

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

**Nombre del producto:** HEBERON® ALFA R 5 M.

(Interferón alfa 2b humano recombinante)

**Forma farmacéutica:** Polvo liofilizado para inyección IM, EV, SC, IL, IP, IT.

**Fortaleza:** 5 000 000 UI.

**Presentación:** Estuche por 1 ó 25 bulbos de vidrio incoloro con 0,5 mL.  
Estuche con 10 estuches individuales por 1 bulbo de vidrio incoloro con 0,5 mL.  
Estuche con 6 estuches por 25 bulbos de vidrio incoloro con 0,5 mL.

**Titular del Registro**

**Sanitario, ciudad, país:** CENTRO DE INGENIERÍA GENÉTICA Y BIOTECNOLOGÍA, La Habana, Cuba.

**Fabricante del producto**

**terminado, ciudad, país:** CENTRO DE INGENIERÍA GENÉTICA Y BIOTECNOLOGÍA, La Habana, Cuba.

**Número de Registro**

**Sanitario:** 1406.

**Fecha de Inscripción:** 29 de julio de 1991.

**Composición:**

Cada bulbo contiene:

Interferón alfa 2b hu-rec 5 000 000 UI

Hidrogenofosfato de disodio

Cloruro de sodio

Albúmina humana 20 %

Dextrana 40

Manitol 20 %

Dihidrogenofosfato de sodio dihidratado

**Plazo de validez:** 36 meses.

**Condiciones de**

**almacenamiento:** Almacenar de 2 a 8 °C.

**Indicaciones terapéuticas:**

El uso de HEBERON® ALFA R 5 M es beneficioso para pacientes en las circunstancias patológicas siguientes:

Enfermedades virales

Infecciones por Papiloma Humano

En Papilomatosis Respiratoria Recurrente (PRR) producida por Virus Papiloma Humano (VPH) se ha obtenido un resultado satisfactorio con HEBERON® ALFA R 5 M asociado al tratamiento quirúrgico.

Está demostrado que el tratamiento con interferón alfa es efectivo para obtener remisión completa o parcial de los papilomas, así como para evitar las recaídas posteriores a la exéresis quirúrgica de los tumores. En 1994 se estableció en Cuba el uso de HEBERON® ALFA R 5 M como tratamiento adyuvante de la cirugía de las lesiones papilomatosas de todo el árbol respiratorio. La evaluación de 169 pacientes mostró que este medicamento representa una alternativa terapéutica efectiva y segura, capaz de mantener el 67 % de los pacientes sin recidiva de lesiones.

En condiloma acuminado la eficacia del HEBERON® ALFA R 5 M fue demostrada en un estudio controlado con placebo y a doble ciegas, combinando el tratamiento sistémico y tópico con interferón alfa 2b recombinante (CIGB) en crema hidrófila a 20 000 unidades internacionales por gramo. Posteriormente se confirmó la eficacia en 149/175 (85 %) pacientes tratados y un adecuado perfil de seguridad biológica en más de 440 individuos que han recibido HEBERON® ALFA R 5 M como monoterapia o en combinación con criocirugía para eliminar las lesiones condilomatosas y prolongar el intervalo libre de recidiva.

También se ha reportado el uso exitoso de HEBERON® ALFA R 5 M en un paciente con condiloma gigante (tumor de Buschke - Lowenstein) y en dos con Herpes Zoster.

#### Hepatitis Viral

En la necrosis hepática subaguda, el uso intraperitoneal e intramuscular de HEBERON® ALFA R 5 M aumenta significativamente la probabilidad de sobrevida y promueve la curación histológica.

En hepatitis B crónica, el tratamiento con HEBERON® ALFA R 5 M ha permitido alcanzar 58 % de control de la enfermedad (177 / 307 pacientes evaluados). En casos con antígeno "e" positivo se obtiene 50 % de seroconversión seis meses después de un esquema de cuatro meses. HEBERON® ALFA R 5 M es particularmente beneficioso en pacientes inmunodeprimidos con hepatitis B crónica. En niños, el producto ha demostrado ser útil también, con un 40 % de seroconversión del antígeno "e" seis meses después de un esquema de seis meses de tratamiento. Esta respuesta llegó a ser del 50 % a los tres años de seguimiento. La mejoría histológica alcanza el 69 %.

La hepatitis por virus C ha sido objeto de investigaciones con HEBERON® ALFA R 5 M en 1899 pacientes y de ellos, 737 (39 %) han alcanzado respuesta terapéutica, lo que demuestra su utilidad en esta enfermedad. Los pacientes tratados en monoterapia pueden alcanzar entre 10 % - 20 % de respuesta virológica sostenida y hasta 40 % de respuesta enzimática (normalización de alanina-aminotransferasa). La eficacia en el control de la enfermedad por reducción de la replicación viral se aplica también a las poblaciones de pacientes talasémicos e individuos con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis periódica.

La combinación con ribavirina eleva por encima del 35 % la eficacia virológica sostenida del tratamiento con HEBERON® ALFA R 5 M en la hepatitis crónica por virus C.

HEBERON® ALFA R 5 M también ha mostrado utilidad en niños con hepatitis C crónica, donde el diagnóstico es menos frecuente y existen pocos reportes en la literatura.

En hepatitis C aguda se recomienda el uso de interferón alfa con el objetivo de evitar la evolución hacia la cronicidad.

#### Personas infectadas con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

El interferón alfa tiene efecto anti-retroviral y ha sido considerado como factor limitante de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Se hizo un estudio con el objetivo de prevenir o retrasar la progresión al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en 83 individuos en los estadios tempranos de la infección por VIH. El tratamiento a largo plazo con HEBERON® ALFA R 5 M redujo significativamente la proporción de individuos que desarrolló cualquier síntoma y solo ocho (10

%) progresaron a SIDA. El seguimiento posterior de estos mismos pacientes permitió analizar la sobrevida y otras complicaciones a largo plazo, por lo que se puede concluir que la administración de HEBERON® ALFA R 5 M durante los estadios tempranos de la infección por VIH es útil para prolongar la calidad de vida y el tiempo de sobrevida del individuo seropositivo.

