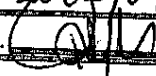


## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

# Roferon®-A

Interferón alfa-2a

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL SUBDEPTO REGISTRO UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
16 JUN 2009	
Nº Ref.	7794/08
Nº Registro	B-2002/09
Firma Profesional.	

### 1. DESCRIPCIÓN

#### 1.1 Grupo farmacoterapéutico

Agente antivírico y antineoplásico

#### 1.2 Forma farmacéutica

Roferon-A se presenta en solución inyectable lista para el uso.

#### 1.3 Vía de administración

Inyección subcutánea

#### 1.4 Composición cualitativa y cuantitativa

*Principio activo:* Interferón alfa-2a.

Cada jeringa precargada (para una sola dosis, en inyección subcutánea [s.c.]) contiene 3, ~~4,5, 6 ó 9~~ 18 MUI de interferón alfa-2a en 0,5 ml. ~~Cada cartucho contiene 18 MUI de interferón alfa-2a en 0,6 ml y se utiliza con el inyector Roferon® Pen para inyección s.c.~~

### 2. DATOS CLÍNICOS

#### 2.1 Indicaciones terapéuticas

~~Roferon-A está indicado para el tratamiento de:~~

~~*Neoplasias de los sistemas linfático y hematopoyético:* Tricoleucemia, mieloma múltiple, linfoma cutáneo de células T, leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia (Ph-positiva), trombocitosis asociada a enfermedades mieloproliferativas.~~

~~En pacientes con un linfoma no hodgkiniano de bajo grado, Roferon-A está indicado como adyuvante de la quimioterapia (con o sin radioterapia).~~

~~*Neoplasias sólidas:* Sarcoma de Kaposi asociado al sida en pacientes sin antecedentes de infecciones oportunistas, carcinoma renal avanzado, melanoma maligno metastásico, melanoma maligno reseado quirúrgicamente sin metástasis linfáticas o a distancia.~~

~~*Enfermedades víricas:* Pacientes con hepatitis B crónica demostrada (por ejemplo, mediante biopsia hepática) que presenten altas concentraciones de ALT y marcadores de~~

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

~~replicación vírica, es decir, en los que se haya detectado positividad para el ADN del VHB, la ADN polimerasa o el antígeno HBe sin descompensación hepática (clase A de Child); pacientes con hepatitis C crónica demostrada (por ejemplo: mediante biopsia hepática) que presenten positividad para anticuerpos anti-VHC y altas concentraciones séricas de ALT sin descompensación hepática (clase A de Child); condilomas acuminados.~~

~~En pacientes con hepatitis C crónica, el mejor modo de utilizar Roferon-A es en asociación con ribavirina. Esta biterapia está indicada en pacientes no tratados anteriormente, así como en los que, habiendo respondido con anterioridad a interferones alfa, hayan recaído tras la suspensión del tratamiento.~~

**Indicado para el tratamiento de:**

- **Tricoleucemia**
- **Mieloma múltiple**
- **Linfoma cutáneo de células T. Roferon-A puede ser activo en pacientes con una enfermedad progresiva y quienes son refractarios no aptos para la terapia convencional.**
- **Fase crónica de la leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia positivo.**
- **Trombocitosis asociada a enfermedades mieloproliferativas.**
- **Linfoma no hodgkiniano de bajo grado, como adyuvante de la quimioterapia.**
- **Pacientes con SIDA con sarcoma de Kaposi progresivo, asintomático, con un conteo de CD4 mayor a 250/mm<sup>3</sup>.- Carcinoma renal avanzado.**
- **Pacientes con melanoma maligno metastásico estadio II (según AJCC), quienes se encuentren libres de la enfermedad luego de la cirugía.**
- **Pacientes con hepatitis B crónica demostrada (por ejemplo: mediante biopsia hepática) que presenten altas concentraciones de ALT y marcadores de replicación vírica, es decir, en los que se haya detectado positividad para el ADN del VHB, la ADN-polimerasa o el antígeno HBe sin descompensación hepática (clase A de Child).**
- **Pacientes con hepatitis C crónica demostrada (por ejemplo: mediante biopsia hepática) que presenten positividad para anticuerpos anti-VHC y altas concentraciones séricas de ALT sin descompensación hepática (clase A de Child).**
- **En pacientes con hepatitis C crónica, el mejor modo de utilizar Roferon-A es en asociación con ribavirina. Esta biterapia está indicada en pacientes no tratados anteriormente, así como en los que, habiendo respondido con anterioridad a interferones alfa, hayan recaído tras la suspensión del tratamiento.**
- **Condilomas acuminados.**

## 2.2 Posología y forma de administración

Roferon-A debe administrarse en inyección s.c. Si se administra Roferon-A junto con ribavirina, véase la información para el prescriptor de Copegus.

### 2.2.1 Pautas posológicas especiales

#### *Tricoleucemia*

*Dosis inicial:* 3 MUI al día, durante 16-24 semanas. Si el paciente no tolera esta pauta, se reducirá la dosis diaria a 1,5 MUI y/o se cambiará a tres veces por semana.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

*Dosis de mantenimiento:* 3 MUI tres veces por semana. Si el paciente no tolera esta pauta, se reducirá la dosis a 1,5 MUI tres veces por semana.

