CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	HEBERON® ALFA R 10 M. (Interferón alfa 2b humano recombinante).
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para inyección IM, IV, SC, IL, IP, IT.
Fortaleza:	10 000 000 UI.
Presentación:	Estuche por 1 ó 25 bulbos de vidrio incoloro con 1 mL. Estuche con 10 estuches individuales por 1 bulbo de vidrio incoloro con 1 mL. Estuche con 6 estuches por 25 bulbos de vidrio incoloro con 1 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	CENTRO DE INGENIERÍA GENÉTICA Y BIOTECNOLOGÍA, La Habana, Cuba.
Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país (es):	1. CENTRO DE INGENIERÍA GENÉTICA Y BIOTECNOLOGÍA, La Habana, Cuba Planta 5 y 6 Ingrediente farmacéutico activo Planta 10 Envase 2. CENTRO NACIONAL DE BIOPREPARADOS, Bejucal, Cuba Planta de Productos Parenterales 3 Formulación, llenado y liofilización Planta de Envase Envase 3. CHANGCHUN HEBER BIOLOGICAL TECHNOLOGY CO., LTD, Jilin, China Ingrediente farmacéutico activo
Número de Registro Sanitario:	1407
Fecha de Inscripción:	29 de Julio de 1991

Composición:

Cada bulbo (1 mL) contiene:

Interferón alfa 2b humano recombinante	10 000 000 UI
Albúmina Sérica Humana	
Cloruro de Sodio	
Hidrogenofosfato de disodio	
Dihidrógenofosfato de sodio dihidratado	
Manitol 20 %	
Dextrana 40	

Plazo de validez: 36 meses

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

Indicaciones terapéuticas:

El uso de HEBERON® ALFA R 10 M es beneficioso para pacientes en las circunstancias patológicas siguientes:

Indicaciones terapéuticas:

Papilomatosis Respiratoria Recurrente en pacientes adultos y pediátricos de cualquier edad.

Condiloma Acuminado en las áreas genital y perianal, incluido el condiloma gigante (tumor de Buschke - Lowenstein).

Herpes zóster expresado como salpullido doloroso o conjunto de ampollas en el tronco del cuerpo, incluye a la neuralgia post-herpética asociada al virus de la varicela-zoster en pacientes mayores de 18 años de edad.

Necrosis hepática subaguda en pacientes adultos y pediátricos de cualquier edad. Incluye a la insuficiencia hepática aguda del lactante.

Hepatitis B crónica en pacientes adultos y pediátricos de cualquier edad con diagnóstico de infección por cualquier genotipo del virus de la hepatitis B y enfermedad hepática compensada.

Hepatitis C crónica en pacientes adultos y pediátricos de cualquier edad con enfermedad hepática compensada, incluido los pacientes talasémicos e individuos con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis periódica. Los mejores porcentajes de control de la enfermedad se logran en pacientes

con genotipo viral 2 y 3 con ausencia o estadio leve de fibrosis hepática. El genotipo viral 1b es el que mayor resistencia ofrece al tratamiento con HEBERON® ALFA R 10 M

Estadios tempranos de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en sujetos mayores de 18 años de edad.

Dengue (primeras 72 horas de la infección) en pacientes adultos y pediátricos de cualquier edad.

Etapa inicial de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) en pacientes adultos y pediátricos de cualquier edad.

Leucemia de células peludas en individuos mayores de 18 años de edad.

Leucemia mieloide crónica en pacientes mayores de 18 años de edad.

Mieloma múltiple en pacientes mayores de 18 años de edad.

Linfoma no Hodgkin en pacientes mayores de 18 años de edad.

Linfomas T cutáneos en pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de Micosis Fungoide, Síndrome de Sézary y otros.

Policitemia vera, hipereosinofilia y trombocitemia en pacientes mayores de 18 años de edad.

Carcinoma basocelular de piel en pacientes mayores de 18 años de edad.

Carcinoma superficial de vejiga en pacientes mayores de 18 años de edad.

Melanoma de riesgo o melanoma diseminado en pacientes mayores de 18 años de edad

Tumores Carcinoides en pacientes mayores de 18 años de edad.

Hemangioma de la infancia en pacientes pediátricos entre 4 años y 18 años de edad.

Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA en pacientes mayores de 18 años de edad.

Carcinoma renal metastásico en pacientes mayores de 18 años de edad.

Enfermedad de La Peyronié en pacientes mayores de 18 años de edad.

Cirrosis hepática compensada de etiología viral B o C en pacientes mayores de 18 años de edad.

Queloides en pacientes mayores de 18 años de edad.

Esquizofrenia paranoide en pacientes mayores de 18 años de edad.

Esclerosis Múltiple en la forma clínica de exacerbación-remisión en pacientes mayores de 18 años de edad.

Contraindicaciones:

HEBERON® ALFA R 10 M liofilizado está contraindicado en pacientes con hemoglobinopatías o con hipersensibilidad al Interferón alfa (IFN alfa) o a cualquiera de las sales presentes en la formulación.

Precauciones:

Ver ¨Advertencias especiales y precauciones de uso¨.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

HEBERON® ALFA R 10 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.

La reconstitución del bulbo liofilizado de HEBERON® ALFA R 10 M debe realizarse con agua para inyección deslizada suavemente por la paredes del bulbo para evitar la formación de espuma. La disolución de la pastilla liofilizada no requiere agitar el bulbo. En caso de aparición de espuma, debe desechar el producto sin administrarlo.

Sistema cardiovascular: HEBERON® ALFA R 10 M debe ser administrado con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca severa. Aunque no se ha demostrado ningún 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 10 M, exacerben una alteración cardiaca anterior.

Sistema hematológico: El tratamiento con HEBERON® ALFA R 10 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 10 M puede ser leucopenia, se debe ser muy cuidadoso al administrarlo a pacientes con mielosupresión.

Sistema renal: HEBERON® ALFA R 10 M debe ser administrado con precaución en pacientes con función renal comprometida o antecedentes de alteraciones renales severas. El uso de grandes cantidades del producto incrementa el riesgo de toxicidad por acumulación de IFN alfa debido a que el riñón es el sitio donde se excreta el producto del organismo.

Psiquiatría y Sistema Nervioso Central (SNC): Se han reportado reacciones adversas del SNC en pacientes tratados con IFN 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 descontinuar la terapia con IFN alfa. Se han observado también efectos graves en el SNC asociados al uso del IFN 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 10 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 10 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 o empeoran o se aprecia ideación suicida, se recomienda interrumpir de

inmediato el tratamiento con HEBERON® ALFA R 10 M y controlar al paciente con el tratamiento psiquiátrico apropiado.

Sistema endocrino: Con el empleo de IFNs alfa, se han 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 10 M. Los pacientes que desarrollen algunas alteración tiroidea durante el tratamiento y que no puedan ser controlados con la medicación concomitante o manejos de la dosis de HEBERON® ALFA R 10 M, deben interrumpir temporalmente el tratamiento con HEBERON® ALFA R 10 M hasta recuperar la normalidad en la función tiroidea.

Enfermedades autoinmunes: El uso de diferentes formulaciones de IFN 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 10 M debe ser administrado con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunes o alérgicas.

Oftalmología: HEBERON® ALFA R 10 M se ha reportado muy poco asociado a cambios oculares en los pacientes. No obstante, el IFN 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 IFNs alfa, se han descrito síntomas pulmonares, incluyendo disnea, infiltrados pulmonares, neumonía y neumonitis durante el tratamiento con HEBERON® ALFA R 10 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 10 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 10 M puede ser mutagénico. Estas incluyen la prueba de Ames con cepas diferentes y la prueba con linfocitos humanos en cultivos buscando daño cromosomal.

Inmunogenicidad: Las preparaciones de IFN alfa recombinante son inmunogénicas en una proporción variable de pacientes tratados. Los anticuerpos generados pueden neutralizar la actividad del IFN y por tanto impedir o revertir la respuesta al tratamiento. La inmunogenicidad del HEBERON® ALFA R 10 M ha sido monitoreada empleando muestras de sangre extraídas a pacientes incluidos en los ensayos clínicos realizados con este producto y los niveles de anticuerpos anti-IFN alfa con capacidad neutralizante de la actividad antiviral han sido inferiores comparado con las formulaciones similares comerciales existentes en el mercado farmacéutico internacional.

Uso en pediatría

HEBERON® ALFA R 10 M ha sido usado en niños con hepatitis viral tipo B y C, papilomatosis laríngea y respiratoria recurrente, en hemangiomas, COVID-19, así como 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 IFN 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 principales efectos indeseables asociados con el uso del HEBERON® ALFA R 10 M son los comprendidos en el denominado síndrome pseudogripal y son similares a los reportados para otras preparaciones de IFN alfa. Sus intensidades son generalmente leve (no requiere tratamiento) o moderada (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 del HEBERON® ALFA R 10 M. 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	Macrocitosis	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	Onicomicosis	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 IFN alfa 5 M recombinante son inmunogénicas en una proporción variable de pacientes tratados. Los anticuerpos generados pueden neutralizar la actividad del IFN y por tanto impedir o revertir la respuesta al tratamiento. La inmunogenicidad del HEBERON® ALFA R 10 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- IFN alfa con capacidad neutralizante de la actividad antiviral. El HEBERON® ALFA R 10 M es menos inmunogénico comparado con las formulaciones similares comerciales existentes en el mercado farmacéutico internacional.

Posología y modo de administración:

En adultos la dosis estándar es 3 MUI administrada tres veces por semana, independientemente de la edad del paciente. En algunas situaciones particulares de pacientes con cáncer pueden usarse dosis mayores, con un monitoreo estricto de los efectos secundarios que pueden ser más intensos.

En población pediátrica las dosis se aplican ajustadas al peso o a la superficie corporal; la dosis más usual es de 50.000 a 100 000 UI/Kg de peso, con dosis máxima de 3 MUI ó 3 a 6 MUI por m^2 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. El tratamiento con Heberon no debe interrumpirse en caso de que se haya omitido la administración de una o varias dosis. Se recomienda consultar al médico para cualquier aclaración sobre la utilización del medicamento.

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: Se aplica como adjuvante de la exéresis quirúrgica de las lesiones papilomatosas de todo el árbol respiratorio. El esquema de tratamiento comienza luego de la cirugía y se emplea la siguiente posología:

Período	Niños (UI/kg de peso corporal)	Adultos (MUI)
1 mes	100 000 3 v/s	6×10^6 3 v/s
1 mes	75 000 3 v/s	3×10^6 3 v/s
1 mes	50 000 3 v/s	3×10^6 3 v/s
1 mes	50 000 2 v/s	3×10^6 3 v/s
8 meses	50 000 1 v/s	3×10^6 2 v/s
1 año	50 000 mensual	6×10^6 mensual

Si durante el curso del tratamiento ocurre alguna recaída de la lesión papilomatosa, se debe regresar al nivel de dosis o frecuencia inmediata superior. Se recomienda que el tratamiento se mantenga hasta que el paciente pueda cumplir el esquema completo.

Condiloma acuminado: se realiza el tratamiento en monoterapia o en combinación con criocirugía. En monoterapia se aplican 6 MUI, tres veces por semana por vía subcutánea o intramuscular durante seis semanas. En tratamiento combinado se aplican 3 MUI, tres veces por semana por vía subcutánea o intramuscular durante seis semanas, combinado con aplicación de criocirugía de las lesiones cada 15 días.

Herpes Zoster: se aplican 3 MUI diario o 10 MUI tres veces por semana por vía subcutánea o intramuscular durante dos semanas.

Necrosis hepática subaguda: se aplican entre 12 y 15 MUI durante 3 a 5 días, por vía intraperitoneal o subcutánea o intramuscular, seguido por 6 MUI por vía subcutánea o intramuscular cada dos días. Este tratamiento se continúa hasta que no detecten los marcadores virales y desaparezcan los síntomas asociados con la enfermedad.

Insuficiencia hepática aguda del lactante: se aplican entre 3 y 6 MUI/m^2 diarios por vía intraperitoneal, durante una semana. La segunda semana la misma dosis por vía subcutánea o intramuscular. Según la evolución del paciente, se puede reducir la frecuencia de administración a tres veces por semana a partir de la tercera semana. Este tratamiento se continúa hasta que no detecten los marcadores virales y desaparezcan los síntomas asociados con la enfermedad.

Necrosis hepática subaguda (subfulminante) en niños mayores de un año: se aplican entre 3 y 6 MUI/m^2 como dosis unitaria durante una a dos semanas, por vía intraperitoneal la primera semana e intramuscular o subcutánea después. El tratamiento se puede continuar con la misma dosis, tres veces por semana, según la evolución de los marcadores virales y la situación clínica del paciente.

Hepatitis B crónica en adultos: se aplican 6 MUI diarias por vía subcutánea o intramuscular durante dos semanas; después tres veces por semana durante cuatro semanas y dos veces por semana durante 16 semanas por vía subcutánea o intramuscular.

Hepatitis B crónica en niños: se aplican entre 3 y 6 MUI/m^2 por vía subcutánea o 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 en adultos: se aplican 3 MUI por vía intramuscular o subcutánea, tres veces por semana durante 48 semanas. La eficacia del tratamiento aumenta cuando el HEBERON® ALFA R 10 M se combina con ribavirina en dosis orales diarias de 200 - 400 mg, tres veces al día durante el mismo periodo de tiempo.

Hepatitis C crónica en niños: se aplican 50.000 UI/Kg de peso, con dosis máxima de 3 MUI durante 48 semanas.

Personas infectadas con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana: se aplican 3 MUI por vía subcutánea o intramuscular tres veces por semana durante el período asintomático. Se recomiendan dosis más elevadas (30 MUI/m^2/día) por vía subcutánea o intramuscular para pacientes con tiempo de evolución prolongado y enfermedad complicada con **Sarcoma de Kaposi**. HEBERON® ALFA R 10 M en dosis de 6 MUI/día durante seis semanas por vía subcutánea o intramuscular ha inducido remisiones total en casos con diagnóstico precoz de la enfermedad.

Dengue: Se debe usar siempre antes de 72 horas después del comienzo de los síntomas de la enfermedad. En niños se aplican dosis diarias de 50 a 100 000 UI/Kg de peso por vía subcutánea o

intramuscular, durante tres días. En adultos, 3 a 6 MUI con la misma frecuencia, vía de administración y duración del tratamiento.

Enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19): En adultos se aplican 3 MUI cada 48 horas por vía intramuscular o subcutánea por 2 semanas. En niños se aplican 100 000 UI/Kg de peso, con dosis máxima de 3 MUI, en igual frecuencia, vía de administración y duración del tratamiento. La eficacia del tratamiento con HEBERON® ALFA R 10 M se fortalece significativamente al comenzar el tratamiento en las primeras horas del debut de los síntomas respiratorios y al aplicar cuatro dosis del medicamento durante los primeros siete días de evolución de la enfermedad. No se debe comenzar el tratamiento y se debe detener inmediatamente la administración del HEBERON® ALFA R 10 M en pacientes en estado grave o crítico de la enfermedad.

Leucemia Mieloide Crónica y Leucemia de células peludas: se utiliza como tratamiento de mantenimiento de la remisión previamente obtenida con la quimioterapia. Una vez obtenida la remisión hematológica, se puede administrar por vía subcutánea o intramuscular HEBERON® ALFA R 10 M en días alternos, en dosis de 3 MUI/m^2 hasta que se produzca la remisión citogenética, se pueda realizar trasplante de médula ósea u ocurra progresión de la enfermedad.

Mieloma Múltiple: se utiliza como tratamiento de mantenimiento de la remisión previamente obtenida con la quimioterapia. Una vez obtenida la remisión, se puede administrar por vía subcutánea o intramuscular HEBERON® ALFA R 10 M en días alternos, en dosis de 3 MUI/m^2 hasta que se produzca la recaída de la enfermedad.

Linfoma no Hodgkin de grado bajo y medio de malignidad: se utiliza como tratamiento de mantenimiento de la remisión previamente obtenida con la quimioterapia. Después de haber obtenido la remisión por poliquimioterapia se aplican 6 MUI por vía subcutánea o intramuscular tres veces por semana durante un año o más, hasta que ocurra progresión de la enfermedad.

Micosis fungoide: Se aplican 9 MUI por vía subcutánea o intramuscular tres veces por semana o 6 MUI por vía subcutánea o intramuscular dos veces por semana durante un año o hasta que ocurra progresión de la enfermedad.

Policitemia vera, hipereosinofilia o trombocitemia: se aplican 3 MUI por vía subcutánea o intramuscular tres veces por semana durante 12 meses o hasta desaparición de las alteraciones hematológicas.

Carcinoma basocelular de piel: se aplica en casos donde la remoción quirúrgica no es posible o deseada. Se administran 1,5 MUI intralesionales, tres veces por semana durante tres semanas.

Carcinoma superficial de vejiga: se aplica como adyuvante de la remoción quirúrgica de las lesiones. Se administra mediante instilaciones intravesicales de 20 MUI de HEBERON® ALFA R 10 M en 50 mL, semanalmente durante ocho semanas y después mensualmente durante dos años.

Tumores Carcinoides: se aplican 3 MUI por vía subcutánea o intramuscular tres veces por semana durante 6 meses.

Hemangioma de la infancia: En tumores mayores de dos cm de diámetro se aplican 3 MUI/m^2, por vía subcutánea o intramuscular, diariamente durante seis meses y después tres veces por semana

hasta aproximadamente 12 meses por vía subcutánea o intramuscular. Esta misma dosis se puede aplicar por vía intralesional, dos veces por semana, si el tumor está bien delimitado.

Melanoma maligno: se aplica como adyuvante de la remoción quirúrgica de las lesiones en pacientes sin lesiones residuales pero en riesgo de desarrollar recurrencias, se debe emplear 20 MUI, cinco veces a la semana por vía endovenosa, intramuscular o subcutánea durante cuatro semanas. Posteriormente 10 MUI, tres veces por semana por vía subcutánea o intramuscular, hasta un año de tratamiento.

Carcinoma renal metastásico: se aplican 3 MUI por vía subcutánea o intramuscular tres veces por semana durante 6 meses.

Enfermedad de Peyronié: Se administra un bulbo de HEBERON® ALFA R 10 M 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. El tratamiento está indicado para aplicación intralesional en monoterapia o en combinación con terapia láser.

Cirrosis hepática: Se administran 3 MUI de HEBERON® ALFA R 10 M por vía subcutánea o intramuscular tres veces por semana durante 1 año.

Queloides: Se administran, antes del cierre de la herida, 3 MUI de HEBERON® ALFA R 10 M por vía pericicatricial, en los bordes y en el fondo de la herida quirúrgica. Posteriormente se aplica una segunda dosis idéntica del producto a los 21 días post-cirugía.

Esquizofrenia paranoide: Se administra una dosis de 3 MUI de HEBERON® ALFA R 10 M por vía subcutánea o intramuscular dos veces por semana y hasta un año de tratamiento, adyuvante al tratamiento habitual con drogas neurolépticas del paciente. El tratamiento está indicado como adjuvante de las drogas neurolépticas en el paciente.

Esclerosis Múltiple: Se administra una dosis de 10 MUI de HEBERON® ALFA R 10 M dos veces por semana, por vía subcutánea o 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 antinflamatorios no esteroideos u otros antipiréticos.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El HEBERON® ALFA R 10 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 IFN 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 ningún efecto teratogénico o sobre la fertilidad debido al HEBERON® ALFA R 10 M No se han realizado estudios clínicos para evaluar el efecto del producto en pacientes embarazadas. No obstante, existe experiencia en tratamiento de un grupo limitado de mujeres embarazadas con trombocitemia o leucemia mieloide crónica, donde no se produjeron alternaciones del embarazo, excepto un caso de bajo peso al nacer.

Durante la pandemia COVID-19 se empleó sin incidentes negativos el HEBERON® ALFA R 10 M para el tratamiento de las pacientes embarazadas diagnosticadas con la enfermedad, lo que elevó considerablemente las evidencias que permiten establecer el uso seguro del HEBERON® ALFA R 10 M durante el embarazo.

Se recomienda que el médico realice un análisis riesgo beneficio en cada paciente embarazada antes de utilizar HEBERON® ALFA R 10 M**.**

HEBERON® ALFA R 10 M no contiene alcohol bencílico por lo que puede ser empleado en lactantes. Se recomienda que el médico realice un análisis riesgo beneficio en cada paciente.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

La influencia de HEBERON® ALFA R 10 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 peligrosas.

Sobredosis:

Las pruebas de inocuidad en animales han mostrado una tolerancia a dosis enormes del HEBERON® ALFA R 10 M sin que se produzcan signos de toxicidad.

No obstante, en caso de detectarse sobredosis en el curso del tratamiento de algún paciente, se debe reajustar inmediatamente el esquema terapéutico con regreso a la dosis y posología correctas.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L03AB05.

Grupo farmacoterapéutico: inmunoestimulantes.

La farmacodinamia del IFN alfa-2b recombinante ha sido estudiada en humanos voluntarios sanos y pacientes y es similar a lo reportado para otras preparaciones de IFN alfa. Se ha demostrado que la administración de HEBERON® ALFA R 10 M produce incremento de la actividad de la enzima 2'-5' oligoadenilato sintetasa en leucocitos, aumento de la capacidad de producción de IFN alfa y de la actividad de células NK.

Las principales propiedades biológicas descritas para los IFNs alfa en la literatura (antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora) han sido encontradas para el HEBERON® ALFA R 10 M. Estos efectos biológicos son especie específica lo que hace difícil hacer evaluaciones pre-clínicas de efectividad en animales. Esta especificidad depende, probablemente, del hecho de que la afinidad de los IFNs alfa para los receptores en células heterólogas es muy baja o casi nula. El HEBERON® ALFA R 10 M marcado con [125I] se une a receptores específicos en varias líneas celulares. Esta unión, como era de esperar, es desplazada competitivamente por varias preparaciones de IFN alfa o beta, no marcados, pero no por IFN gamma.

El efecto antiviral del HEBERON® ALFA R 10 M ha sido comprobado en varios sistemas célula-virus mostrando todas las propiedades de IFN alfa. El estado antiviral inducido por HEBERON® ALFA R 10 M 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 10 M induce la enzima 2'5'oligoadenilato sintetasa en líneas celulares y en leucocitos de sangre periférica. Ha sido demostrado que esta enzima está involucrada directamente en el mecanismo de la acción antiviral de los IFNs, ya que 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

IFNs 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 VPH ha sido demostrado que el HEBERON® ALFA R 10 M, al igual que el IFN leucocitario natural, inhibe la expresión de genes virales.

Con respecto a la actividad antiproliferativa, los IFNs fueron las primeras proteínas naturales para las que 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 un tratamiento prolongado. Este resultado ha sido encontrado con HEBERON® ALFA R 10 M en líneas celulares provocando retraso en el crecimiento celular, cambios en la morfología celular y de la tumorogénesis 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 10 M 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 IFNs incluye acciones sobre varios elementos del sistema Inmune como: 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 IFN alfa. Estos efectos han sido demostrados para el HEBERON® ALFA R 10 M 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 10 M no es diferente del encontrado para los IFNs alfa en general. Los IFNs 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 10 M **l**iofilizado se ha estudiado en un estudio clínico, mediante comparación con otra preparación disponible en el mercado.

Estudio farmacocinético de dos formulaciones de IFN 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 liofilizadas de IFN alfa 2b humano recombinante: A) INTRON A (Schering-Plough, EE. UU.) y B) HEBERON® ALFA R 10 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^2, 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 10 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 IFN alfa. Con relación a los estudios de mutagénesis, se ha reportado un efecto protector del IFN alfa contra el daño del ADN cromosomal producido por rayos-X.

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

HEBERON® ALFA R 10 M liofilizado requiere disolver la pastilla de polvo blanco. Para su uso aplique los siguientes pasos:

1. Abrir la ampolleta de agua para inyección.
2. Abrir el bulbo de HEBERON® ALFA R 10 M.
3. Cargar jeringa con agua para inyección.
4. Reconstituir la pastilla de IFN liofilizado con el agua para inyección. Deslice el agua suave por las paredes del bulbo. No agitar.
5. Inspección visual de la solución resultante.
6. Cargar la jeringa con la solución resultante.
7. Administrar por vía subcutánea o intramuscular.

Una vez aplicado el medicamento se debe desechar el bulbo vacío o con el contenido remanente. En caso de observarse impurezas en la solución resultante en el paso 5 se debe desechar y reiniciar el proceso con otro bulbo de HEBERON® ALFA R 10 M.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2024-03-20.