#### Dengue

Se ha demostrado que el uso precoz de HEBERON® ALFA R 5 M durante las primeras 72 horas de la infección puede prevenir la aparición de complicaciones hemorrágicas graves y shock.

#### Neoplasias del tejido hematopoyético

##### Leucemia de células peludas

HEBERON® ALFA R 5 M produce una regresión o estabilización clínica significativa de la enfermedad aún si el paciente ha sido previamente esplenectomizado. La dosis empleada para esta aplicación ha sido de 3 MUI, tres veces por semana.

##### Leucemia mieloide crónica

Es posible obtener remisiones con el uso de interferón alfa, pero la respuesta es más lenta que con la combinación con drogas citostáticas. HEBERON® ALFA R 5 M ha sido estudiado en 114 pacientes y 94 (82 %) han alcanzado una respuesta terapéutica satisfactoria. Se recomienda su uso para el mantenimiento de la remisión previamente obtenida con la quimioterapia. Las recaídas son prevenidas por un año o más, la sobrevida se prolonga y hay una reducción significativa de la proporción de células positivas al cromosoma de Filadelfia.

##### Mieloma múltiple

HEBERON® ALFA R 5 M ha sido usado como terapia de mantenimiento después de remisión parcial o completa con melphalan – prednisona en 91 pacientes y 53 (58 %) han respondido al tratamiento. El esquema fue 3 MIU, por vía intramuscular tres veces por semana hasta la progresión. Los resultados en 29 pacientes (edad mediana: 65,8 años; 55 % IgG, 21 % IgA, 3 % cadenas ligeras, 21 % no determinado) se compararon con un grupo de 50 pacientes (edad mediana: 63,3 años; 50 % IgG, 26 % IgA, 6 % cadenas ligeras, 18 % no determinado) que no recibieron tratamiento de mantenimiento. La sobrevida media fue 24,2 meses en el control y 54,4 meses en el grupo tratado con interferón.

##### Linfoma no Hodgkin de malignidad baja y media

El uso del HEBERON® ALFA R 5 M ha permitido obtener respuesta terapéutica en 20 / 26 (76 %) pacientes con Linfoma no Hodgkin. Sin embargo, el tratamiento está recomendado en casos donde se ha logrado remisión con quimio o radioterapia, con lo que se logra una reducción significativa de la frecuencia de recaídas y una sobrevida mayor.

##### Linfomas T cutáneos (micosis fungoide, síndrome de Sézary y otros).

La eficacia del tratamiento con HEBERON® ALFA R 5 M ha sido demostrada en 17/27 (63 %) pacientes. Se obtuvo una tasa de respuesta elevada, de más del 50 % aún a los tres años de seguimiento. Además, la mayoría de los no respondedores corresponden a enfermedad estable y las tasas totales de control de la enfermedad (no progresión) fueron del 96, 91, 90, 82 y 76 % a los 6, 12, 18, 24 y 36 meses de seguimiento, respectivamente.

##### Otras enfermedades hematológicas

HEBERON® ALFA R 5 M ha sido usado exitosamente para el tratamiento de pacientes con policitemia vera durante 6 – 12 meses con 3 MUI, tres veces por semana. La respuesta se obtuvo en 4/7 (57 %)

pacientes pero no fue necesario aumentar las flebotomías en alguno y en tres se pudieron suspender. Los pacientes recayeron después de la suspensión del tratamiento.

Se alcanzó respuesta en 20/20 pacientes con trombocitemia con un esquema de tratamiento similar. Estuvieron libres de recaídas durante más de seis meses de tratamiento.

Dos pacientes con hipereosinofilia se mantuvieron sin recaídas durante un año con el mismo esquema.

#### Tumores sólidos

HEBERON® ALFA R 5 M ha resultado eficaz en el tratamiento de tumores sólidos que constituyen indicaciones reconocidas de este tipo de producto.

#### Carcinoma basocelular de piel

HEBERON® ALFA R 5 M fue evaluado como alternativa terapéutica en 115 casos donde la exéresis quirúrgica de los tumores no es posible o deseada. Se demostró que se obtiene 63 % de respuesta completa y 90 % de respuesta objetiva con la aplicación intralesional de 1,5 MUI, tres veces por semana durante tres semanas. Los pacientes respondedores no presentaron recaídas después de un año de seguimiento.

#### Carcinoma superficial de vejiga

Se puede usar HEBERON® ALFA R 5 M mediante instilaciones intravesicales como adyuvante, para prevenir las recaídas después de la remoción quirúrgica de las lesiones, ya sea por vía endoscópica o mediante cistectomía parcial. La tasa de recaídas en dos años es similar a la que ocurre con tratamiento con BCG, con menos reacciones adversas que con este tratamiento.

#### Melanoma

El tratamiento adyuvante con HEBERON® ALFA R 5 M se utiliza después de la extirpación del melanoma en pacientes con melanoma de riesgo. El producto aplicado en 58 pacientes condujo a 47 (82 %) a lograr enfermedad controlada y buen estado general. Se considera que es efectivo para la prolongación de la sobrevida y del intervalo libre de enfermedad hasta 36 meses en ambos casos.

Utilizado también como monoterapia en 27 pacientes con melanoma diseminado, HEBERON® ALFA R 5 M obtuvo 41 % de respuesta objetiva con mejoría clínica y buena calidad de vida. Igualmente se considera una alternativa capaz de lograr 16 meses de prolongación de la sobrevida.

#### Tumores carcinoides

Esta reportado que HEBERON® ALFA R 5 M combinado con la cirugía y la poliquimioterapia puede tener un efecto muy beneficioso en el tratamiento de los tumores carcinoides del tracto gastrointestinal. Se han tratado ocho pacientes, tres pacientes (38 %) tuvieron respuesta a los 24 meses y 2 (25 %) se mantuvieron estables.

#### Hemangioma de la infancia

En más de un centenar de pacientes tratados, la tasa de respuesta global ha sido 71 % (89/116). Con HEBERON® ALFA R 5 M aplicado por vía subcutánea en niños menores de un año de edad se logra 65 % de regresión y no se reportan progresiones de los hemangiomas. En los pacientes entre 1 y 5 años de edad, la tasa de regresión fue del 83 %. El 44 % de los niños mayores de cinco años responde al tratamiento por vía subcutánea, inclusive con tumores ya refractarios a la mayoría de los tratamientos previos. No se reporta efecto retardador sobre el desarrollo físico o psicomotor.

HEBERON® ALFA R 5 M administrado por vía intralesional en dosis de 3 MIU, dos veces por semana durante ocho meses, conduce a regresión tumoral en el 81 % de los pacientes y enfermedad estable

en el 19 %. La regresión es más frecuente (85,7 %) en pacientes entre uno y cinco años de edad, sin antecedentes patológicos familiares de hemangioma y con tumores al nacer.

#### Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA

El interferón alfa se ha empleado satisfactoriamente en el tratamiento de esta neoplasia, que alcanza remisiones completas de entre 12 y 24 meses de duración después del uso intralesional. HEBERON® ALFA R 5 M ha sido satisfactoriamente utilizado en el tratamiento de un paciente.

#### Carcinoma renal metastásico

Es una de las indicaciones aceptadas internacionalmente para el interferón alfa. El uso del HEBERON® ALFA R 5 M como tratamiento adyuvante o neoadyuvante de mantenimiento ha sido reportado en 74 pacientes con carcinoma metastásico u operados de carcinoma renal y la respuesta terapéutica general ha sido obtenida en 38 (51 %).

Un primer estudio obtuvo 55 % de respuestas objetivas y 33 % de estabilizaciones de la enfermedad durante más de 18 meses en el 50 % de los pacientes. Otro estudio utilizó HEBERON® ALFA R 5 M combinado con quimioterapia en casos con tumor metastásico o avanzado, no operable, obteniendo sobrevida prolongada (42 meses) en uno de ellos. El uso de HEBERON® ALFA R 5 M post-nefrectomía o cirugía conservadora del tumor se asocia con una sobrevida promedio superior a los 40 meses, siendo mayor de cinco años en más del 50 % de los pacientes.

#### Enfermedades por fibrosis

##### Enfermedad de La Peyronié

La dosis de 10 MUI de HEBERON® ALFA R 5 M administrado por vía intralesional, dos veces por semana hasta la regresión total de las lesiones o 14 semanas en total, ha sido evaluada en 138 individuos y se ha obtenido respuesta clínica completa en 94 (47 %). Un primer ensayo mostró que la disfunción sexual desapareció en el 79 % de los pacientes, las lesiones palpables en el 62 %, el ángulo de erección en el 47 % y el dolor en el 94 %. El rango de respuesta imagenológica obtenida fue de 88 %, de ellas 53 % de manera completa. Un segundo estudio fue comparado contra el Verapamilo y demostró que HEBERON® ALFA R 5 M promueve una respuesta terapéutica inmediata y clínicamente relevante que perdura y se incrementa en la medida que avanza el tratamiento. Un tercer ensayo demostró la utilidad de la combinación de HEBERON® ALFA R 5 M y láser.

#### Cirrosis hepática

Se reportan dos estudios. Primero, se trataron con HEBERON® ALFA R 5 M en forma exploratoria y con resultados satisfactorios, dos casos de cirrosis por hepatitis C. Luego, fue realizado un estudio abierto en 10 pacientes con cirrosis post-hepatitis viral B o C, donde ocho fueron evaluados después de un año de tratamiento y se obtuvo regresión de la fibrosis en tres pacientes, estabilización en cuatro y progresión en uno. También hubo regresión bioquímica, con normalización de las cifras de transaminasas en todos los casos.

#### Queloides

Se ha reportado la actividad antiproliferativa *in vitro* del HEBERON® ALFA R 5 M sobre fibroblastos de los queloides. El uso clínico ha sido efectivo en la disminución del 25 % del tamaño de los queloides y la desaparición de los síntomas clínicos en el 53 % de los pacientes tratados. Un estudio realizado en 15 pacientes demostró la correlación entre el resultado clínico, la reducción de los valores séricos de TGF-β y el aumento del TNF-α.

#### Enfermedades del sistema nervioso central

##### Esquizofrenia paranoide

En ocho investigaciones clínicas conducidas y 85 pacientes tratados con HEBERON® ALFA R 5 M, hubo 82 % de respuesta terapéutica favorable. En un estudio aleatorizado, a doble ciegas, controlado con placebo, el tratamiento con HEBERON® ALFA R 5 M fue administrado adyuvante a las drogas neurolépticas habituales y demostró una menor frecuencia de recaídas en el grupo HEBERON® ALFA R 5 M (28 %) con respecto al control (39 %), reducción de la duración de las crisis en los pacientes tratados de una media de 71 días en el grupo control a 39 días (diferencia estadísticamente significativa), reducción de la cantidad de drogas neurolépticas recibidas por los pacientes tratados con HEBERON® ALFA R 5 M durante el año de tratamiento con relación a la cantidad de drogas que necesitaron el año anterior al estudio (de 93,5 g equivalentes de clorpromazina a 64 g); diferencia estadísticamente significativa). Sin embargo, en el grupo control no se produjo disminución, sino más bien aumento de la cantidad de drogas neurolépticas recibidas (de 77,2 g a 91 g equivalentes de clorpromazina), con diferencia estadísticamente significativa en la cantidad de drogas neurolépticas necesarias para el control de las crisis de los pacientes en el grupo HEBERON® ALFA R 5 M (19,7 g equivalentes de clorpromazina) con relación al grupo control (96 g equivalentes de clorpromazina). El medicamento fue bien tolerado y no hubo reacciones adversas significativas atribuibles al interferón, dada la dosis relativamente baja que se usó, tres millones de UI dos veces por semana y hasta un año de tratamiento. Por el contrario, en el grupo control hubo dos suicidios asociados a la enfermedad mientras que no hubo alguno en el grupo tratado con interferón.

#### Esclerosis Múltiple

En un estudio aleatorizado realizado a doble ciegas, controlado con placebo, con dos dosis de HEBERON® ALFA R (10 MUI y 5 MUI) en pacientes con la forma clínica de Esclerosis Múltiple exacerbación-remisión, el tratamiento mostró modificaciones de los criterios principales y secundarios de respuesta. Los criterios principales de respuesta mostraron: 1) reducción significativa en el promedio de los brotes a los dos años del tratamiento entre el grupo de 10 MUI de HEBERON® ALFA R con respecto al grupo placebo, 2) proporción de pacientes sin brotes mayor en un 18 % en el grupo placebo con respecto a los grupos tratados con HEBERON® ALFA R 5 M. Los criterios secundarios de respuesta mostraron mayor porcentaje de brotes graves (14,6 %) en el grupo placebo, mientras que en los grupos tratados con HEBERON® ALFA R 5 M hubo un 33,7 % reportados como brotes leves; en las escalas de evaluación de deterioro y discapacidad se encontró una mejoría estadísticamente significativa con un incremento en la puntuación en ambos grupos de HEBERON® ALFA R 5 M en la escala NRS. En relación con la escala de discapacidad EDSS en los grupos tratados con HEBERON® ALFA R 5 M, 10 M y 3 M, hubo una disminución en el 10 % y 7 % respectivamente, con respecto al grupo placebo. En el resultado de los análisis pareados inicio – 2 años con la escala EDSS se detectó una disminución significativa en los valores de la escala en el grupo de 10 MUI, no así en el grupo placebo ni en el de 3 MUI.

#### **Contraindicaciones:**

HEBERON® ALFA R 5 M liofilizado está contraindicado en pacientes con hemoglobinopatías o con hipersensibilidad a interferón alfa o a cualquiera de las sales presentes en la preparación.

#### **Precauciones:**

Ver "Advertencias especiales y precauciones de uso".

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

HEBERON® ALFA R 5 M debe administrarse bajo la supervisión de un médico especialista. El tratamiento puede provocar reacciones adversas de intensidad moderada o grave que obliguen a reducir la dosis, retirar de forma pasajera el tratamiento o suspenderlo de forma definitiva.

Sistema cardiovascular

HEBERON® ALFA R 5 M debe ser administrado con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca severa. Aunque no se ha demostrado algún efecto cardiotóxico directo, es posible que alguno de los efectos secundarios (p.e., fiebre, escalofríos, malestar general) frecuentemente asociados con la administración de HEBERON® ALFA R 5 M, exacerben una alteración cardíaca anterior.

#### Sistema hematológico

El tratamiento con HEBERON® ALFA R 5 M se ha asociado con una disminución del recuento total de leucocitos, del recuento absoluto de neutrófilos y del recuento de plaquetas, que generalmente comienzan dentro de las dos primeras semanas de tratamiento. Estas disminuciones son reversibles al reducir la dosis o al interrumpir la terapia.

Debido a que uno de los efectos tóxicos asociados con el uso de HEBERON® ALFA R 5 M puede ser leucopenia, se debe ser muy cuidadoso al administrarlo a pacientes con mielosupresión.

#### Sistema renal

HEBERON® ALFA R 5 M debe ser administrado con precaución en pacientes con función renal comprometida o antecedentes de alteraciones renales severas; como el riñón es el sitio donde se metaboliza el interferón alfa, se debe considerar reducción de la dosis del producto, si fuese necesario.

#### Psiquiatría y Sistema Nervioso Central (SNC)

Se han reportado reacciones adversas del SNC en pacientes tratados con interferón alfa a dosis relativamente altas. Estas reacciones incluyen disminución de la agilidad mental, comportamiento agresivo, confusión y alteraciones del estado mental. La mayoría de estas manifestaciones se presentan con intensidad leve y son reversibles después de reducir la dosis o discontinuar la terapia con interferón alfa. Se han observado también efectos graves en el SNC asociados al uso del interferón alfa, concretamente depresión, ideación suicida e intento de suicidio en algunos pacientes durante el tratamiento e incluso durante los seis meses posteriores a concluido el mismo.

HEBERON® ALFA R 5 M debe ser administrado con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones u otra alteración funcional del SNC. En pacientes con antecedentes psiquiátricos, solamente se debe iniciar el tratamiento con HEBERON® ALFA R 5 M luego de haber realizado una evaluación diagnóstica especializada para descartar la presencia activa de cualquier episodio, signo o síntoma de trastornos psiquiátricos. El curso del tratamiento en este tipo de pacientes debe ser cuidadosamente monitoreado y si se detecta la aparición de cualquiera de estas manifestaciones, se debe considerar la necesidad de aplicar un tratamiento psiquiátrico concomitante; si los síntomas psiquiátricos persisten, empeoran o se aprecia ideación suicida, se recomienda interrumpir de inmediato el tratamiento con HEBERON® ALFA R 5 M y controlar al paciente con el tratamiento psiquiátrico apropiado.

#### Sistema endocrino

Con el empleo de interferones alfa se ha observado aparición de afectaciones en la función tiroidea o empeoramiento de enfermedades tiroideas preexistentes. Los pacientes con hipo o hipertiroidismo no controlado no deben comenzar el tratamiento con HEBERON® ALFA R 5 M. Los pacientes que desarrollen alguna alteración tiroidea durante el tratamiento y que no puedan ser controlados con la medicación concomitante o manejo de la dosis de HEBERON® ALFA R 5 M, deben interrumpir temporalmente el tratamiento con HEBERON® ALFA R 5 M hasta recuperar la normalidad en la función tiroidea.

#### Enfermedades autoinmunes

El uso de diferentes formulaciones de interferón alfa ha sido asociado con el incremento de manifestaciones alérgicas o autoinmunes como broncoconstricción, lupus eritematoso, psoriasis, dermatitis atópica o tiroiditis. A pesar que estas condiciones ocurren con muy baja frecuencia, el HEBERON® ALFA R 5 M debe ser administrado con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunes o alérgicas.

#### Oftalmología

HEBERON® ALFA R 5 M se ha reportado muy poco asociado a cambios oculares en los pacientes. No obstante, el interferón alfa ha sido asociado a retinopatías, incluyendo hemorragias retinianas, manchas algodonosas, edema de papila, neuropatía óptica y obstrucción de las arterias o venas de la retina, que pueden ocasionar una pérdida de la capacidad visual.

#### Trastornos pulmonares

Como sucede con otros interferones alfa, se han descrito síntomas pulmonares, incluyendo disnea, infiltrados pulmonares, neumonía y neumonitis durante el tratamiento con HEBERON® ALFA R 5 M. En presencia de infiltrados pulmonares o de trastornos de la función pulmonar, persistentes o inexplicables, el tratamiento debe ser suspendido.

#### Carcinogénesis

No hay evidencia, ni experimental ni de la literatura, que sugiera algún potencial carcinogénico. Por el contrario, se han encontrado efectos del HEBERON® ALFA R 5 M en el sentido opuesto, sobre la diferenciación en líneas celulares transformadas y en tumores en animales.

#### Mutagénesis

Ninguna de las pruebas realizadas ha demostrado o sugerido que HEBERON® ALFA R 5 M puede ser mutagénico. Éstas incluyen la prueba de Ames con cepas diferentes y la prueba con linfocitos humanos en cultivos buscando daño cromosomal.

#### Uso en pediatría

HEBERON® ALFA R 5 M ha sido usado en niños con hepatitis viral tipo B y C, papilomatosis laríngea y respiratoria recurrente, hemangiomas y en neoplasias malignas y benignas. Los efectos secundarios han sido similares a los encontrados en adultos, fundamentalmente fiebre y malestar general. No se ha reportado trastornos del crecimiento o del desarrollo psicosomático, aún después de varios meses de tratamiento continuado.

#### **Efectos indeseables:**

Las reacciones adversas producidas por interferón alfa son dependientes de la dosis y reversibles. A dosis mayores se producen las mismas reacciones adversas que a dosis inferiores, aunque con mayor intensidad. En caso de ocurrir, se debe reducir la dosis o discontinuar el tratamiento en dependencia de la situación clínica del paciente. Aunque la experiencia general es que los efectos colaterales disminuyen en la medida en que avanza el esquema terapéutico, su continuación o reinicio debe ser monitoreado cuidadosamente.

Los efectos colaterales principales encontrados con el uso de HEBERON® ALFA R 5 M son similares a los reportados para otras preparaciones de interferón alfa. Sus intensidades son generalmente leves (no requiere tratamiento) o moderadas (responde al tratamiento sintomático). Los pacientes que reciben dosis  $\geq 6$  MUI pueden tener reacciones adversas con intensidades severas que requieren medidas adicionales, hospitalización, prolongación de la hospitalización o suspensión del tratamiento.

Frecuencia de las principales reacciones adversas después del uso de la formulación líquida del HEBERON® ALFA R 5 M (CIGB). Análisis de 2201 pacientes



Reacción adversa	Frec (%)	Reacción adversa	Frec (%)	Reacción adversa	Frec (%)
Cefalea	49	Hipotensión	0,4	Dermatitis	0,1
Fiebre	41	Dispepsia	0,4	Meteorismo	0,1
Astenia	24	Síntomas tipo gripe	0,4	Ardor en cuero cabelludo	0,1
Mialgias	23	Odinofagia	0,4	Dolor lingual	0,1
Anemia	20	Irritación ocular	0,4	Ardor retro-orbital	0,1
Artralgia	18	Disminución de líbido	0,4	Espasticidad	0,5
Escalofríos	16	Rubor facial	0,3	Lipomas	0,5
Leucopenia	15	Infección respiratoria alta	0,3	Nódulos subcutáneos	0,05
Anorexia	9	Vista borrosa	0,3	Sialorrea	0,05
Náuseas	8	Sudoraciones	0,2	Zumbidos en los oídos	0,05
Malestar general	4	Trastorno menstrual	0,2	Petequia	0,05
Pérdida de peso	4	Purito ocular	0,2	Desorden estomatológico	0,05
Vómitos	4	Metrorragia	0,2	Adenitis inespecífica	0,05
Depresión	4	Epistaxis	0,2	Dolor cervical	0,05
Trombocitopenia	4	Dolor precordial	0,2	Pirosis	0,05
Insomnio	4	Irritación de la lengua	0,2	Ptosis palpebral	0,05
Diarrea	4	Sepsis urinaria	0,2	Hiperuricemia	0,05
Dolor en el cuerpo	4	Edema palpebral	0,2	Linfangitis	0,05
Prurito	4	Impotencia	0,2	Monocitosis	0,05
Fatiga	3	Hipoglicemia	0,2	Disminución de audición	0,05
Mareos	3	Linfopenia	0,2	Mucositis	0,05
Irritación	3	Dolor en la espalda	0,1	Neumonía	0,05
Alopecia	3	Ansiedad	0,1	Fotosensibilidad	0,05
Temblores	3	Hipotiroidismo	0,1	Hematoma en sitio de punción	0,05
Dolor abdominal	3	Hipertransaminasemia	0,1	Hipertiroidismo	0,05
Rash cutáneo	3	Alteraciones del olfato	0,1	Bradicardia	0,05
Hiperpolimenorrea	3	Granulocitosis	0,1	-	-
Resequedad bucal	2	Anisocitosis	0,1	-	-

Somnolencia	1	Macroцитosis	0,1	-	-
Calambres	1	Poiquilocitosis	0,1	-	-
Taquicardia	1	Macroplaquetas	0,1	-	-
Neutropenia	0,7	Disfonía	0,1	-	-
Confusión mental	0,7	Exantema	0,1	-	-
Disnea	0,6	Disgeusia	0,1	-	-
Tos seca	0,6	Onicomycosis	0,1	-	-
Estomatitis aftosa	0,5	Orina oscura	0,1	-	-
Dolor en los huesos	0,5	Asma bronquial	0,1	-	-
Hipertensión arterial	0,5	Cistitis	0,1	-	-

#### Inmunogenicidad

Las preparaciones de interferón Alfa R 5Mecombinante son inmunogénicas en una proporción variable de pacientes tratados. Los anticuerpos generados pueden neutralizar la actividad del interferón y por tanto impedir o revertir la respuesta al tratamiento. La inmunogenicidad del HEBERON® ALFA R 5 M ha sido monitoreada empleando muestras de sangre extraídas a pacientes incluidos en los ensayos clínicos realizados con este producto. En 563 pacientes evaluados hubo 14 (2,5 %) con anticuerpos anti-interferón alfa con capacidad neutralizante de la actividad antiviral. El HEBERON® ALFA R 5 M es menos inmunogénico comparado con las formulaciones similares comerciales existentes en el mercado farmacéutico internacional.

#### Posología y modo de administración:

La dosis estándar en adultos es de 3 a 6 M. En algunas situaciones particulares de pacientes con cáncer pueden usarse dosis mayores, teniendo en mente que los efectos secundarios serán también más intensos. La dosis usual en niños es de 3 a 6 MUI por m<sup>2</sup> de superficie corporal.

La frecuencia de administración varía entre diaria, cíclica (tres veces por semana, en días alternos) e intermitente (1 - 2 veces por semana). Las dos últimas opciones son las más usadas en esquemas prolongados de tratamiento.

La vía de administración establecida es la subcutánea, sin embargo, puede emplearse también la intramuscular. Las vías endovenosa, intratecal, intralesional e intraperitoneal son igualmente posibles.

Algunos de los esquemas de tratamiento útiles son los siguientes:

#### Papilomatosis respiratoria recurrente

Después de la exéresis quirúrgica de las lesiones se recomienda aplicar el esquema siguiente:

Período	Niños (UI/kg de peso corporal)	Adultos (MUI)
1 mes	100 000 3 v/s	6 x 10 <sup>6</sup> 3 v/s
1 mes	75 000 3 v/s	3 x 10 <sup>6</sup> 3 v/s
1 mes	50 000 3 v/s	3 x 10 <sup>6</sup> 3 v/s

1 mes	50 000 2 v/s	3 x 10 <sup>6</sup> 3 v/s
8 meses	50 000 1 v/s	3 x 10 <sup>6</sup> 2 v/s
1 año	50 000 mensual	6 x 10 <sup>6</sup> mensual

Si ocurre alguna recaída, se debe regresar al nivel de dosis o frecuencia inmediata superior.

#### Condiloma acuminado

6 MUI, tres veces por semana por vía intramuscular durante seis semanas.

3 MUI, tres veces por semana por vía intramuscular durante seis semanas, combinado con aplicación de criocirugía de las lesiones cada 15 días.

#### Hepatitis viral subaguda

12 a 15 MUI durante 3 a 5 días, por vía intraperitoneal o intramuscular, seguido por 6 MUI intramuscular cada dos días. Este tratamiento se continúa hasta que los marcadores virales y de la enfermedad se negativicen.

#### Insuficiencia hepática aguda del lactante

3 a 6 MUI/m<sup>2</sup> diarios por vía intraperitoneal durante una semana. En la segunda semana, la misma dosis por vía intramuscular. Según la evolución del paciente, se puede reducir la frecuencia de administración a tres veces por semana a partir de la tercera semana. El tratamiento se continúa hasta que los marcadores virales y de la enfermedad se negativicen.

#### Hepatitis viral subaguda (subfulminante) en niños mayores de un año

3 a 6 MUI/m<sup>2</sup> durante una a dos semanas, por vía intraperitoneal la primera semana e intramuscular después. El tratamiento se puede continuar con la misma dosis, tres veces por semana, según los marcadores virales y la situación clínica.

#### Hepatitis B crónica

En adultos: 6 MUI diarias por vía intramuscular durante dos semanas; después, tres veces por semana durante cuatro semanas y dos veces por semana durante 16 semanas.

En niños: 3 a 6 MUI/m<sup>2</sup> por vía intramuscular tres veces por semana durante 16 semanas. Si el niño es mayor de 12 años, la dosis debe ser 6 MUI.

#### Hepatitis C crónica

3 MUI por vía intramuscular o subcutánea, tres veces por semana durante 48 semanas. La eficacia del tratamiento aumenta cuando el HEBERON<sup>®</sup> ALFA R 5 M se combina con ribavirina en dosis orales diarias de 200 - 400 mg, tres veces al día durante el mismo periodo de tiempo.

#### Personas infectadas con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

3 MUI, tres veces por semana durante el período asintomático. Este tratamiento debe ser continuado durante un tiempo prolongado con control hematológico, así como monitoreo del posible desarrollo de anticuerpos anti-interferón alfa. En pacientes con sarcoma de Kaposi se recomienda una dosis más alta: 30 MUI/m<sup>2</sup>/día, como otras preparaciones de interferón Alfa R 5Mecombinante. Sin embargo, en los casos en que el diagnóstico se realizó precozmente, HEBERON<sup>®</sup> ALFA R 5 M ha inducido remisiones totales con una dosis de 6 MUI/día durante seis semanas.

#### Dengue

Se debe usar antes de 72 horas después del comienzo de los síntomas. En niños, 50 a 100 000 UI/kg de peso, diario, durante tres días. En adultos, 3 a 6 MUI con la misma frecuencia.

#### Leucemia Mieloide Crónica

Una vez obtenida la remisión hematológica, se puede administrar HEBERON® ALFA R 5 M en días alternos, a razón de 3 MUI/m<sup>2</sup> hasta que se produzca la remisión citogenética, se pueda realizar trasplante de médula ósea u ocurra progresión de la enfermedad.

#### Linfomas no Hodgkin de grados bajos y medio de malignidad

Después de haber obtenido la remisión por poliquimioterapia: 6 MUI, tres veces por semana durante un año o más, hasta que ocurra progresión de la enfermedad.

#### Carcinoma basocelular de piel

En casos donde la remoción quirúrgica no es posible o deseada, 1,5 MUI intralesionales, tres veces por semana durante tres semanas.

#### Carcinoma superficial de vejiga

Instilaciones intravesicales de 20 MUI de HEBERON® ALFA R 5 M en 50 mL, semanalmente durante ocho semanas y después mensualmente durante dos años.

#### Hemangioma de la infancia

En tumores mayores de dos cm de diámetro, 3 MUI/m<sup>2</sup>, por vía subcutánea, diariamente durante seis meses y después tres veces por semana hasta aproximadamente 12 meses. Esta misma dosis se puede aplicar por vía intralesional, dos veces por semana, si el tumor está bien delimitado.

#### Melanoma maligno

Como adyuvante a la cirugía en pacientes sin lesiones residuales pero en riesgo de desarrollar recurrencias, se deben emplear 20 MUI, cinco veces a la semana por vía endovenosa o intramuscular, durante cuatro semanas. Posteriormente 10 MUI, tres veces por semana por vía subcutánea o intramuscular, hasta un año de tratamiento.

#### Enfermedad de Peyronié

Se administran 10 MUI por vía intralesional, con una frecuencia de dos veces por semana durante 14 semanas como máximo, o menos en aquellos pacientes que tengan respuesta completa antes.

#### Esquizofrenia paranoide

Se administra una dosis de 3 MUI de HEBERON® ALFA R 5 M dos veces por semana y hasta un año de tratamiento, adyuvante al tratamiento habitual con drogas neurolépticas del paciente.

#### Esclerosis Múltiple

Se administra una dosis de 10 MUI de HEBERON® ALFA R 5 M dos veces por semana por vía intramuscular, hasta dos años de tratamiento a pacientes con Esclerosis Múltiple con la forma clínica recaída-remisión que tengan al menos dos recaídas en los últimos dos años. Se aconseja indicar de forma profiláctica antiinflamatorios no esteroideos u otros antipiréticos.

#### **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

El HEBERON® ALFA R 5 M tiene acción sinérgica con algunas drogas antitumorales en cuanto al efecto antiproliferativo, lo que se debe tener en cuenta al aplicar la combinación en el tratamiento de algunas neoplasias, ya que también se potencia el efecto mielosupresor de ambos medicamentos. También tiene acción sinérgica, tanto en el efecto antiviral como en el antiproliferativo, con el interferón gamma.

No se reportan interacciones con otros medicamentos.

#### **Uso en embarazo y lactancia:**

Los estudios no clínicos realizados en modelos animales con ratas no han demostrado algún efecto teratogénico o sobre la fertilidad debido al HEBERON® ALFA R 5 M. No existen estudios clínicos realizados para evaluar el efecto del producto en pacientes embarazadas, por tanto no se puede establecer el uso seguro del HEBERON® ALFA R 5 M durante el embarazo. La experiencia clínica con este producto en mujeres embarazadas está limitada al tratamiento de 11 casos con trombocitemia o leucemia mieloide crónica, donde no se produjeron alteraciones, excepto un caso de bajo peso al nacer. Por tanto, antes de utilizarlo, el médico debe hacer un análisis riesgo-beneficio en cada caso.

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

La influencia de HEBERON® ALFA R 5 M sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias es pequeña o moderada. Si el paciente presenta mareos, confusión, somnolencia o fatiga, debe advertírsele que debe evitar conducir vehículos o utilizar maquinarias.

#### **Sobredosis:**

Las pruebas de inocuidad en animales han mostrado una tolerancia a dosis enormes del HEBERON® ALFA R 5 M sin que se produzcan signos de toxicidad.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L03AB05.

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, inmunoestimulantes, inmunoestimulantes, interferones, interferón alfa 2b.

Todas las propiedades biológicas descritas para los interferones alfa en la literatura (antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora) han sido encontradas para el HEBERON® ALFA R 5 M. Estos efectos biológicos son especie específicos, lo que hace difícil hacer evaluaciones pre-clínicas de efectividad en animales. Esta especificidad depende probablemente del hecho de que la afinidad de los interferones alfa para los receptores en células heterólogas es muy baja o casi nula. El HEBERON® ALFA R 5 M (CIGB) marcado con [<sup>125</sup>I] se une a receptores específicos en varias líneas celulares. Esta unión, como era de esperar, es desplazada competitivamente por varias preparaciones de interferones alfa o beta no marcados, pero no por interferón gamma.

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

Con respecto a la actividad anti-proliferativa, los interferones son las primeras proteínas naturales donde se describió una acción reguladora negativa sobre el crecimiento celular, teniendo una

interacción antagónica con todos los factores de crecimiento conocidos. El efecto es citostático más que citotóxico, reversible y, en células transformadas, hay una regresión morfológica y funcional hacia el fenotipo no transformado después de tratamiento prolongado. Este resultado ha sido encontrado con HEBERON® ALFA R 5 M (CIGB) en líneas celulares, provocando retraso en el crecimiento celular, cambios en la morfología celular y de la tumorigénesis y formación de colonias en medio de agar semisólido. Estos cambios son mediados por reorganización del citoesqueleto e interacción con oncogenes. El efecto antiproliferativo del HEBERON® ALFA R 5 M (CIGB) ha sido caracterizado también en varias líneas celulares transformadas, "*in vitro*" y en ratones desnudos con trasplantes de tumores heterólogos.

El efecto inmunomodulador de los interferones incluye acciones sobre varios elementos del sistema inmune, como son la estimulación de las actividades líticas de las células "Natural Killer", células T citotóxicas específicas y de macrófagos sobre células tumorales; modificación de la producción de anticuerpos por linfocitos B; regulación de la expresión de antígenos HLA en las membranas celulares y estimulación de la producción de interferón alfa. Estos efectos han sido demostrados para el HEBERON® ALFA R 5 M (CIGB) y pueden jugar un papel relevante en sus acciones terapéuticas, particularmente la anti- tumoral.

#### **Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

El metabolismo del HEBERON® ALFA R 5 M (CIGB) no es diferente del encontrado para los interferones alfa en general. Los interferones alfa son filtrados totalmente en los glomérulos y degradados por proteasas durante la reabsorción tubular, de manera que no reaparecen en la circulación sistémica ni en la orina. El metabolismo hepático no parece ser importante en este caso.

La farmacocinética del HEBERON® ALFA R 5 M (CIGB) se ha estudiado en dos estudios clínicos, comparada con otra preparación disponible en el mercado.

Estudio farmacocinético de dos formulaciones de interferón alfa 2b recombinante humano en voluntarios sanos

Se diseñó un estudio aleatorizado, a doble ciegas, con grupos paralelos de tratamiento, con el objetivo de comparar parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos así como la seguridad biológica de 2 formulaciones de interferón (IFN) alfa 2b recombinante: A) INTRON A (Schering-Plough, EE. UU.) y B) HEBERON® ALFA R 5 M (Heber Biotec, Cuba). El diseño del estudio contempló la administración de 10 MUI como dosis única por vía intramuscular y la medición, como variable fundamental, de la actividad antiviral de IFN en suero. Se realizaron 14 tomas de muestras de sangre en 24 horas para la determinación de los parámetros farmacocinéticos y de variables clínicas y de laboratorio útiles como parámetros farmacodinámicos y de seguridad biológica. Se seleccionaron 24 hombres sanos, entre 20 y 35 años de edad, con índice de masa corporal entre 19 y 29 kg/m<sup>2</sup>, que dieron por escrito su consentimiento de participación en el estudio. Los grupos de tratamiento fueron comparables según todas las variables demográficas, antropológicas y biológicas de base analizadas. Las concentraciones máximas ( $C_{max}$ ) de IFN alcanzadas fueron de 15 y 18 UI/mL a las 5 y 7 horas ( $t_{max}$ ) de administradas las formulaciones A y B, respectivamente. No se encontraron diferencias entre las formulaciones en el análisis de los volúmenes de distribución (VD) ni los tiempos de aclaramiento (CL). Fueron similares también las biodisponibilidades (F), de alrededor del 30 %. Sin embargo, con la formulación A se obtuvo menor área bajo la curva (AUC: 158 vs. 237 UI.h/mL;  $p = 0,027$ ), menor tiempo medio de residencia (MRT: 10 vs. 11 h;  $p = 0,028$ ), mayor relación  $C_{max}/AUC$  (CAV: 9,1 vs. 7,6;  $p = 0,006$ ) y menor duración de la concentración media (HVD: 8,6 vs 15,0 h;  $p = 0,003$ ), lo que indica mayor biodisponibilidad del efecto biológico para la formulación B. Se detectó actividad antiviral a las 16 y 24 horas de la administración de ambas formulaciones. Los resultados se interpretan como que es posible que haya un efecto de depósito del principio activo en el sitio de administración, más intenso para la formulación B, debido a los excipientes de ésta. Hubo una alta correlación entre la cinética de la concentración del

principio activo y la temperatura, comprobándose que esta variable es un buen indicador farmacodinámico para el IFN. Ambas formulaciones produjeron ligera disminución de los conteos de linfocitos y eosinófilos y aumento de los monocitos. No se encontraron diferencias en cuanto a las mediciones de temperatura ni a la producción o intensidad de los efectos adversos. Ambas formulaciones fueron bien toleradas. Las reacciones adversas más frecuentes fueron fiebre y cefalea (100 %), escalofríos (71 %), dolor lumbar (63 %), artralgias (29 %) y vómitos (17 %). Sólo un individuo tuvo leucopenia moderada.

#### Datos de preclínica y seguridad

La toxicidad aguda y parenteral del HEBERON® ALFA R 5 M (CIGB) ha sido estudiada en ratones y ratas a dosis de hasta de 30 MUI/kg. No se observó mortalidad relacionada con el tratamiento, cambios en el peso de varios órganos o estudios histológicos post-necropsia. También se han realizado estudios de toxicidad subcrónica y crónica en ratas y perros y no se obtuvieron hallazgos relevantes. Otros estudios de toxicidad incluyen mutagénesis (prueba de Ames y daño cromosomal en cultivos de linfocitos humanos) y teratogénesis en conejas, también con resultados negativos. Esto es consistente con lo que ha sido obtenido con otras preparaciones de interferón alfa. Con relación a los estudios de mutagénesis, se ha reportado un efecto protector del interferón alfa contra el daño del ADN cromosomal producido por rayos-X.

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

Una vez aplicado el medicamento, se debe desechar el bulbo vacío. Desechar el producto en caso de observarse impurezas en la formulación.

**Fecha de aprobación / revisión del texto: 2018-10-24.**