*Duración del tratamiento:* Después de aproximadamente 6 meses de tratamiento, el médico decidirá si éste debe mantenerse en los respondedores o suspenderse en los no respondedores. Se ha administrado Roferon-A hasta 20 meses consecutivos. **La duración óptima del tratamiento no se ha establecido.**

#### *Mieloma múltiple*

*Dosis inicial:* 3 MUI tres veces por semana.

*Dosis de mantenimiento:* De acuerdo con la tolerabilidad en cada paciente, podrá incrementarse la dosis semanalmente hasta la máxima tolerada (9-18 MUI), administrada tres veces por semana.

*Duración del tratamiento:* Esta pauta de administración podrá mantenerse indefinidamente, a menos que haya una rápida progresión de la enfermedad o se desarrolle grave intolerancia.

#### *Linfoma cutáneo de células T (LCCT)*

Roferon-A puede ser activo en los pacientes con LCCT progresivo que no respondan al tratamiento convencional o no lo toleren.

*Dosis inicial:* **Debe administrarse en dosis escalonada hasta 3-18 MUI** al día, durante un total de 12 semanas, en pacientes de 18 o más años. La pauta recomendada es la siguiente:

Días 1-3: 3 MUI/día

Días 4-6: 9 MUI/día

Días 7-84: 18 MUI/día

*Dosis de mantenimiento:* La dosis máxima tolerable por el paciente, pero sin sobrepasar 18 MUI tres veces por semana.

*Duración del tratamiento:* Después de un mínimo de 8 o, preferiblemente, 12 semanas de tratamiento, el médico decidirá si éste debe mantenerse en los respondedores o suspenderse en los no respondedores. Para tener las máximas posibilidades de una respuesta completa y prolongada, los pacientes respondedores deben ser tratados durante un mínimo de 12 meses. Se ha administrado Roferon-A hasta 40 meses consecutivos. Por lo general, respuestas parciales se observan dentro de un plazo de 3 meses, y respuestas completas, de 6 meses; ocasionalmente, sin embargo, pueden transcurrir más de 12 meses hasta una respuesta óptima.

#### *Leucemia mieloide crónica (LMC)*

~~A diferencia de la quimioterapia citotóxica, con el interferón alfa 2a se puede obtener una respuesta citogenética sostenida durante más de 40 meses.~~

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

**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 cuentan con un familiar con 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. De 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 potencial curativo en esta indicación.**

**Dosis:**

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

<b><u>Días 1-3</u></b>	<b><u>3 MUI/día</u></b>
<b><u>Días 4-6</u></b>	<b><u>6 MUI/día</u></b>
<b><u>Días 7-84</u></b>	<b><u>9 MUI/día</u></b>

**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 o durante un máximo de 18 meses. En todos los pacientes con respuesta hematológica completa debe proseguirse el tratamiento con 9 MUI/día (dosis óptima) ó 9 MUI 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 si 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.**

*Trombocitosis:* En los pacientes con LMC que desarrollan trombocitosis, Roferon-A reduce en pocos días el número de plaquetas, junto con las complicaciones trombohemorrágicas asociadas, y no tiene potencial leucemógeno.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

*Dosis recomendada:* 3-9 MUI al día en dosis crecientes, durante 8-12 semanas, en pacientes de 18 o más años. La pauta recomendada es la siguiente:

Días 1-3: 3 MUI/día

Días 4-6: 6 MUI/día

Días 7-84: 9 MUI/día

*Duración del tratamiento:* Después de un mínimo de 8 o, preferiblemente, 12 semanas de tratamiento, el médico decidirá si éste debe mantenerse en los respondedores o suspenderse en los que no presenten variaciones de los parámetros hematológicos. En la LMC, el tratamiento de los pacientes respondedores debe mantenerse hasta obtener una respuesta hematológica completa o hasta un máximo de 18 meses. En todos los pacientes con una respuesta hematológica completa debe proseguirse el tratamiento con 9 MUI al día (dosis óptima) o 9 MUI tres veces por semana (dosis mínima), a fin de obtener una respuesta citogenética en el más corto espacio de tiempo posible. Se han observado respuestas citogenéticas a los 2 años de empezado el tratamiento.

*Trombocitosis en enfermedades mieloproliferativas distintas a la LMC*

La pauta recomendada es la siguiente:

Días 1-3: 3 MUI/día

Días 4-30: 6 MUI/día

*Duración del tratamiento:* Una dosis de 1-3 MUI al día, dos o tres veces por semana, se tolera bien y suele bastar para mantener el recuento plaquetario dentro de los límites normales. Sin embargo, la dosis debe ajustarse individualmente al nivel más alto que tolere el paciente.

*Linfomas no hodgkinianos de bajo grado*

*Dosis recomendada:* Roferon-A debe administrarse como tratamiento de mantenimiento tras la quimioterapia convencional (con o sin radioterapia), en una dosis de 3 MUI tres veces por semana, durante un mínimo de 12 meses. Se comenzará la administración de Roferon-A tan pronto como el paciente se haya recuperado de los efectos de la quimioterapia, generalmente después de 4-6 semanas.

También se puede administrar Roferon-A concomitantemente con un régimen quimioterápico convencional (como la combinación de ciclofosfamida, prednisona, vincristina y doxorubicina), en una pauta de 6 MUI/m<sup>2</sup> entre los días 22 y 26 de cada ciclo de 28 días. En el tratamiento concomitante se puede comenzar la administración de Roferon-A junto con la quimioterapia.

