocasiones se ha observado un comportamiento suicida en pacientes tratados con Roferon-A. El tratamiento será interrumpido en pacientes que muestren este tipo de comportamiento.

Se tendrá sumo cuidado al administrar Roferon-A a pacientes con mielosupresión grave, ya que este fármaco inhibe la actividad de la médula ósea, provocando una reducción del número de leucocitos, especialmente granulocitos, del recuento plaquetario y, con menor frecuencia, de la concentración de hemoglobina, lo cual puede elevar el riesgo de hemorragia o infección. Es importante vigilar estrechamente estos efectos en los pacientes y realizar, a intervalos regulares, hemogramas completos antes y durante el tratamiento con Roferon-A.

En los pacientes trasplantados (p. ej.: trasplante de riñón o de médula ósea), la acción inmunoestimulante de los interferones puede reducir la eficacia de la inmunosupresión terapéutica.

La administración de interferones alfa se ha asociado en contadas ocasiones con exacerbación o aparición de psoriasis.

Esporádicamente se ha descrito disfunción o insuficiencia hepática grave tras el uso de interferones alfa.

De forma poco frecuente se ha observado hiperglucemia en pacientes tratados con Roferon-A. Se recomienda un control y seguimiento de glucosa en sangre en los pacientes sintomáticos. Puede ser necesario un ajuste del régimen antidiabético en aquellos pacientes con diabetes mellitus.

Se ha descrito la aparición de diversos autoanticuerpos durante el tratamiento con interferones alfa. Las manifestaciones clínicas de enfermedad autoinmune durante el tratamiento con interferón son más frecuentes en los pacientes con predisposición a los trastornos autoinmunitarios. Ocasionalmente, en pacientes tratados con Roferon-A se han observado fenómenos autoinmunes tales como vasculitis, artritis, anemia hemolítica, disfunción tiroidea y síndrome de lupus eritematoso. En pacientes con enfermedad autoinmune, subyacente o documentada, se recomienda la monitorización de los síntomas relacionados con este trastorno así como la determinación de autoanticuerpos y niveles de TSH.

No se recomienda utilizar Roferon-A en los niños, ya que no se han determinado su seguridad y eficacia en este grupo de población.

No se ha demostrado la eficacia en pacientes con hepatitis crónica B o C sometidos a hemodiálisis o que padecen hemofilia o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Dado que los interferones alfa alteran el metabolismo celular, existe la posibilidad de que Roferon-A modifique la actividad de otros fármacos. En un pequeño estudio se ha demostrado que Roferon-A afecta a sistemas enzimáticos microsómicos específicos, pero se ignora aún la importancia clínica de este hallazgo.

Los interferones alfa pueden influir sobre el proceso metabólico de la oxidación. Este hecho debe tenerse en cuenta antes de recetar un tratamiento concomitante con fármacos que se metabolizan por esta vía. No existe aún, sin embargo, información específica al respecto.

Roferon-A puede reducir el aclaramiento de teofilina.

Roferon-A puede afectar a las funciones del sistema nervioso central, por lo que es posible una interacción si se administran simultáneamente psicofármacos. Los interferones pueden potenciar los efectos neurotóxicos, hematotóxicos o cardiotóxicos de otros medicamentos administrados previa o simultáneamente.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

Los hombres y mujeres que reciban Roferon-A deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz. Durante el embarazo, Roferon-A sólo se administrará si el beneficio para la madre justifica el riesgo potencial para el feto. Aunque la experimentación animal no ha revelado indicios de que Roferon-A sea teratógeno, no puede excluirse daño fetal si se utiliza durante la gestación. Con dosis muy superiores a las clínicamente recomendadas, se ha observado un efecto abortivo en monas Rhesus que habían recibido el fármaco durante la primera mitad del embarazo.

Se ignora si el preparado pasa a la leche materna. Por tanto, la decisión sobre la conveniencia de interrumpir la lactancia o suspender la medicación habrá de tener en cuenta la importancia terapéutica del fármaco para la madre.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria**

Roferon-A puede afectar a los reflejos y dificultar así la ejecución de ciertos trabajos, como la conducción de vehículos y el manejo de maquinaria. Este efecto depende de la dosis, la pauta posológica y la sensibilidad individual del paciente.

#### **4.8 Reacciones adversas**

Los datos sobre reacciones adversas que se indican a continuación se basan en la información procedente del tratamiento de pacientes cancerosos con una amplia variedad de procesos malignos, a menudo refractarios a una terapia anterior y en fase avanzada de la enfermedad, así como de pacientes con hepatitis B crónica y pacientes con hepatitis C crónica. La mayoría de los pacientes cancerosos recibieron dosis significativamente superiores a las ahora recomendadas. Esto explica probablemente la mayor frecuencia y gravedad de reacciones adversas observadas en este grupo de pacientes en comparación con los pacientes con hepatitis B. En este último grupo, las reacciones adversas han sido transitorias por lo general; al cabo de 1 ó 2 semanas de finalizado el tratamiento se restablece la situación basal de los pacientes.

**Síntomas generales:** La mayoría de los pacientes experimentan síntomas de tipo gripal, como astenia, fiebre, escalofríos, anorexia, mialgias, cefalea, artralgias y sudoración. La administración simultánea de paracetamol permite normalmente aliviar o eliminar estos efectos secundarios agudos, que tienden a disminuir con el tiempo, tanto si se reduce la dosis como si se mantiene el mismo tratamiento. La continuación del tratamiento puede ocasionar letargia, debilidad y astenia.

**Tubo digestivo:** Unos dos tercios de los pacientes cancerosos se quejan de anorexia y aproximadamente la mitad, de náuseas. Con menor frecuencia se observan vómitos, alteraciones del gusto, sequedad de boca, pérdida de peso, diarrea y dolor abdominal leve o moderado. Rara vez aparecen estreñimiento, flatulencia, hipermotilidad o pirosis. Se han comunicado casos esporádicos de reactivación de una úlcera péptica y hemorragia digestiva sin amenaza vital.

**Alteraciones de la función hepática:** Se han descrito aumentos de ALT sobre todo, pero también de fosfatasa alcalina, LDH y bilirrubina, que no precisaron por lo general de un ajuste posológico. En raras ocasiones se han registrado casos de hepatitis. En los pacientes con hepatitis B, las alteraciones de las transaminasas generalmente eran indicativas de una mejoría de la situación clínica del paciente.

**Sistema nervioso central:** Mareos, vértigo, trastornos de la visión, disminución de las funciones intelectuales superiores, pérdida de memoria, depresión, somnolencia, confusión, alteraciones del comportamiento como ansiedad y nerviosismo y trastornos del sueño son reacciones poco frecuentes. En raras ocasiones se han presentado complicaciones como comportamiento suicida, somnolencia intensa, convulsiones, coma, reacciones adversas cerebrovasculares, impotencia transitoria y retinopatía isquémica.

**Sistema nervioso periférico:** Ocasionalmente se han descrito parestesias, entumecimiento, neuropatías, prurito y temblor.

**Sistemas cardiovascular y respiratorio:** Se han observado efectos secundarios en aproximadamente un quinto de los pacientes cancerosos, por lo general consistentes en episodios transitorios de hipotensión e hipertensión, edema, cianosis, arritmias, palpitaciones y dolor torácico. Más raramente, los pacientes han referido tos o disnea

leve. Se han descrito casos aislados de edema pulmonar, neumonía, insuficiencia cardíaca congestiva, parada cardiorrespiratoria e infarto de miocardio. En los pacientes con hepatitis B son muy infrecuentes las reacciones adversas de tipo cardiovascular.

**Piel, mucosas y anejos cutáneos:** En raras ocasiones se presentan exacerbación de un herpes labial, sarpullido, prurito, sequedad de piel y mucosas, rinorrea y epistaxis. En hasta una quinta parte de los pacientes se ha desarrollado una alopecia leve o moderada, pero reversible tras la suspensión del tratamiento. La alopecia puede persistir varias semanas tras finalizar el tratamiento.

**Aparato urinario:** Rara vez ha habido afectación de la función renal. Se han observado alteraciones electrolíticas, generalmente secundarias a anorexia o deshidratación, proteinuria y aumento del recuento celular en el sedimento. Muy rara vez se ha registrado en la sangre aumento de la urea, la creatinina o el ácido úrico. Se han descrito casos aislados de fallo renal agudo, principalmente en pacientes cancerosos con enfermedad renal y/o tratamiento simultáneo con medicación nefrotóxica como factores de riesgo asociados.

**Sistema hematopoyético:** Entre un tercio y más de la mitad de los pacientes han sufrido leucopenia transitoria, pero que en pocas ocasiones obligó a reducir la dosis. En pacientes no mielodeprimidos ha sido menos frecuente la trombocitopenia y raramente se ha producido un descenso de la hemoglobina y del valor hematocrito. En los pacientes con mielosupresión, la trombocitopenia y la disminución de hemoglobina han sido más frecuentes. Por lo general, las alteraciones hematológicas graves se normalizaron, hasta alcanzar los niveles previos al tratamiento, entre siete y diez días después de interrumpido el tratamiento con Roferon-A.

**Trastornos endocrinos:** En casi la mitad de los pacientes se ha detectado una hipocalcemia sin consecuencias. Raramente se ha detectado hiperglicemia en los pacientes tratados con Roferon-A.

Se han descrito reacciones localizadas en el sitio de la inyección.

**Anticuerpos anti-interferón:** Anticuerpos neutralizantes anti-proteínas pueden formarse en algunos sujetos tras administración homóloga. Por ello, en un cierto porcentaje de pacientes es probable detectar anticuerpos frente a todos los tipos de interferón, natural o recombinante. En algunas enfermedades (cáncer, lupus eritematoso disseminado, herpes zoster) pueden aparecer espontáneamente anticuerpos frente al interferón leucocitario humano en pacientes que no han recibido nunca interferón exógeno.

En ensayos clínicos realizados con Roferon-A liofilizado almacenado a 25 °C, se detectaron anticuerpos neutralizantes de Roferon-A en aproximadamente un quinto de los pacientes. En los pacientes con hepatitis C que desarrollan anticuerpos neutralizantes se observa una tendencia a la desaparición de la respuesta alcanzada durante el tratamiento, desaparición que es más precoz que en los enfermos sin anticuerpos. Hasta la fecha, no se ha observado ninguna otra secuela de la presencia de los anticuerpos contra Roferon-A. El significado clínico del desarrollo de anticuerpos no ha sido totalmente aclarado.

De los ensayos clínicos efectuados con Roferon-A liofilizado o Roferon-A solución inyectable almacenado a 4 °C, no existen aún datos sobre anticuerpos neutralizantes. En un modelo murino se ha observado que la inmunogenicidad relativa de Roferon-A liofilizado aumenta con el tiempo de almacenamiento a 25°C, pero no a 4°C, como se recomienda en la actualidad.

#### 4.9 Sobredosificación

No se han descrito casos de sobredosificación, pero la administración repetida de dosis elevadas de interferón puede producir letargia profunda, astenia, postración y coma. Es aconsejable hospitalizar a estos pacientes para mantenerlos en observación y aplicar las medidas de apoyo necesarias.

Los pacientes que experimentan reacciones graves con Roferon-A se recuperan normalmente a los pocos días de suspendido el tratamiento, con ayuda de las medidas de apoyo necesarias. En los ensayos clínicos se ha descrito coma en el 0,4% de los pacientes con cáncer.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas:

Clasificación farmacoterapéutica: Fármaco inmunoestimulante/Citokina

Código ATC L03AA04

Roferon-A, que ha demostrado poseer muchas propiedades de las llamadas preparaciones de interferón alfa humano natural, ejerce su acción antivírica induciendo en las células un estado de resistencia a las infecciones víricas y modulando la rama efectora del sistema inmunitario para neutralizar los virus o eliminar las células infectadas por ellos. Todavía se desconoce el mecanismo básico de la acción antitumoral de Roferon-A. No obstante, se han descrito diversas modificaciones en células tumorales humanas tratadas con Roferon-A: las células HT 29 muestran una reducción importante de ADN, de ARN y de la síntesis proteica. Se ha demostrado que Roferon-A ejerce una actividad antiproliferativa *in vitro* frente a diversos tumores humanos, y que inhibe el crecimiento de algunos heteroinjertos tumorales humanos en ratones *atímicos*. Se ha ensayado la sensibilidad a Roferon-A de un número limitado de líneas celulares tumorales humanas desarrolladas *in vivo* en ratones atímicos inmunodeprimidos. También se ha estudiado *in vivo* la actividad antiproliferativa de Roferon-A en el carcinoma mucoide de mama, el adenocarcinoma de ciego, y los carcinomas de colon y próstata. El grado de actividad antiproliferativa es variable.

A diferencia de otras proteínas humanas, muchos de los efectos del interferón alfa-2a quedan parcial o totalmente suprimidos cuando se ensaya en otras especies animales. Sin embargo, en monos Rhesus previamente tratados con interferón alfa-2a se ha comprobado una significativa actividad contra el virus de la vaccinia.

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las concentraciones séricas de interferón alfa-2a presentan amplias variaciones intraindividuales, tanto en voluntarios sanos como en pacientes con cáncer diseminado. La farmacocinética de Roferon-A en animales (mono, perro y ratón) es similar a la observada en el ser humano. En el hombre, la farmacocinética de Roferon-A es lineal con dosis de 3 a 198 millones de UI. Después de una infusión intravenosa de 36 millones de UI administrada a voluntarios sanos, se ha medido una semivida de eliminación del interferón alfa-2a de 3,7-8,5 horas (media: 5,1 horas), un volumen de distribución en nivel estable de 0,223-0,748 l/kg (media: 0,4 l/kg) y un aclaramiento total de 2,14-3,62 ml/min/kg (media: 2,79 ml/min/kg). Tras la administración intramuscular de 36 millones de UI, las concentraciones séricas máximas han oscilado entre 1.500 y 2.580 pg/ml (media: 2.020 pg/ml), con un tiempo medio hasta la concentración máxima (T<sub>máx</sub>) de 3,8 horas. Tras la administración subcutánea de 36 millones de UI, las concentraciones séricas máximas varían entre 1.250 y 2.320 pg/ml (media: 1.730 pg/ml), con un T<sub>máx</sub> medio de 7,3 horas.

La fracción aparente absorbida de la dosis tras la inyección intramuscular o subcutánea

es superior al 80 %.

La farmacocinética del interferón alfa-2a tras dosis única intramuscular en pacientes con cáncer diseminado y hepatitis B crónica es similar a la observada en voluntarios sanos. Con dosis únicas de hasta 198 millones de UI, los aumentos en las concentraciones séricas son proporcionales a las dosis. En tratamientos crónicos de hasta 28 días no se han comprobado variaciones en la distribución ni en la eliminación del interferón alfa-2a con ninguna de las pautas siguientes : 0,5-36 millones de UI dos veces al día, 1-54 millones de UI una vez al día y 1-136 millones de UI tres veces por semana. El catabolismo renal constituye la principal vía de eliminación de Roferon-A. La excreción biliar y el metabolismo hepático se consideran vías secundarias de eliminación.

En algunos pacientes con cáncer diseminado, la administración intramuscular de Roferon-A, una o varias veces al día por espacio de hasta 28 días, ha arrojado concentraciones plasmáticas máximas de dos a cuatro veces mayores que las registradas con dosis únicas. No obstante, las dosis múltiples no modifican los parámetros de distribución ni de eliminación en las diversas pautas posológicas estudiadas.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Dado que la acción del interferón humano es específica para la especie humana, los estudios toxicológicos con Roferon-A han sido limitados. Se ha estudiado la toxicidad aguda de Roferon-A por vía parenteral en ratones, ratas, conejos y hurones con dosis de hasta 30 millones de UI/kg por vía intravenosa y 500 millones de UI/kg por vía intramuscular. No se han registrado muertes relacionadas con Roferon-A en ninguna de las especies animales a las que se administró por una u otra vía. Con dosis muy superiores a las clínicamente recomendadas, no se han observado reacciones adversas importantes, excepto un efecto abortivo en monas Rhesus que habían recibido el preparado en la primera mitad de gestación, así como irregularidades transitorias de la menstruación, incluida la prolongación del período menstrual, en monas no preñadas. La relevancia de estos hallazgos no ha sido establecida en el ser humano.

No se han detectado experimentalmente efectos mutagénicos de Roferon-A.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Relación de excipientes**

Acetato amónico

Cloruro sódico

Alcohol bencílico

Polisorbato 80

Ácido acético

Hidróxido sódico

Agua para inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

No se han descrito.

**6.3 Periodo de validez**

Dos años (a 2-8 °C).

**6.4 Precauciones especiales de conservación**

Los viales deben almacenarse a 2-8 °C, protegidos de la luz. No se deben congelar.

La solución inyectable de 3 MUI/1 ml es para uso monodosis.

**6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Vial de 2 ml (vidrio borosilicato), tapón de caucho butílico laminado con FPE, cápsula de aluminio. Cada vial contiene 1 ml de solución inyectable.

Un equipo para inyección (1 jeringa 2 ml, 1 aguja para inyección i.m., 1 aguja para inyección s.c.) puede ser suministrada con el producto.

**6.6 Instrucciones de uso / manipulación**

Se recomienda el uso de jeringas de plástico para la administración de Roferon-A solución inyectable.

**7 TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN****8. NUMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN****9. FECHA DE APROBACIÓN/REVALIDACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN****10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO**