

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ROFERON-A 3 millones de unidades internacionales (UI) solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 3 millones de unidades internacionales de interferón alfa-2a* en 0,5 mililitros** (3 millones de UI/0,5 ml).

* fabricado a partir de *Escherichia coli* mediante tecnología de ADN recombinante

** Contiene sobredosis de volumen

Excipientes con efecto conocido: Alcohol bencílico (5 mg), cloruro de sodio (3,605 mg) y otros.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

La solución es transparente y de incolora a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Roferon-A está indicado para el tratamiento de:

- Tricoleucemia.
- Fase crónica de la leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo. Roferon-A no es un tratamiento alternativo en pacientes con LMC que cuenten con un familiar con un HLA- idéntico y que tengan previsto o en los que sea posible el trasplante alogénico de médula ósea en un futuro inmediato. Se ignora aún si Roferon-A puede considerarse como tratamiento con potencial curativo en esta indicación.
- 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.
- 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.
- Pacientes adultos con hepatitis C crónica histológicamente probada con anticuerpos anti-VHC o RNA del VHC y niveles séricos elevados de alanina aminotransferasa (ALT), sin descompensación hepática.

La eficacia de interferón alfa-2a en el tratamiento de la hepatitis C aumenta al combinarse con ribavirina. Roferon-A debe administrarse en monoterapia fundamentalmente en caso de intolerancia o contraindicación a la ribavirina.

- Linfoma No-Hodgkin Folicular.
- Carcinoma avanzado de células renales.
- Pacientes con melanoma maligno, estadio II de la escala 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

No todas las formulaciones galénicas disponibles de Roferon-A se pueden usar para todas las indicaciones mencionadas en la sección 4.1. Las jeringas precargadas sólo se deberían recetar cuando se requiera la dosis apropiada.

- TRICOLEUCEMIA

Dosis inicial:

Tres millones de UI/día en inyección subcutánea, 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, 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.

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

- 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 cuenten con un familiar con un HLA-idéntico y que tengan previsto o en los que sea posible el trasplante alogénico de médula ósea en un futuro 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, por espacio de 8 a 12 semanas, a pacientes de 18 o 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 LMC 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.

- 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, durante un total de 12 semanas, a pacientes de 18 o 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:

Roferon-A se debe administrar en inyección subcutánea, tres veces por semana a la dosis máxima que pueda tolerar el paciente, pero sin sobrepasar 18 millones de UI.

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.

- 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/m² de superficie corporal en administración subcutánea tres veces por semana, durante un periodo de 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/m² sin efectos secundarios importantes. Sin embargo, no se ha demostrado la eficacia del tratamiento.

- HEPATITIS C CRÓNICA

ROFERON-A EN COMBINACIÓN CON RIBAVIRINA

PACIENTES CON RECIDIVA

Roferon-A se administra en combinación con ribavirina en pacientes adultos con hepatitis C crónica que hayan respondido previamente a la monoterapia con interferón alfa pero que hayan recidivado tras la finalización del tratamiento.

Dosis:

Roferon-A: 4,5 millones de UI tres veces por semana mediante inyección subcutánea, durante un periodo de 6 meses.

Dosificación de Ribavirina:

Dosis de Ribavirina: de 1000 a 1200 mg/día en dos dosis divididas (una en la mañana con el desayuno y otra con la cena). Por favor, consulte la Ficha Técnica de ribavirina para más detalles sobre posología y forma de administración de ribavirina.

PACIENTES SIN TRATAMIENTO PREVIO (NAÏVE)

La eficacia de interferón alfa-2a en el tratamiento de la hepatitis C aumenta al combinarse con ribavirina. Roferon-A debe administrarse en monoterapia fundamentalmente en caso de intolerancia o contraindicación a la ribavirina.

Dosis:

Roferon-A: 3 a 4,5 millones de UI tres veces por semana mediante inyección subcutánea durante un periodo de al menos 6 meses. El tratamiento debe continuarse durante otros 6 meses adicionales en aquellos pacientes que presenten negatividad frente al RNA del VHC en el 6º mes, que estén infectados con el genotipo I y que tengan alta carga viral antes del tratamiento.

Dosificación de Ribavirina: ver más arriba

Se deben tener en cuenta otros factores pronóstico negativos (edad > 40 años, varón, fibrosis en puente) con objeto de ampliar el tratamiento a 12 meses.

Los pacientes que no alcancen respuesta virológica tras 6 meses de tratamiento (RNA-VHC por debajo del límite de detección) generalmente no presentarán respuesta virológica sostenida (RNA-VHC por debajo del límite de detección a los 6 meses de suspender el tratamiento).

ROFERON-A EN MONOTERAPIA

La monoterapia con Roferon-A debe ser fundamentalmente administrada en caso de intolerancia o contraindicación a la ribavirina

Dosis inicial:

Roferon-A se administrará a una dosis de 3 a 6 millones de UI mediante inyección subcutánea, 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 supresión del mismo.

Dosis de mantenimiento:

Los pacientes que muestren una normalización de los niveles séricos de ALT y/o RNA del VHC indetectable deben continuar con un tratamiento de mantenimiento a base de 3 millones de UI de Roferon-A, tres veces por semana, durante seis meses adicionales o más, con objeto de consolidar la respuesta completa. No se ha determinado la duración óptima del tratamiento pero se recomienda el tratamiento al menos durante 12 meses.

Nota:

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

- 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 aún 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 UI/m² por vía subcutánea, desde el día 22 al 26 de cada ciclo de 28 días.

- CARCINOMA AVANZADO DE CÉLULAS RENALES

COMBINACIÓN CON VINBLASTINA

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 en dosis de 3 millones de UI tres veces por semana durante la primera semana, 9 millones de UI tres veces por semana en la segunda semana y

18 millones de UI tres veces por semana de la tercera semana en adelante. 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 o hasta la progresión de la enfermedad. Los pacientes que alcancen una respuesta completa pueden interrumpir el tratamiento tres meses después de establecida la respuesta.

COMBINACIÓN CON BEVACIZUMAB (AVASTIN)

Posología recomendada:

9 millones de UI en inyección subcutánea tres veces a la semana hasta progresión de la enfermedad o hasta 12 meses.

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de la terapia de Roferon-A tras 12 meses.

El tratamiento con Roferon-A puede iniciarse con una dosis más baja (3 ó 6 millones de UI), no obstante la dosis recomendada de 9 millones de UI debe alcanzarse en las 2 primeras semanas de tratamiento.

Si la dosis de 9 millones de UI de Roferon-A tres veces por semana no es tolerada, se puede reducir la posología a un mínimo de 3 millones de UI tres veces por semana.

Las inyecciones de Roferon-A se administran tras la perfusión completa de Avastin. Para más información sobre el uso combinado con Avastin, debe consultarse la ficha técnica de Avastin.

- MELANOMA MALIGNO RESECADO QUIRÚRGICAMENTE

El tratamiento adyuvante con una dosis baja de Roferon-A prolonga el intervalo libre de enfermedad en pacientes sin afectación ganglionar 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, 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:

- Hipersensibilidad conocida al interferón alfa-2a recombinante o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- Pacientes con cardiopatía grave o historia de enfermedad cardíaca. Aunque no se ha demostrado ningún efecto cardiotóxico directo, es probable que algunas de las reacciones agudas transitorias que se asocian con la administración de Roferon-A como por ejemplo, fiebre o escalofríos puedan exacerbar una cardiopatía preexistente,

- Insuficiencia renal, insuficiencia hepática o disfunción mieloide graves,
- Convulsiones y/o trastornos funcionales del sistema nervioso central no controlados (ver sección 4.4),
- Hepatitis crónica con enfermedad hepática avanzada y descompensada o cirrosis hepática,
- Hepatitis crónica en pacientes que están recibiendo tratamiento o han sido tratados recientemente con fármacos inmunosupresores,
- Roferon-A solución inyectable no se debe administrar a niños prematuros ni recién nacidos porque contiene alcohol bencílico. Puede provocar reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en niños menores de 3 años de edad (ver sección 4.4).

Terapia en combinación con ribavirina: Lea también la Ficha Técnica de ribavirina si el interferón alfa-2a va a administrarse en combinación en pacientes con hepatitis C crónica.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial del producto administrado debe registrarse claramente (o declararse) en el historial del paciente.

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.

Hipersensibilidad: si hay alguna reacción de hipersensibilidad durante el tratamiento con Roferon-A o en terapia de combinación con ribavirina el tratamiento debe ser discontinuado y una terapia médica apropiada debe ser instituida inmediatamente. Por rash transitorio no es necesario interrumpir el tratamiento.

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. Al igual que con otros interferones alfa, se han notificado casos de rechazos de trasplante en pacientes en tratamiento con Roferon-A.

Fiebre/Infecciones: dado que la fiebre puede asociarse con el síndrome pseudo-gripal observado habitualmente durante el tratamiento con interferón, se deben excluir otras causas de fiebre persistente, en particular infecciones de tipo grave (bacterianas, víricas, fúngicas) especialmente en pacientes con neutropenia. Se han notificado infecciones graves (bacterianas, víricas, fúngicas) durante el tratamiento con interferones alfa incluyendo Roferon-A. Se debe iniciar inmediatamente un tratamiento anti-infeccioso adecuado y se debe considerar la interrupción del tratamiento.

Alteraciones psiquiátricas: Los pacientes tratados con interferones, incluido Roferon-A, pueden desarrollar reacciones adversas psiquiátricas graves. Tanto en pacientes con enfermedad psiquiátrica

previa como sin ella, puede aparecer depresión, ideas suicidas, intento de suicidio y suicidio. El médico debe examinar periódicamente a todos los pacientes tratados con Roferon-A para detectar indicios de depresión. Asimismo, antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a los pacientes sobre la posibilidad de desarrollar una depresión, y sobre la necesidad de que comuniquen cualquier signo o síntoma de depresión inmediatamente. En tales casos, se debe considerar la intervención psiquiátrica y/o la interrupción del tratamiento.

Pacientes con uso/abuso de sustancias: Los pacientes infectados por el VHC que presentan un trastorno coincidente con el uso de sustancias (alcohol, cannabis, etc) tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos psiquiátricos o de exacerbación de los ya existentes, cuando son tratados con interferón alfa. Si el tratamiento con interferón alfa se considera necesario en estos pacientes, la presencia de trastornos psiquiátricos concomitantes y el potencial de uso de otras sustancias, deben ser cuidadosamente evaluados y adecuadamente manejados antes de iniciar el tratamiento. Si es necesario, se debe considerar un enfoque interdisciplinario, incluyendo a un profesional médico especializado en el cuidado de la salud mental o a un especialista en adicciones, para evaluar, tratar y hacer un seguimiento del paciente. Los pacientes deben estar estrechamente monitorizados durante el tratamiento e incluso después de la interrupción del mismo. Se recomienda la intervención temprana para la reaparición o el desarrollo de trastornos psiquiátricos y para el uso de sustancias.

Alteraciones oculares: Al igual que con otros interferones, después del tratamiento con Roferon-A se han comunicado retinopatías, incluyendo hemorragias retinales, manchas algodonosas en la retina, papiledema, trombosis arterial o venosa de la retina, neuropatía óptica, que pueden resultar en pérdida de la visión. Cualquier paciente que comunique una disminución o pérdida de visión debería ser sometido a un examen ocular. En pacientes con diabetes mellitus o hipertensión se recomienda un examen oftalmológico antes de iniciar el tratamiento con Roferon-A en monoterapia o en combinación con ribavirina, debido a que estos efectos oculares pueden aparecer en conjunción con otros estadios de otras enfermedades. Roferon-A en monoterapia o en combinación con ribavirina deberá interrumpirse en pacientes que desarrollen nuevas alteraciones oculares o empeoren las ya existentes.

Trastornos endocrinos: 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 que desarrollan síntomas de hiperglucemia. Puede ser necesario un ajuste del régimen antidiabético en aquellos pacientes con diabetes mellitus.

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

Función hepática: En raras ocasiones se ha atribuido al interferón-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.

Depresión de la médula ósea: 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.

Trastornos autoinmunes: 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 autoinmunes. 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 ha 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.

Este producto contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 0,5 ml, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Roferon-A solución inyectable no se debe administrar a niños prematuros ni recién nacidos porque contiene alcohol bencílico. Puede provocar reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en niños menores de 3 años de edad (ver sección 4.3).

Terapia en combinación con ribavirina: Lea también la Ficha Técnica de ribavirina si el interferón alfa-2a va a administrarse en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

Los pacientes coinfectados con VIH y que están en tratamiento con tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) pueden presentar un aumento de riesgo de desarrollar acidosis láctica. Por ello se deberá tener precaución cuando se añada Roferon-A y ribavirina al tratamiento con TARGA (ver Ficha Técnica de ribavirina).

Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada y en tratamiento con TARGA también pueden presentar un aumento de riesgo de descompensación hepática y muerte. En este subgrupo de pacientes, el tratamiento adicional con interferón alfa sólo o en combinación con ribavirina puede aumentar este riesgo.

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 prescribir 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.

Terapia en combinación con ribavirina: Lea también la Ficha Técnica de ribavirina si el interferón alfa-2a va a administrarse en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

Los resultados de un estudio clínico controlado en pacientes con cáncer renal no demostraron efectos significativos de bevacizumab (Avastin) en la farmacocinética del interferón alfa-2a (Roferon-A).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Los pacientes de ambos sexos que reciban Roferon-A deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz. No existe información suficiente sobre el uso de Roferon-A en mujeres embarazadas.

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 (ver sección 5.3).

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. Durante el embarazo, Roferon-A sólo se administrará si el beneficio para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

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.

Uso con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica

Se han observado efectos teratogénicos y/o embriocidas en todas las especies animales expuestas a ribavirina. El tratamiento con ribavirina está contraindicado en mujeres embarazadas. Se guardará un cuidado extremo para evitar el embarazo en mujeres o en las parejas de varones que reciban Roferon-A en combinación con ribavirina. Tanto las mujeres en edad de procrear como sus parejas deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes a la finalización del tratamiento. Los pacientes de ambos sexos deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante los 7 meses siguientes a la finalización del tratamiento. Por favor, consulte la Ficha Técnica de ribavirina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No obstante, dependiendo de la dosis, la pauta posológica y la sensibilidad individual del paciente, Roferon-A puede afectar a la velocidad de los reflejos y dificultar así la ejecución de ciertos trabajos, como la conducción de vehículos, el manejo de maquinaria, etc.

4.8. Reacciones adversas

Terapia en combinación con ribavirina: Lea también la Ficha Técnica de ribavirina si el interferón alfa-2a va a administrarse en combinación en pacientes con hepatitis C crónica.

Los datos sobre reacciones adversas que se indican a continuación se basan en la información procedente del tratamiento de pacientes oncológicos 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 y C crónica.

Aproximadamente dos tercios de los pacientes oncológicos experimentaron anorexia y la mitad tuvieron náuseas. Se han observado alteraciones cardiovasculares y pulmonares en aproximadamente una quinta parte de los pacientes oncológicos, consistentes en episodios transitorios de hipotensión, hipertensión, edema, cianosis, arritmias, palpitaciones y dolor torácico. La mayoría de los pacientes oncológicos 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. En los pacientes con hepatitis B son poco frecuentes las reacciones adversas de tipo cardiovascular. En los pacientes con hepatitis B el cambio de las transaminasas generalmente fue indicativo de una mejoría de la situación clínica del paciente.

La mayoría de los pacientes experimentaron síntomas de tipo gripal como astenia, fiebre, escalofríos, anorexia, mialgias, cefaleas, artralgias y sudoración. La administración simultánea de paracetamol permite normalmente aliviar o eliminar estos efectos secundarios agudos que tienden a disminuir con la terapia continuada o modificando la dosis. La continuación del tratamiento puede ocasionar letargia, astenia y debilidad.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

| Sistema Corporal | Muy frecuentes (≥ 1/10) | Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) | Poco frecuentes (≥ 1/100 a ≤ 1/100) | Raras (≥ 1/ 10.000 a ≤ 1/1.000) | Muy raras (≤ 1/10.000) | Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|--|--|-------------------------------|--|--|---|---|
| Infecciones e infestaciones | | | | -Neumonía -Herpes simplex ¹ | | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático ² | - Leucopenia | -Trombocitopenia - Anemia | | -Agranulocitosis -Anemia hemolítica | Púrpura trombocitopénica idiopática | Neutropenia |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | | - Trastorno autoinmune - Reacciones de hipersensibilidad aguda ³ | Sarcoidosis | - Rechazos de trasplante† |
| Trastornos endocrinos | | | | -Hipotiroidismo -Hipertiroidismo -Disfunción tiroidea | | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | - Anorexia - Náuseas - Hipocalcemia asintomática | | -Deshidratación -Descompensación electrolítica | -Diabetes mellitus -Hiperglucemia | -Hipertigliceridemia -Hiperlipidemia | |
| Trastornos psiquiátricos | | | -Depresión -Ansiedad -Cambios de humor -Estado de | - Suicidio - Intentos de suicidio - Ideas de suicidio | | |

| Sistema Corporal | Muy frecuentes ($\geq 1/10$) | Frecuentes ($\geq 1/100$ a < 1/10) | Poco frecuentes ($\geq 1/100$ a $\leq 1/100$) | Raras ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$) | Muy raras ($\leq 1/10.000$) | Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|---|--|--|--|---|---|---|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> - confusión - Comportamiento anormal - Nerviosismo - Pérdida de memoria - Alteraciones del sueño | <ul style="list-style-type: none"> - Manía | | |
| Trastornos del sistema nervioso | <ul style="list-style-type: none"> - Cefaleas | <ul style="list-style-type: none"> - Disgeusia | <ul style="list-style-type: none"> - Neuropatía - Mareos - Hipoestesia - Parestesia - Temblores - Somnolencia | <ul style="list-style-type: none"> - Coma - Accidente cerebrovascular - Convulsiones - Disfunción eréctiltransitoria | <ul style="list-style-type: none"> - Encefalopatía | |
| Trastornos oculares | | | <ul style="list-style-type: none"> - Alteraciones visuales - Conjuntivitis | <ul style="list-style-type: none"> - Retinopatía isquémica | <ul style="list-style-type: none"> - Trombosis arterialde la retina - Neuropatía óptica - Hemorragia retinal - Trombosis venosa de la retina - Exudado retiniano - Retinopatía - Papiloedema | |
| Trastornos del oído y del laberinto | | | <ul style="list-style-type: none"> - Vértigo | | | Deficiencia auditiva |
| Trastornos cardiacos | | <ul style="list-style-type: none"> - Arritmias⁴ - Palpitaciones - Cianosis | | <ul style="list-style-type: none"> - Parada cardiorrespiratoria - Infarto de miocardio - Insuficiencia cardíaca congestiva - Edema pulmonar | | |
| Trastornos vasculares | | | <ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión - Hipotensión | <ul style="list-style-type: none"> - Vasculitis | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | <ul style="list-style-type: none"> - Disnea - Tos | | <ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión arterial pulmonar* |
| Trastornos gastrointestinales | <ul style="list-style-type: none"> - Diarrea | <ul style="list-style-type: none"> - Vómitos - Dolor abdominal - Náuseas | | <ul style="list-style-type: none"> - Pancreatitis - Hipermotilidad intestinal - Estreñimiento | <ul style="list-style-type: none"> - Reactivación de la úlcera péptica - Hemorragia gastrointestinal | <ul style="list-style-type: none"> - Colitis isquémica - Colitis ulcerosa |

| Sistema Corporal | Muy frecuentes (≥ 1/10) | Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) | Poco frecuentes (≥ 1/100 a ≤ 1/100) | Raras (≥ 1/ 10.000 a ≤ 1/1.000) | Muy raras (≤ 1/10.000) | Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|--|--|----------------------------------|---|---|--|--|
| | | - Sequedad de boca | | - Dispepsia - Flatulencia | (sin amenaza para la vida) | |
| Trastornos hepatobiliares | | | | - Insuficiencia hepática - Hepatitis - Disfunción hepática | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | - Alopecia ⁵ - Aumento de sudación | | - Psoriasis ⁶ - Prurito | - Rash - Sequedad de piel - Epistaxis - Sequedad de mucosas - Rinorrea | | Despigmentación cutánea |
| Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo | - Mialgia - Artralgia | | | - Lupus eritematoso sistémico - Artritis | | |
| Trastornos renales y urinarios | | | - Proteinuria - Aumento del recuento celular en orina | - Fallo renal agudo ⁷ - Insuficiencia renal | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | - Síntoma de tipo gripal - Disminución del apetito - Fiebre - Temblores - Fatiga | - Dolor torácico - Edema | | | - Necrosis en el lugar de la inyección - Reacción en el lugar de la inyección | |
| Exploraciones complementarias | | - Pérdida de peso | - Aumento de la ALT - Aumento de transaminasas - Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre | - Aumento de la creatinina en sangre - Aumento de la urea en sangre - Aumento de la bilirrubina en sangre - Aumento del ácido úrico en sangre - Aumento de la LDH en sangre | | |

¹(incluyendo exacerbación del herpes labial)

²en 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.

³(p.e. urticaria, angioedema, broncoespasmo y anafilaxis)

⁴incluyendo bloqueo auriculoventricular

⁵(reversible después de interrumpir el tratamiento; el aumento de la pérdida de pelo puede continuar varias semanas tras la finalización del tratamiento)

⁶exacerbación o estimulación de psoriasis

⁷(principalmente en pacientes cancerosos con alteración renal)

†Identificados en la experiencia postcomercialización

*Ficha técnica de los productos que contienen interferón, ver debajo de Hipertensión arterial pulmonar.

En raras ocasiones se ha asociado pancitopenia y muy raramente se ha comunicado anemia aplásica, con el uso de interferones alfa incluido Roferon-A, solo o en combinación con ribavirina.

En algunos pacientes pueden formarse anticuerpos neutralizantes anti-proteínas. En algunas enfermedades (cáncer, lupus eritematoso diseminado, herpes zoster) pueden aparecer espontáneamente anticuerpos frente al interferón leucocitario humano en pacientes que no han recibido nunca interferón exógeno. El significado clínico del desarrollo de anticuerpos no ha sido totalmente aclarado.

En ensayos clínicos realizados con Roferon-A liofilizado almacenado a 25°C, se detectaron anticuerpos neutralizantes de Roferon-A en aproximadamente una quinta parte 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 el desarrollo de 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.

Hipertensión arterial pulmonar

Se han notificado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con medicamentos que contienen interferón alfa, especialmente en pacientes con factores de riesgo para HAP (como hipertensión portal, infección por el VIH o cirrosis). Los episodios se notificaron en distintos momentos, incluso varios meses después de comenzar el tratamiento con interferón alfa.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis, 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

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, interferones, Código ATC: L03AB04

Roferon-A, que ha demostrado poseer muchas de las 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. La sensibilidad a Roferon-A de un número limitado de líneas celulares tumorales humanas desarrolladas *in vivo* se ha ensayado en ratones atímicos inmunodeprimidos. Asimismo, se ha estudiado la actividad antiproliferativa de Roferon-A *in vivo* en el carcinoma mucoide de mama, en el adenocarcinoma de ciego, y en 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 actividad significativa contra el virus de la vaccinia.

Eficacia clínica y seguridad

Tricoleucemia

Se ha demostrado la eficacia terapéutica de Roferon-A en el tratamiento de la tricoleucemia en un amplio ensayo con 218 pacientes, de los cuales 174 fueron evaluables para demostrar eficacia tras 16-24 semanas de terapia. Se determinó respuesta en el 88% de los pacientes (33% respuestas completas, 55% respuestas parciales).

Leucemia Mieloide Crónica (LMC)

La eficacia de Roferon-A se ha evaluado en 226 pacientes con LMC en fase crónica comparándose con 109 pacientes que recibieron quimioterapia (hidroxiurea o busulfan). Ambos grupos tenían características

favorables al diagnóstico (menos de 10% de blastos en sangre) y el tratamiento con interferón se inició dentro de los 6 meses siguientes al diagnóstico. En el tratamiento de pacientes con LMC en fase crónica, se obtuvo la misma proporción de pacientes con respuesta hematológica (85-90%) que la conseguida con el tratamiento con regímenes estándar de quimioterápicos. Además, se obtuvo un 8% de respuesta citogenética completa y 38% de respuesta citogenéticas parciales en pacientes tratados con Roferon-A versus un 9% de respuesta citogenética parcial con quimioterapia. El tiempo hasta progresión desde la fase crónica de leucemia hasta fase acelerada o blástica fue superior en el grupo con Roferon-A (69 meses) que en el grupo con quimioterapia convencional (46 meses) ($p < 0,001$), así como la mediana de supervivencia global (72,8 meses versus 54,5 meses, $p=0,002$).

Linfoma Cutáneo de Células T (LCCT)

Se ha evaluado la eficacia de Roferon-A en 169 pacientes con LCCT, la mayoría de los cuales (78%) eran resistentes, o habían recaído, a la terapia estándar. Entre los 85 pacientes evaluables, la respuesta global al tratamiento fue del 58% (20% de respuestas completas, 38% respuestas parciales). Los pacientes en todos los estadios de la enfermedad respondieron a la terapia. La duración media de la respuesta completa desde el comienzo del tratamiento fue de 22 meses, manteniéndose en remisión el 94% de las respuestas completas a los 9 meses.

Hepatitis B Crónica

Se ha evaluado la eficacia de Roferon-A en el tratamiento de hepatitis crónica B en ensayos que incluyeron alrededor de 900 pacientes. En el estudio pivotal controlado se aleatorizó 238 pacientes en cuatro grupos: pacientes que recibieron 2,5 millones de UI/m², 5,0 millones de UI/m², 10 millones de UI/m² de Roferon-A tres veces por semana o sin tratamiento. La duración del tratamiento fue 12-24 semanas dependiendo de la respuesta, es decir, aclaramiento sérico del antígeno E de la hepatitis B (HbeAg) y ADN del VHB. Se realizó un seguimiento de los pacientes hasta 12 meses tras finalizar el tratamiento. Hubo una diferencia estadísticamente significativa en la respuesta sostenida (aclaramiento del antígeno E de la hepatitis B (HbeAg) y del ADN viral de la hepatitis B (ADN del VHB) entre los pacientes tratados y no tratados (37% versus 13%). Las diferencias de respuesta entre los distintos grupos de dosis no fue estadísticamente significativa (33%, 34% y 43% para los grupos tratados con 2,5, 5,0 y 10 millones de UI/m²). Las respuestas serológicas y virológicas estuvieron asociadas a una marcada mejora histológica del hígado tras 12 meses de seguimiento sin tratamiento.

Hepatitis C Crónica

Se ha evaluado la eficacia de Roferon-A en el tratamiento de la hepatitis C crónica en 1701 pacientes, con 130 sin tratamiento o controles tratados con placebo. A las dosis recomendadas, Roferon-A induce respuesta bioquímica completa hasta en un 85% de los pacientes con índices de respuesta mantenida entre el 11 al 44% por al menos 6 meses tras el tratamiento, las cuales dependieron de las características de la enfermedad antes del tratamiento, de la dosis de IFN y la duración del tratamiento. La respuesta bioquímica a Roferon-A se asoció con una mejora significativa de la enfermedad hepática según se demostró mediante la evaluación de biopsias hepáticas pre- y post-tratamiento. En aquellos pacientes que tuvieron respuesta sostenida a los 3-6 meses de terapia, se observó que dicha respuesta se mantuvo hasta 4 años.

La eficacia terapéutica de interferón alfa-2a en monoterapia y en combinación con ribavirina se ha comparado en un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego en pacientes *naïve* (previamente no tratados) y en pacientes con recidiva de hepatitis C crónica virológica, bioquímica e histológicamente

documentada. Se ha demostrado respuesta bioquímica y virológica sostenida así como una mejoría histológica a los 6 meses tras finalizar el tratamiento.

En pacientes con recidiva, se observó un incremento estadísticamente significativo de 10 veces (del 4% al 43%; $p < 0,01$) en la respuesta virológica y bioquímica. El perfil favorable de la terapia en combinación se mantuvo asimismo cuando se estratificó la respuesta según el genotipo del VHC o la carga viral basal. Aunque el porcentaje de pacientes con genotipo-1 del VHC que alcanzaron respuesta sostenida fue menor que en la población general (aprox. 30% versus 0% en el brazo con monoterapia) el beneficio relativo de la combinación de ribavirina con interferón alfa-2a es particularmente relevante en este grupo de pacientes. Además de esto, la mejoría histológica favorece la terapia en combinación.

En un pequeño estudio realizado en pacientes previamente no tratados (naïve) se obtuvieron resultados favorables que apoyan el empleo de interferón alfa-2a (3 millones de UI tres veces por semana) con ribavirina.

Para más información sobre propiedades farmacodinámicas, consulte por favor la Ficha Técnica de ribavirina.

Linfoma No-Hodgkin folicular

Se ha evaluado la eficacia de Roferon-A en combinación con quimioterapia citotóxica (régimen tipo CHOP con ciclofosfamida, vincristina, prednisona y doxorubicina) en 122 pacientes con linfoma no-Hodgkin de bajo o intermedio grado de agresividad y se comparó con 127 controles los cuales recibieron el mismo régimen de quimioterapia. Los dos regímenes produjeron respuestas objetivas comparables, pero el régimen que incluyó Roferon-A tuvo un efecto superior en la prolongación del tiempo hasta fallo al tratamiento ($p < 0,001$) y sobre la duración de la respuesta completa ($p < 0,003$).

Carcinoma de Células Renales

Combinación con vinblastina

La eficacia de Roferon-A, administrado en combinación con vinblastina, se comparó con vinblastina sola. La combinación de Roferon-A más vinblastina es superior a vinblastina sola en el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales localmente avanzado o metastático. La mediana de supervivencia fue de 67,8 semanas en los 79 pacientes a los que se les administró Roferon-A más vinblastina y de 37,8 semanas en los 81 pacientes tratados con vinblastina ($p=0,0049$). Las respuestas globales fueron del 16,5% en pacientes tratados con Roferon-A más vinblastina y del 2,5% en los pacientes tratados con vinblastina sola ($p=0,0025$).

Combinación con bevacizumab (Avastin)

El estudio pivotal de fase III que compara bevacizumab en combinación con interferón alfa-2a (N=327) frente a placebo más interferón alfa-2a (N=322) como tratamiento de primera línea en pacientes nefrectomizados con carcinoma de células renales avanzado y/o metastático.

Tabla 1: Resultados de eficacia para el estudio BO17705

| Parámetro (mediana) | Placebo + IFN N = 322 | Bv + IFN N = 327 | Hazard Ratio ^a | Valor p |
|-----------------------------------|--------------------------|---------------------|---------------------------|----------------|
| Supervivencia global | 21.3 meses | 23.3 meses | 0.91 (0.76 – 1.10) | $p = 0.3360^b$ |
| Supervivencia libre de progresión | 5.4 meses | 10.2 meses | 0.63 (0.52 – 0.75) | $p < 0.0001^b$ |

| | | | | |
|---|-------|-------|-----|-----------------------|
| Tasa de respuesta global^γ | 12.8% | 31.4% | N/A | $p < 0.0001^{\delta}$ |
|---|-------|-------|-----|-----------------------|

α – se ha determinado con un IC (Intervalo de Confianza) del 95%.

β - El p-valor fue obtenido mediante el Test Log-Rank (Test de Rangos Logarítmico)

γ - Las poblaciones de referencia son las que incluyen a aquellos pacientes con enfermedad medible en el momento basal [Población ITT: N = 289 / 306]

δ - El p-valor fue obtenido mediante el Test χ^2

Melanoma Maligno reseccionado quirúrgicamente

La eficacia de Roferon-A en pacientes con melanoma cutáneo primario de más de 1,5 mm de ancho sin metástasis ganglionares clínicamente detectables se evaluó en un amplio estudio aleatorizado que incluyó 253 pacientes tratados con Roferon-A a una dosis de 3 millones de UI tres veces por semana durante 18 meses, comparándose con 246 controles sin tratamiento. Tras una mediana de seguimiento de 4,4 años, se demostró un aumento significativo del intervalo libre de recidiva ($p=0,035$) pero sin diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global ($p=0,059$) en los pacientes tratados con Roferon-A comparados con los controles. El efecto general del tratamiento fue una reducción del 25% del riesgo de recidiva.

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 entre dosis de 3 a 198 millones de UI. Tras una perfusión intravenosa de 36 millones de UI administrada a voluntarios sanos, la semivida de eliminación del interferón alfa-2a fue de 3,7-8,5 horas (media: 5,1 horas), el volumen de distribución en equilibrio fue de 0,223-0,748 l/kg (media: 0,4 l/kg) y el aclaramiento total fue 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 oscilaron entre 1.500 y 2.580 pg/ml (media: 2.020 pg/ml), con un tiempo medio hasta la concentración máxima ($T_{máx}$) de 3,8 horas. Tras la administración subcutánea de 36 millones de UI, las concentraciones séricas máximas variaron entre 1.250 y 2.320 pg/ml (media: 1.730 pg/ml), con un $T_{máx}$ 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. Dosis únicas de hasta 198 millones de UI, produjeron un aumento en las concentraciones séricas proporcional 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 Roferon-A se elimina principalmente por vía renal. 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, produjo concentraciones plasmáticas máximas de dos a cuatro

veces mayores que las registradas con dosis únicas. No obstante, la administración repetida no modifica los parámetros de distribución ni de eliminación en las diversas pautas posológicas estudiadas.

Para más información sobre propiedades farmacocinéticas, consulte por favor la Ficha Técnica de ribavirina.

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. La toxicidad aguda de Roferon-A por vía parenteral se ha estudiado 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 la 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.

Para más información sobre datos preclínicos sobre seguridad, consulte por favor la Ficha Técnica de ribavirina.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Acetato de amonio
Cloruro de sodio
Alcohol bencílico
Polisorbato 80
Ácido acético glacial
Hidróxido de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Las jeringas precargadas deben conservarse en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

6.5. Naturaleza y contenido del envase

0,5 ml de solución en una jeringa precargada (vidrio tipo I) con un pistón de émbolo (de caucho butilado), una cápsula de cánula (caucho butilado), vástago del émbolo (de plástico), aguja (acero inoxidable).
Tamaños de envase: 1, 5, 6, 12 y 30, y envases múltiples que contienen 12 (2 envases de 6) y 30 (5 envases de 6).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Únicamente para uso monodosis.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Farma, S.A.
C/ Ribera del Loira, 50
28042, Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

62.999

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Abril 2000
Fecha de la última revalidación: 28 de Agosto de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2018