*Sarcoma de Kaposi asociado al sida*

*Dosis inicial:* 3 MUI al día en progresión escalonada hasta 18 MUI al día como mínimo y, si es posible, 36 MUI al día, durante un total de 10-12 semanas, en pacientes de 18 o más años. La pauta recomendada es la siguiente:

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

Días 1-3: 3 MUI/día

Días 4-6: 9 MUI/día

Días 7-9: 18 MUI/día; si el paciente la tolera, debe aumentarse hasta:

Días 10-84: 36 MUI/día

*Dosis de mantenimiento:* La dosis máxima tolerable por el paciente, pero sin sobrepasar 36 MUI tres veces por semana.

*Duración del tratamiento:* Es preciso controlar la evolución de las lesiones para determinar la respuesta al tratamiento. El tratamiento debe tener una duración mínima de 10 o, preferiblemente, 12 semanas antes de que el médico decida si debe continuarlo en los respondedores o suspenderlo en los no respondedores. En general, transcurren unos 3 meses hasta las primeras manifestaciones de respuesta al tratamiento. Se ha administrado Roferon-A hasta 20 meses consecutivos. Si el paciente responde al tratamiento, éste deberá proseguirse al menos hasta que no existan indicios de tumor. **No se ha establecido todavía la duración óptima del tratamiento del Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA con Roferon-A.**

#### **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 en dosis de 3 MUI tres veces por semana durante la primera semana, 9 MUI tres veces por semana en la segunda semana y 18 MUI 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 MUI tres veces por semana no es bien tolerada, puede reducirse a 9 MUI, tres veces por semana.**

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

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

#### **Carcinoma renal avanzado**

~~Las tasas de respuesta más altas se han registrado en pacientes con enfermedad recurrente o metastásica utilizando Roferon-A en una dosis alta (36 MUI al día) en monoterapia o en una dosis moderada (18 MUI tres veces por semana) combinado con vinblastina (en~~

~~comparación con una dosis moderada de Roferon-A en monoterapia, tres veces por semana). Los pacientes tratados con una dosis baja de Roferon-A (2 MUI/m<sup>3</sup> al día) no han respondido al tratamiento. En comparación con el régimen monoterápico, la combinación de Roferon-A y vinblastina sólo causa aumentos pequeños en la frecuencia de granulocitopenia y leucocitopenia leve o moderada. La duración de la respuesta y la de la supervivencia son similares con Roferon-A en monoterapia y en combinación con vinblastina.~~

~~a) Roferon-A en monoterapia~~

~~Dosis inicial: 3 MUI al día en progresión escalonada hasta 18 MUI al día como mínimo y, si es posible, 36 MUI al día, durante un total de 8-12 semanas. La pauta recomendada es la siguiente:~~

~~Días 1-3: 3 MUI/día~~

~~Días 4-6: 9 MUI/día~~

~~Días 7-9: 18 MUI/día; si el paciente la tolera, debe aumentarse hasta:~~

~~Días 10-84: 36 MUI/día~~

~~Dosis de mantenimiento: La dosis máxima tolerable por el paciente, pero sin sobrepasar 36 MUI tres veces por semana.~~

~~Duración del tratamiento: El tratamiento debe tener una duración mínima de 8 o, preferiblemente, 12 semanas antes de que el médico decida si debe continuarlo en los respondedores o suspenderlo en los no respondedores. Se ha administrado Roferon-A hasta 16 meses consecutivos.~~

~~b) Roferon-A con vinblastina~~

~~Dosis recomendada: 3 MUI tres veces por semana durante la primera semana; 9 MUI tres veces por semana durante la segunda semana y 18 MUI tres veces por semana después. La administración concomitante de vinblastina se realizará por vía intravenosa, según las instrucciones del fabricante, en una dosis de 0,1 mg/kg cada 3 semanas.~~

~~Si el paciente no tolera 18 MUI de Roferon-A tres veces por semana, puede reducirse la dosis a 9 MUI tres veces por semana.~~

~~El tratamiento debe mantenerse como mínimo durante 3 meses, hasta un máximo de 12 meses o hasta el desarrollo de enfermedad progresiva. En los pacientes con una respuesta completa, puede suspenderse el tratamiento al cabo de 3 meses de obtenida la respuesta.~~

*Melanoma maligno reseado quirúrgicamente*

El tratamiento adyuvante con una dosis baja de Roferon-A alarga el periodo libre de enfermedad en los pacientes sin metástasis linfáticas o a distancia tras la resección quirúrgica del melanoma (diámetro de la masa tumoral > 1,5 mm).

*Dosis recomendada:* Roferon-A debe administrarse en una dosis de 3 MUI tres veces por semana, durante 18 meses; el tratamiento ha de iniciarse durante las 6 semanas siguientes

a la intervención quirúrgica. **Si se desarrolla intolerancia, la dosis se reducirá a 1,5 MUI tres veces por semana.**

*Melanoma maligno metastásico*

*Dosis recomendada:* 18 MUI tres veces por semana, o la dosis máxima tolerada por el paciente, durante un mínimo de 12 semanas.

Conviene administrar el tratamiento durante un mínimo de 12 semanas antes de que el médico decida si éste debe continuarse en los respondedores o suspenderse en los no respondedores. Se ha administrado Roferon-A hasta 24 meses consecutivos.

*Hepatitis B crónica activa*

*Dosis recomendada:* La dosis habitual es de ~~4,5-9 MUI~~ **2,5 a 5,0 MUI/m<sup>2</sup>** tres veces por semana, durante 4-6 meses. Esta pauta puede ajustarse individualmente en función de la tolerabilidad. Si después de 3-4 meses de tratamiento no se aprecia ninguna mejoría, conviene considerar la suspensión del tratamiento.

Niños de 2 o más años: ~~La dosis de 7,5 MUI/m<sup>2</sup> ha demostrado ser segura y eficaz en niños con hepatitis B crónica.~~ **Han recibido hasta 10 MUI/m<sup>2</sup> sin efectos secundarios importantes. Sin embargo, no se ha demostrado la eficacia del tratamiento.**

*Hepatitis C crónica*

La eficacia de Roferon-A en el tratamiento de la hepatitis C aumenta cuando se combina con ribavirina. Roferon-A debe administrarse en monoterapia principalmente en caso de intolerancia a la ribavirina o cuando ésta se halle contraindicada.

*Roferon-A en asociación con ribavirina*

*Dosis recomendada:*

*Pacientes no pretratados:* Roferon-A debe administrarse en una dosis de 3 a 4,5 MUI tres veces por semana, durante 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 1 y que tengan alta carga viral antes del tratamiento.**

*Pacientes con recidiva:* Roferon-A debe administrarse en una dosis de 4,5 MUI tres veces por semana, durante 6 meses.

Los datos de los estudios clínicos con interferón alfa-2a y ribavirina corresponden a 6 meses de tratamiento. Ahora bien, el tratamiento estándar de la hepatitis C crónica tiene actualmente una duración de 6 a 12 meses, en función de las características basales del paciente (por ejemplo: el genotipo).

Acerca de la dosis recomendada de ribavirina, véase la información para el prescriptor de Copegus.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**



### *Roferon-A en monoterapia*

**Dosis recomendada inicial:** 3-6 MUI tres veces por semana, durante 6-12 meses, **como tratamiento de inducción, siempre que el paciente lo tolere.**

En los pacientes cuyas concentraciones séricas de ALT no se hayan normalizado al cabo de tres **o cuatro** meses, debe considerarse la suspensión del tratamiento.

### **Dosis de mantenimiento:**

**Los pacientes que muestren una normalización de los niveles séricos de ALT y/o RNA de VHC indetectable deben continuar con un tratamiento de mantenimiento a base de 3 MIU de Roferon-A, tres veces por semana, durante 6 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 primeros 4 meses después de suspendida la terapia.**

~~Los pacientes que hayan tolerado y respondido parcial o completamente al tratamiento con Roferon-A, pueden volver a ser tratados con dosis iguales o mayores si experimentan una recidiva tras la retirada del producto.~~

### *Condilomas acuminados*

1-3 MUI tres veces por semana, durante 1-2 meses.

## **2.3 Contraindicaciones**

Roferon-A está contraindicado en:

- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al interferón alfa-2a recombinante.
- Pacientes con cardiopatía grave o antecedentes de enfermedad cardíaca. Aunque no se ha demostrado ningún efecto cardiotóxico directo, es probable que algunas de las reacciones agudas autolimitantes asociadas frecuentemente con la administración de Roferon-A (por ejemplo: fiebre, escalofríos) puedan agudizar una cardiopatía preexistente.
- Insuficiencia renal, insuficiencia hepática o disfunción mieloide graves.
- Convulsiones o trastornos funcionales del sistema nervioso central.
- Hepatitis crónica con enfermedad hepática avanzada y descompensada **o cirrosis hepática**
- Hepatitis crónica en pacientes que estén recibiendo tratamiento o hayan sido tratados recientemente con inmunodepresores (~~salvo los casos de tratamiento breve con corticosteroides~~).

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

- LMC cuando exista un pariente con identidad HLA y esté previsto un alotrasplante de médula ósea en breve.
- Neonatos, niños de hasta 3 años y prematuros. La solución inyectable de Roferon-A contiene alcohol bencílico, **no usar en neonatos**. Se han descrito casos de déficit neuropsiquiátrico permanente e insuficiencia multiorgánica en relación con el alcohol bencílico.

La asociación de ribavirina y Roferon-A no debe administrarse a mujeres embarazadas. Consúltese también la información sobre la ribavirina aprobada para el prescriptor.

## 2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

### 2.4.1 Advertencias y precauciones especiales de empleo generales

Roferon-A debe administrarse bajo la supervisión 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.

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

**Función hepática:** Se recomienda especial precaución cuando se administre interferón alfa-2a a pacientes con hepatitis crónica que tengan antecedentes de enfermedad autoinmunitaria. Por consiguiente, si se detectan anomalías funcionales del hígado durante el tratamiento con Roferon-A, se debe vigilar estrechamente al paciente y, si es necesario, suspender la administración. En raras ocasiones se ha asociado la administración de interferones alfa con disfunción o insuficiencia hepática graves.

**Depresión medular:** Se procederá con sumo cuidado cuando se administre Roferon-A a pacientes con mielodepresión grave, ya que los interferones alfa inhiben la actividad de la médula ósea, provocando una reducción de la cifra de leucocitos (especialmente granulocitos) y plaquetas y, con menor frecuencia, de la concentración de hemoglobina. Esto puede aumentar el riesgo de infección o hemorragia. Es importante vigilar estrechamente estos efectos y realizar hemogramas completos antes y a intervalos regulares durante el tratamiento con Roferon-A.

**Infecciones:** Aunque la fiebre puede asociarse al síndrome de tipo gripal frecuentemente notificado durante el tratamiento con interferón, es preciso descartar también otras causas de fiebre persistente, sobre todo en los pacientes con neutrocitopenia. Se han notificado infecciones graves (bacterianas, víricas, fúngicas) durante el tratamiento con interferones alfa, Roferon-A inclusive. Se instaurará inmediatamente un tratamiento antiinfeccioso adecuado y se considerará la conveniencia de suspender la administración.

**Efectos psiquiátricos:** Los pacientes tratados con interferón, Roferon-A inclusive, pueden sufrir reacciones adversas de tipo psiquiátrico graves. Pueden producirse depresión, ideas suicidas y suicidio en pacientes con o sin antecedentes de enfermedad psiquiátrica. Roferon-A debe utilizarse con precaución en los pacientes con antecedentes de depresión; los médicos deben vigilar la aparición de indicios de depresión en todos los

pacientes en tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento con Roferon-A, los médicos deben informar a los pacientes sobre el riesgo de depresión y la necesidad de que notifiquen inmediatamente cualquier signo o síntoma depresivo. Dado el caso, debe considerarse la conveniencia de intervenir psiquiátricamente y/o suspender el tratamiento.

**Efectos oftalmológicos:** Como con otros interferones, tras la administración de interferón alfa-2a se han descrito hemorragia retiniana, exudados retinianos, papiledema, trombosis de la arteria o la vena retiniana y neuropatía óptica potencialmente causantes de pérdida de la visión. Debe solicitarse una exploración oftalmológica para todo paciente que refiera disminución o pérdida de la visión. Dado que estos trastornos oculares pueden ir asociados a otras enfermedades, se recomienda efectuar un examen oftalmológico en los diabéticos y los hipertensos antes de iniciar el tratamiento con Roferon-A, solo o en asociación con ribavirina. Si se presenta un nuevo trastorno oftalmológico o empeora uno ya existente, se suspenderá la administración de Roferon-A o Roferon-A/ribavirina.

**Hipersensibilidad:** Durante el tratamiento con interferones alfa, incluido el interferón alfa-2a, rara vez se han observado reacciones alérgicas graves (por ejemplo: urticaria, angioedema, broncoconstricción o anafilaxis). Si se presenta una reacción tal durante el tratamiento con Roferon-A o Roferon-A/ribavirina, se suspenderá su administración y se adoptarán inmediatamente las medidas terapéuticas adecuadas. Los exantemas transitorios no requieren la interrupción del tratamiento.

**Efectos endocrinos:** En los pacientes tratados con Roferon-A rara vez se ha descrito hiperglucemia. En pacientes sintomáticos debe determinarse la glucemia y realizar el seguimiento correspondiente. Es posible que los pacientes diabéticos precisen un ajuste de su tratamiento antidiabético.

**Efectos autoinmunitarios:** Durante el tratamiento con interferones alfa, se ha descrito el desarrollo de diversos tipos de autoanticuerpos. Las manifestaciones clínicas de enfermedad autoinmunitaria durante el tratamiento con interferón son más frecuentes en los pacientes con predisposición a los trastornos autoinmunitarios. **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.**

La administración de interferones alfa raramente se ha asociado con la reagudización o la aparición de psoriasis.

En los pacientes sometidos a un trasplante (por ejemplo: de riñón o médula ósea), la acción inmunoestimulante del interferón puede reducir la eficacia del tratamiento inmunodepresor.

**No se recomienda utilizar Roferón-A en niños, ya que no se ha determinado la seguridad y eficacia en esta 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 virus de la inmunodeficiencia humana.**

**Los pacientes coinfectados por VIH y que están en 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 Roferón-A y ribavirina al tratamiento con TARGA (ver información de ribavirina)**

**Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada y el 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.**

#### **2.4.2 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Según la dosis, la pauta de administración y la sensibilidad individual del paciente, 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.

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

Los interferones alfa pueden influir en el metabolismo oxidativo disminuyendo la actividad enzimática del sistema citocromo P450 en los microsomas hepáticos, lo que ha de tenerse en cuenta a la hora de prescribir un tratamiento concomitante con fármacos que se metabolizan por esta vía. Se ha descrito un descenso del aclaramiento de la teofilina tras la administración concomitante de interferones alfa.

El interferón puede potenciar los efectos neurotóxicos, hematotóxicos o cardiotoxicos de otros fármacos administrados previa o simultáneamente. La administración concomitante de fármacos de acción central y Roferon-A puede comportar interacciones.

Tratamiento en asociación con ribavirina: Si va a administrarse interferón alfa-2a junto con ribavirina a pacientes con hepatitis C, debe consultarse también la información sobre este segundo producto.

### **2.5 Uso en poblaciones especiales**

#### **2.5.1 Embarazo**

Los hombres y mujeres que reciban Roferon-A deben adoptar medidas anticonceptivas eficaces. Durante el embarazo, sólo se administrará Roferon-A si el beneficio para la madre justifica el riesgo 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 el embarazo. Con dosis muy superiores a las clínicamente recomendadas, se ha observado un efecto abortivo en hembras del macaco de la India (*Macaca mulatta*) que habían recibido el fármaco durante la primera mitad de la gestación.

El excipiente alcohol bencílico puede pasar el feto a través de la placenta. Si se administra la solución inyectable de Roferon-A inmediatamente antes del parto o la cesárea, se tendrá en cuenta la posibilidad de efectos tóxicos en los prematuros.

No debe administrarse Roferon-A en asociación con ribavirina a mujeres embarazadas. La asociación de Roferon-A/ribavirina no debe administrarse a mujeres fértiles ni a sus

parejas, salvo que paciente y pareja adopten medidas anticonceptivas eficaces. Si va a administrarse interferón alfa-2a junto con ribavirina a pacientes con hepatitis C, debe consultarse también la información sobre este segundo producto.

### 2.5.2 Lactancia

Se ignora si Roferon-A pasa a la leche materna. Por tanto, es preciso decidir sobre la conveniencia de interrumpir la lactancia o suspender la medicación teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

## 2.6 Reacciones adversas

Los datos sobre reacciones adversas que se indican a continuación proceden del tratamiento de pacientes con muy diversos procesos neoplásicos (a menudo refractarios a una terapia anterior y en fase avanzada de la enfermedad), así como de pacientes con hepatitis B o C crónica. Véase también el apartado "Reacciones adversas" de la información para el prescriptor de Copegus.

### 2.6.1 Ensayos clínicos

*Síntomas generales. Frecuentes:* Síntomas pseudogripales, como astenia, fiebre, escalofríos, anorexia, mialgias, cefalea, artralgias y diaforesis. Habitualmente, la administración simultánea de paracetamol permite aliviar o eliminar estos efectos secundarios agudos, los cuales tienden a disminuir con el tiempo o con la reducción de la dosis. El mantenimiento sin cambios del tratamiento puede ocasionar letargia, debilidad y fatiga.

*Tubo digestivo. Frecuentes:* Aproximadamente dos tercios de los pacientes refieren anorexia, y la mitad, náuseas. *Frecuentes:* Vómitos, disgeusia, sequedad de boca, pérdida de peso, diarrea y dolor abdominal leve o moderado. *Escasos:* Estreñimiento, flatulencia, hipermotilidad, dispepsia, reactivación de úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal sin riesgo de muerte y pancreatitis.

*Alteraciones de la función hepática:* Véase 2.6.1.1 Alteraciones analíticas.

*Sistema nervioso central. Nada frecuentes:* Mareos, vértigo, disminución de las funciones intelectuales superiores, pérdida de memoria, depresión, somnolencia, confusión, trastornos del comportamiento como ansiedad y nerviosismo, y trastornos del sueño. *Escasos:* Ideas suicidas, intento de suicidio, suicidio. Somnolencia intensa, convulsiones, coma, reacciones adversas cerebrovasculares e impotencia transitoria.

*Trastornos de la visión. Nada frecuentes:* Alteraciones de la visión. *Escasos:* Retinopatía isquémica. *Muy escasos:* Retinopatía, a saber: hemorragia retiniana y exudados retinianos, papiledema, trombosis de las arterias o las venas retinianas y neuropatía óptica.

*Sistema nervioso periférico. Nada frecuentes:* Parestesias, entumecimiento, neuropatía, prurito y temblor.

*Sistemas cardiovascular y pulmonar. Frecuentes:* Se han observado efectos secundarios en aproximadamente un quinto de los pacientes cancerosos, por lo general consistentes en

episodios transitorios de hipotensión o hipertensión, edema, cianosis, arritmias, palpitaciones y dolor torácico. *Escasos*: Tos, disnea leve, edema pulmonar, neumonía, insuficiencia cardíaca congestiva, parada cardiorrespiratoria e infarto de miocardio. En los pacientes con hepatitis B muy rara vez se producen reacciones adversas cardiovasculares.

*Piel, mucosas y faneras. Frecuentes*: En hasta una quinta parte de los pacientes se ha producido caída del cabello leve o moderada, pero reversible tras la retirada del tratamiento. *Escasos*: Agudización de herpes labial, erupción, prurito, sequedad de piel y mucosas, rinorrea y epistaxis.

*Aparato urinario. Escasos*: Disminución de la función renal; insuficiencia renal aguda, sobre todo en pacientes cancerosos con factores de riesgo concomitantes como nefropatía o comedición nefrotóxica; alteraciones electrolíticas, por lo general asociadas a anorexia o deshidratación; proteinuria; aumento del recuento celular en el sedimento; aumento del nitrógeno úrico en sangre, la creatinina sérica y el ácido úrico.

*Sistema hematopoyético. Véase 2.6.1.1 Alteraciones analíticas.*

*Otros síntomas. Escasos*: Hiperglucemia, diabetes mellitus, reacciones en el sitio de inyección (por ejemplo: reacciones necróticas muy infrecuentes), fenómenos autoinmunitarios: vasculitis, artritis, anemia hemolítica, disfunción tiroidea y síndrome de lupus eritematoso. *Muy escasos*: Hipocalcemia asintomática, sarcoidosis, hipertrigliceridemia o hiperlipidemia.

En hembras del macaco de la India tratadas con dosis muy superiores a las clínicamente recomendadas, se han observado irregularidades transitorias del ciclo menstrual (prolongación del periodo menstrual).

Tratamiento en asociación con ribavirina: Si se administra interferón alfa-2a junto con ribavirina a pacientes con hepatitis C crónica, véase el apartado "Advertencias y precauciones especiales de empleo" de la información para el prescriptor de Copegus.

En escasas ocasiones, los interferones alfa –incluido Roferon-A– utilizados en combinación con Copegus han sido asociados a pancitopenia, y muy escasas veces se ha notificado anemia aplásica.

### **2.6.1.1 Alteraciones analíticas**

*Alteraciones de la función hepática. Nada frecuentes*: Aumento de las cifras de ALT, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica y bilirrubina, pero generalmente sin necesidad de ajuste posológico. *Escasos*: En los pacientes con hepatitis B, las variaciones en los valores de transaminasas suelen ser indicativas de mejoría clínica.

*Sistema hematopoyético. Frecuentes*: Leucocitopenia transitoria que en raras ocasiones obliga a reducir la dosis en pacientes mielodeprimidos, trombocitopenia y descenso de la hemoglobina. *Nada frecuentes*: En pacientes sin mielodepresión, trombocitopenia. *Escasos*: Descenso de la hemoglobina y el hematocrito. Por lo general, las alteraciones

hematológicas graves se normalizaron hasta alcanzar los valores basales entre 7 y 10 días después retirado Roferon-A. *Muy escasas*: Púrpura trombocitopénica idiopática.

**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.**

## **2.7 Sobredosis**

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

## **3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **3.1.1 Mecanismo de acción**

Roferon-A 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.

### **3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia**

En las células tumorales humanas tratadas con Roferon-A se han descrito varios cambios: las células HT 29 muestran una reducción importante de ADN, ARN y la síntesis proteínica. Se ha demostrado que Roferon-A ejerce un efecto antiproliferativo in vitro frente a diversos tumores humanos y que inhibe el crecimiento de algunos xenoinjertos tumorales humanos en ratones atímicos. Se ha ensayado la sensibilidad a Roferon-A de algunas 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 de mama mucoide y los adenocarcinomas de ciego, colon y próstata. El grado de actividad antiproliferativa es variable.

En pacientes con tricoleucemia o con sarcoma de Kaposi asociado al sida, Roferon-A puede producir una regresión tumoral clínicamente significativa o estabilizar la enfermedad. Roferon-A también es eficaz en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple. Roferon-A puede ser eficaz contra el linfoma cutáneo de células T en los pacientes con enfermedad progresiva que no toleren o no respondan al tratamiento convencional.

Roferon-A es eficaz en el tratamiento de los pacientes en la fase crónica de la leucemia mieloide crónica Ph+ (con cromosoma Filadelfia). 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 tienen una respuesta hematológica completa, a veces hasta 18 meses después de iniciado el tratamiento. A diferencia de la quimioterapia citotóxica, con el interferón alfa-2a se puede obtener una respuesta citogenética sostenida durante más de 40 meses. Se ha comprobado que Roferon-A complementado con quimioterapia intermitente prolonga la supervivencia y retarda la progresión de la enfermedad en comparación con los pacientes sometidos sólo a quimioterapia.

Roferon-A es eficaz en el tratamiento de la trombocitosis excesiva en pacientes con LMC y otras enfermedades mieloproliferativas. En los pacientes con LMC que desarrollan trombocitosis, Roferon-A reduce en pocos días el número de plaquetas, junto con las complicaciones trombohemorrágicas asociadas, y no tiene potencial leucemógeno.

En pacientes con linfomas no hodgkinianos de bajo grado, Roferon-A prolonga la supervivencia libre de enfermedad y libre de progresión cuando se utiliza como tratamiento adyuvante de la quimioterapia (con o sin radioterapia).

En pacientes con carcinoma renal avanzado, el índice de supervivencia es mayor con la asociación de Roferon-A y vinblastina que con la quimioterapia sola. En los pacientes con melanoma maligno avanzado tratados con Roferon-A se ha obtenido una remisión objetiva de los tumores cutáneos y viscerales. Roferon-A también alarga el periodo de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con melanoma maligno (diámetro de la masa tumoral > 1,5 mm) extirpado quirúrgicamente y sin metástasis linfáticas ni a distancia antes de empezar el tratamiento.

Roferon-A es eficaz en el tratamiento de pacientes con hepatitis B o C crónica compensada.

Roferon-A es eficaz para el tratamiento de los condilomas acuminados.

## **3.2 Propiedades farmacocinéticas**

### **3.2.1 Absorción**

La fracción aparente de la dosis absorbida tras inyección i.m. o s.c. es superior al 80%. Tras la administración i.m. de 36 MUI, las concentraciones séricas máximas oscilan entre



1.500 y 2.580 pg/ml (media: 2.020 pg/ml) con un tiempo medio hasta la concentración máxima de 3,8 horas, y tras la administración s.c. de 36 MUI, entre 1.250 y 2.320 pg/ml (media: 1.730 pg/ml) con un tiempo medio hasta la concentración máxima de 7,3 horas, respectivamente.

### **3.2.2 Distribución**

En el ser humano, la farmacocinética de Roferon-A es lineal con dosis de 3 a 198 MUI. Tras una infusión intravenosa de 36 MUI en voluntarios sanos, el volumen de distribución en equilibrio es de 0,22-0,75 l/kg (media: 0,40 l/kg). La concentración sérica de interferón alfa-2a presenta considerables variaciones intraindividuales, tanto en voluntarios sanos como en pacientes con cáncer diseminado.

### **3.2.3 Metabolismo**

#### *Metabolismo y eliminación*

El catabolismo renal constituye la principal vía de eliminación de Roferon-A; la excreción biliar y el metabolismo hepático son vías secundarias. Después de una infusión i.v. de 36 MUI en voluntarios sanos, la semivida de eliminación del interferón alfa-2a es de 3,7-8,5 horas (media: 5,1 horas), y el aclaramiento corporal total, de 2,14-3,62 ml/min/kg (media: 2,79 ml/min/kg).

### **3.2.4 Eliminación**

Véase 3.2.3 Metabolismo.

### **3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales**

La farmacocinética del interferón alfa-2a tras dosis únicas i.m. en pacientes con cáncer diseminado o hepatitis B crónica es similar a la observada en voluntarios sanos. Con dosis únicas de hasta 198 MUI, el aumento de la concentración sérica es proporcional a la dosis. En tratamientos de hasta 28 días no se detectaron cambios en la distribución ni en la eliminación del interferón alfa-2a con ninguna de las pautas siguientes : 0,5-36 MUI dos veces al día, 1-54 MUI una vez al día y 1-136 MUI tres veces por semana.

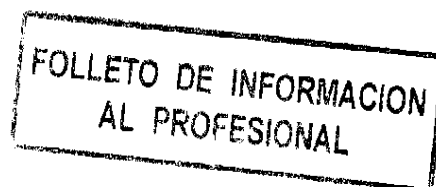
En algunos pacientes con cáncer diseminado, la administración i.m. de Roferon-A una o varias veces al día por espacio de hasta 28 días se tradujo en concentraciones plasmáticas máximas entre dos y cuatro veces mayores que las registradas con dosis únicas. Sin embargo, las dosis múltiples no modificaban los parámetros de distribución ni de eliminación en ninguna de las diversas pautas posológicas estudiadas.

Acerca de las propiedades farmacocinéticas de la ribavirina, véase la información para el prescriptor de Copegus.

## **3.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

### **3.3.1 Trastornos de la fertilidad**

Véase 2.5.1 Embarazo.



### 3.3.2 Teratogenicidad

Véase 2.5.1 Embarazo.

## 4. DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: Acetato amónico ~~de amonio~~, cloruro sódico, alcohol bencílico, polisorbato 80, ácido acético glacial, hidróxido sódico.

Agua para inyectables.

### 4.1 Conservación

#### ~~Jeringas precargadas y cartuchos~~

Este medicamento sólo deberá utilizarse hasta la fecha de caducidad, indicada con EXP en el envase. Consérvese a 2-8°C, sin congelar. Manténgase el envase en el envase externo para protegerlo de la luz.

#### ~~Cartuchos solamente~~

~~Una vez cargado, Roferon<sup>®</sup> Pen debe conservarse a 2-8°C, protegido de la luz y sin congelar.~~

### ~~4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación~~

#### ~~Cartuchos~~

~~Los cartuchos son para el uso en multidosis por un único paciente. Deben utilizarse exclusivamente con el inyector Roferon<sup>®</sup> Pen. Se recomienda el uso de agujas Penfine<sup>®</sup> con Roferon<sup>®</sup> Pen, pero también pueden utilizarse algunos otros tipos de aguja. Para cada inyección ha de utilizarse una nueva aguja estéril. Los cartuchos de Roferon-A deben utilizarse dentro del mes siguiente a la primera extracción. Después de cada inyección, debe devolverse al frigorífico Roferon<sup>®</sup> Pen con el cartucho. Protéjase de la luz. Una vez abierto, el sistema de Roferon<sup>®</sup> Pen/cartucho puede conservarse a una temperatura de hasta 25°C, protegido de la luz, durante un mes como máximo. La fecha de la primera extracción del cartucho en uso se debe anotar en una de las etiquetas incluidas en el estuche de Roferon<sup>®</sup> Pen y fijarla después sobre éste. El estuche contiene instrucciones detalladas sobre la utilización de Roferon<sup>®</sup> Pen.~~

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

### ~~4.3~~ 4.2. Presentación

Roferon-A en solución, jeringas precargadas con 3 MUI/0,5 ml:	1
<del>Roferon-A en solución, jeringas precargadas con 4,5 MUI/0,5 ml:</del>	<del>1</del>
Roferon-A en solución, jeringas precargadas con 6 MUI/0,5 ml:	1
Roferon-A en solución, jeringas precargadas con 9 MUI/0,5 ml:	1
<del>Roferon-A en solución, jeringas precargadas con 18 MUI/0,5 ml:</del>	<del>1</del>

~~Roferon-A en solución, cartuchos con 18 MUI/0,6 ml: 1~~

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños

Información de marzo de 2007

~~Jeringas:~~

Fabricado en Suiza por F. Hoffmann-La Roche SA, Basilea

~~Cartuchos:~~

~~Fabricado para F. Hoffmann-La Roche SA, Basilea (Suiza)~~

~~por Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co. KG, Ravensburg (Alemania)~~

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL