

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

**Nombre:** Heberón® Alfa<sup>1</sup>  
(Interferón alfa 2b hu-rec)

**Forma farmacéutica:** Solución para inyección IM, IV, SC, IP, IT.

**Fortaleza:** 3 MUI, 5 MUI y 10 MUI

**Presentación:** Estuche con 1 bulbo.  
Estuche con 10 estuches individuales de 1 bulbo.  
Estuche con 25 bulbos.  
Estuche múltiple de 6 estuches con 25 bulbos.

**Titular del Registro Sanitario, país:** Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), Cuba

**Fabricante, país:** 1. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Cuba.  
Plantas 5 y Planta 6  
*Ingrediente Farmacéutico Activo.*

2. Centro Nacional de Biopreparados, Cuba.  
Planta Productos Parenterales 1 (PPP1)  
Planta Productos Parenterales 2 (PPP2)  
*Formulación, llenado.*  
  
Planta de Envase  
*Envase del producto final.*

3. Centro Nacional de Biopreparados, Cuba.  
Planta 10.  
*Inspección Visual, Etiquetado y Envase*

4. Changchun Heber Biological Technology Co.LTD, China<sup>2</sup>  
*Ingrediente Farmacéutico Activo*  
*Formulación, llenado y envase*

**Número de Registro Sanitario:** B-03-014-J05 (3 MUI)  
B-03-015-J05 (5 MUI)  
B-03-017-J05 (10 MUI)

**Fecha de Inscripción:** 5 de Febrero de 2003.

**Composición:**

**Cada bulbo de 0,3 mL contiene:**

Interferón alfa 2b hu- rec	3 000 000 UI mg
Alcohol Bencílico	3,0 mg
Cloruro de Sodio	
Polisorbato 80	
Fosfato de sodio dibásico	
Fosfato de sodio monobásico dihidratado	
Agua para inyección	

<sup>1</sup> En el nombre del producto se incluye la fortaleza. Ver acápite Fortaleza y Número de Registro.

<sup>2</sup> Este fabricante sólo aplica para las formulaciones 3 y 5 MUI.

**Cada bulbo de 0,5 mL contiene:**

Interferón alfa 2b hu- rec	5 000 000 UI mg
Alcohol Bencílico	5,0 mg
Cloruro de Sodio	
Polisorbato 80	
Fosfato de sodio dibásico	
Fosfato de sodio monobásico dihidratado	
Agua para inyección	

**Cada bulbo de 1 ml contiene:**

Interferón alfa 2b hu- rec	10 000 000 UI mg
Alcohol Bencílico	10,0 mg
Cloruro de Sodio	
Polisorbato 80	
Fosfato de sodio dibásico	
Fosfato de sodio monobásico dihidratado	
H <sub>2</sub> O para inyección	

**Plazo de validez:** 24 meses.

**Condiciones de almacenamiento:** Temperatura entre 2 y 8°C. No congelar, ni agitar.

**Indicaciones terapéuticas:**

El uso de Heberon Alfa R líquido 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 asociado al tratamiento quirúrgico. Se había demostrado que el tratamiento con IFN alfa es efectivo para obtener remisión completa o parcial de papilomas. Sin embargo en Cuba se prefirió su uso para evitar las recaídas previa exéresis quirúrgica de los tumores. Desde 1983 se lleva a cabo en el país un programa para la prevención de la recaída de las lesiones papilomatosas de localización laríngea, provocadas por la infección del VPH. A partir de 1994 el programa continúa según un nuevo protocolo que incluye las lesiones papilomatosas en todo el árbol respiratorio.

En condiloma acuminado la eficacia del Heberon Alfa R se ha demostrado en un estudio controlado con placebo y a doble ciegas, combinando el tratamiento sistémico y tópico con IFN alfa 2b recombinante (CIGB) en crema hidrófila a 20 000 UI-gramo. También se demostró en un estudio aleatorizado más de 90.0% de eficacia y seguridad biológica del interferón alfa 2b asociado a criocirugía para eliminar las lesiones y prolongar el intervalo libre de recidiva.

*Hepatitis Viral*

En la Necrosis Hepática subaguda el uso intraperitoneal e intramuscular de Heberon Alfa R aumenta significativamente la probabilidad de sobrevida y promueve la curación histológica.

En Hepatitis B crónica con antígeno "e" positivo se obtiene 50 % de seroconversión seis meses después de un esquema de cuatro meses. Heberon Alfa R es particularmente beneficioso en pacientes inmunodeprimidos con hepatitis B crónica.

En niños el Heberon Alfa R ha demostrado ser útil también, con un 40 % de seroconversión del antígeno "e", seis meses después de un esquema de seis meses. Esta respuesta llega 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 varias investigaciones con Heberon Alfa R que demuestran su utilidad en esta enfermedad. En conjunto se ha alcanzado 80% de respuesta enzimática (normalización de ALT) con monoterapia con Heberon Alfa R en hepatitis crónica C vs. 22% entre los grupos controles. El 41% de estas respuestas fueron sostenidas después de 9 meses de seguimiento.

En pacientes talasémicos, que están sometidos a transfusiones de sangre frecuentes y por tanto son grupos de riesgo para esta enfermedad, el Heberon Alfa R resultó eficaz con un 63% de negativización del ARN viral en suero (55% con normalización simultánea de la cifra de ALT) después de 12 meses de tratamiento con  $3 \times 10^6$  UI en días alternos. También en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis periódica con hepatitis C crónica, el Heberon Alfa R produjo 75% de respuesta virológica y 87% de respuesta enzimática.

La combinación con ribavirina aumenta la eficacia del tratamiento con Heberon Alfa R en la hepatitis crónica por virus C.

En niños, donde el diagnóstico de hepatitis C crónica es menos frecuente y hay muy pocos reportes en la literatura, el Heberon Alfa R también ha mostrado utilidad.

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 individuos en los estadios tempranos de la infección por VIH. El tratamiento a largo plazo con Heberon Alfa R redujo significativamente la proporción de individuos que desarrolló cualquier síntoma o que progresó 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 durante los estadios tempranos de la infección por VIH, aunque no después de la aparición de los síntomas de SIDA, es útil y puede prolongar lo sobrevida.

#### Dengue

Se ha demostrado que el uso precoz de IFN alfa, durante las primeras 72 horas de la infección, puede prevenir la aparición de complicaciones hemorrágicas graves y shock.

#### Neoplasias

##### Tejido Hematopoyético

*Leucemia a células peludas:* al igual que otras preparaciones de interferón alfa, Heberon Alfa R 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  $3 \times 10^6$ , 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. Se recomienda el uso de Heberon Alfa R 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

El IFN alfa 2b recombinante (CIGB) ha sido usado como terapia de mantenimiento después de remisión parcial o completa con melphalan – prednisona. El esquema fue  $3 \times 10^6$  IU, por vía intramuscular, 3 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 IFN.

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

Al igual que en el caso anterior, es posible obtener respuestas con Heberon Alfa R, en pacientes con este tipo de neoplasia. Sin embargo, el uso se recomienda 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.

En linfomas T cutáneos (Micosis Fungoide, Síndrome de Sézary y otros) se demostró eficacia del tratamiento con IFN alfa. Se obtuvo una tasa de respuesta elevada, de más del 50% aún a los 3 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

El IFN alfa 2b recombinante (CIGB) ha sido usado exitosamente para el tratamiento de pacientes con Policitemia Vera durante 6 – 12 meses con  $3 \times 10^6$  UI, 3 veces por semana. La respuesta se documentó en 4/7 pacientes pero no fue necesario aumentar las flebotomías en ningún caso y se pudieron suspender en tres. Los pacientes recayeron después de la suspensión del tratamiento. Se alcanzó respuesta en 7 pacientes con trombocitemia con un esquema de tratamiento similar. Estuvieron libres de recaídas durante más de 6 meses de tratamiento. Dos pacientes con Hipereosinofilia se mantuvieron sin recaídas durante un año con el mismo esquema también.

#### Tumores sólidos

El Heberon Alfa R ha resultado eficaz en el tratamiento de tumores sólidos que constituyen indicaciones reconocidas de este tipo de producto, tales como carcinoma renal, sarcoma de Kaposi asociado al SIDA, carcinoma basocelular y carcinoma superficial de vejiga. Además hay tumores que son indicaciones también reconocidas de las diferentes preparaciones de IFN alfa como es el caso del melanoma maligno y los tumores carcinoides, en los cuales el Heberon Alfa R es igualmente efectivo.

Por otra parte hay resultados que demuestran la eficacia del Heberon Alfa R en fibromas y hemangiomas de la infancia, que a pesar de ser tumores benignos, puede tener consecuencias muy graves para los enfermos.

#### Carcinoma basocelular de piel

El Heberon Alfa R constituye una alternativa en casos donde la exéresis quirúrgica de los tumores no es posible o deseada. Se ha demostrado que se obtiene 90% de respuesta objetiva con la aplicación intralesional de  $1,5 \times 10^6$  UI, 3 veces por semana durante 3 semanas. Los pacientes respondedores no presentaron recaídas después de un año de seguimiento.

#### Carcinoma superficial de vejiga

Se puede usar el Heberon Alfa R 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.

#### Hemangioma de la infancia

En un estudio donde se aplicó el Heberon Alfa R por vía subcutánea la tasa de respuesta global fue del 66%. En niños menores de un año de edad 65% tuvieron regresión y ninguno hizo progresión. Durante las edades más tempranas los tumores están aún en la fase proliferativa. Consecuentemente, la regresión espontánea es rara en este grupo etario y aún la estabilización puede ser considerada como un resultado satisfactorio. En los pacientes entre 1 y 5 años de edad la tasa de regresión fue del 83%. Aún en niños mayores de 5 años el 44% respondió al tratamiento,

a pesar de que estos pacientes tenían tumores ya refractarios a la mayoría de los tratamientos. No hubo efecto sobre el desarrollo físico o psicomotor. Se hizo un segundo estudio usando IFN alfa 2b recombinante (CIGB) intralesional,  $3 \times 10^6$  IU, 2 veces por semana durante 8 meses. Se obtuvo regresión tumoral en el 81% de los pacientes y enfermedad estable en el 19%. No hubo progresión en ningún caso. La regresión fue más frecuente (85.7%) en pacientes entre 1 y 5 años de edad, en niños sin antecedentes patológicos familiares de hemangioma y con tumores al nacer.

#### Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA

El Heberon Alfa R se ha empleado en el tratamiento de esta neoplasia, lográndose remisiones completas de entre 12 y 24 meses de duración después del uso intralesional.

#### Carcinoma renal metastásico

Es una de las indicaciones aceptadas internacionalmente para el IFN alfa-2b. Se han hecho dos reportes de casos tratados con Heberon Alfa R con carcinoma metastásico u operados de carcinoma renal donde el IFN se usa como tratamiento adyuvante o neoadyuvante de mantenimiento. En el primer estudio se obtuvo 55% de respuestas objetivas y 33% estabilizaciones de la enfermedad. La respuesta o estabilización fue de más de 18 meses en el 50% de los pacientes. En el segundo estudio se usó el Heberon Alfa R combinado con quimioterapia en casos con tumor metastásico o avanzado, no operable, obteniéndose sobrevida prolongada (42 meses) en uno de ellos. En cuanto al uso de Heberon Alfa R post-nefrectomía o cirugía conservadora del tumor, se reporta una sobrevida promedio de más de 40 meses, siendo mayor de 5 años en más del 50% de los pacientes.

#### Enfermedad de la Peyronié

En un estudio realizado, administrando 1 mL con  $10 \times 10^6$  UI de Heberon Alfa R, intralesional, dos veces por semana hasta la regresión total de las lesiones o 14 semanas en total, se obtuvo respuesta clínica completa en el 47% de los pacientes. La disfunción sexual desapareció en el 79% de los pacientes que la manifestaron; las lesiones palpables desaparecieron en el 62%, el ángulo de erección en el 47%, mientras que el dolor desapareció en el 94%. El rango de respuesta imagenológica obtenida fue de 88%, de ellas 53% de manera completa. La principal reacción adversa sistémica observada fue el síndrome pseudo-gripal (leve o moderado), lo cual se corresponde con lo reportado para este producto. La principal reacción adversa local fue la presencia de pequeños hematomas en 10 pacientes, edemas en 3 pacientes; quistes en 2 pacientes (escindidos por cirugía) y eventos de fuga venosa en 1 paciente.

#### Esquizofrenia paranoide

En un estudio aleatorizado, a doble ciegas, controlado con placebo, el tratamiento con Heberon Alfa R adyuvante a las drogas neurolépticas habituales demostró una menor frecuencia de recaídas en el grupo Heberon Alfa R (28%) con respecto al control (39%); reducción de la duración de las crisis en los pacientes tratados con Heberon Alfa R 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 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); 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 (19,7 g equivalentes de clorpromazina) con relación al grupo control (96 g equivalentes de clorpromacina). El medicamento fue bien tolerado y no hubo reacciones adversas significativas atribuibles al IFN, dada la dosis relativamente baja que se usó, 3 millones de UI de Heberon Alfa R 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 ninguno en el grupo IFN.

#### Esclerosis Múltiple

En un estudio aleatorizado realizado a doble ciegas, controlado con placebo, con 2 dosis de Heberon alfa R ( $10 \times 10^6$  UI y  $3 \times 10^6$  UI) en pacientes con la forma clínica de Esclerosis Múltiple exacerbación-remisión, el tratamiento con Heberon Alfa R 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 2 años del tratamiento entre el grupo de 10 M 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. Los criterios secundarios de respuesta mostraron: mayor por ciento de brotes graves (14.6 %) en el grupo placebo, mientras que en los grupos tratados con Heberon Alfa R hubo un 33.7 % reportados como brotes leves 2) 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 en la escala NRS. En relación con la escala de discapacidad EDSS en los grupos tratados con Heberon Alfa R 10M y 3M hubo una disminución de un punto, en el 10% y 7% respectivamente mayor en estos pacientes 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 10M, no así en el grupo Pb, ni en el de 3M.

En todos los casos fueron evaluados y registrados los eventos adversos del producto siendo estos fundamentalmente leves y/o moderados. Los eventos adversos estadísticamente significativos reportados con Heberon Alfa R versus placebo fueron: fiebre, escalofríos, astenia, cefalea mialgias y pérdida de peso. El total de efectos adversos fueron 27.2 % mayor con ambas dosis de Heberon Alfa R que con placebo, de ellos fueron evaluados como graves en el 11.5 % del total reportado en el grupo de 10 M.

El tratamiento con Heberon Alfa R mostró baja antigenicidad (2.17 %).

#### **Contraindicaciones:**

Heberón Alfa R está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a interferón alfa o a cualquiera de las sales presentes en la preparación.

Embarazo

Lactancia

Hemoglobinopatias

#### **Precauciones:**

El Interferón alfa 2b debe ser administrado con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca severa, alteraciones renales o hepáticas severas convulsiones u otra alteración funcional del sistema nervioso central y enfermedades autoinmunes o alérgicas.

#### Carcinogénesis

No hay evidencia, ni experimental ni de la literatura, que sugiera algún potencial carcinogénico. Por el contrario, se han encontrado efectos del IFN alfa 2b recombinante (CIGB) 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 puede ser mutagénico. Estas incluyen la prueba de Ames con cepas diferentes y la prueba con linfocitos humanos en cultivos buscando daño cromosomal.

#### Teratogénesis o efecto sobre la fertilidad

Las pruebas realizadas en ratas no han demostrado ningún efecto teratogénico o sobre la fertilidad debido al Heberon Alfa R.

#### Embarazo

No hay estudios acerca del uso de Heberon Alfa R en mujeres embarazadas. Por tanto, no está establecido su empleo seguro durante el embarazo y el médico debe hacer un análisis de riesgo beneficio en cada caso antes de usarlo.

### Uso en Pediatría

Heberon Alfa R ha sido usado en niños con hepatitis viral tipo B y C, papilomatosis laríngea y respiratoria recurrente 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.

### Sistema cardiovascular

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 interferón alfa-2b, exacerben una alteración cardíaca anterior.

### Sistema hematológico

El tratamiento con interferón alfa 2b 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 2 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 interferón alfa 2b puede ser leucopenia, se debe ser muy cuidadoso al administrarlo a pacientes con mielosupresión.

### Sistema renal

Como el riñón es el sitio donde se metaboliza el principio activo, se debe tener cuidado al usar interferón alfa 2b en pacientes con función renal comprometida, debiendo considerarse reducción de la dosis si es necesario.

### Psiquiatría y Sistema Nervioso Central (SNC)

Se han observado efectos graves en el SNC, concretamente depresión, ideación suicida e intento de suicidio en algunos pacientes durante el tratamiento con interferón alfa e incluso tras la interrupción del tratamiento, principalmente durante el período de seguimiento de 6 meses. Se han observado otros efectos sobre el SNC con los interferones alfa, incluyendo comportamiento agresivo (a veces dirigido hacia otras personas), confusión y alteraciones del estado mental. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con el fin de detectar cualquier signo o síntoma de trastornos psiquiátricos. Si estos síntomas aparecen, el médico debe tener en cuenta la gravedad potencial de estas reacciones adversas y debe considerar la necesidad de un tratamiento terapéutico adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran o se aprecia ideación suicida, se recomienda interrumpir el tratamiento con interferón alfa 2b y controlar al paciente, con el tratamiento psiquiátrico apropiado.

### Pacientes con existencia o antecedentes de acontecimientos psiquiátricos graves

Si se considera necesario el tratamiento con interferón alfa 2b en pacientes con existencia o con antecedentes de acontecimientos psiquiátricos graves, éste solamente se debe iniciar tras haber garantizado un diagnóstico individualizado apropiado y un tratamiento terapéutico de los acontecimientos psiquiátricos.

### Sistema endocrino

Con el empleo de interferones alfa, se han observado anomalías de la función tiroidea o empeoramiento de enfermedades tiroideas preexistentes. Los pacientes con estas alteraciones que no puedan ser controlados de manera efectiva con la medicación, no deben comenzar el tratamiento con interferón alfa 2b en monoterapia ni en combinación con ribavirina. Los pacientes que desarrollen estas alteraciones durante el tratamiento y que no puedan ser controlados con la medicación, deben interrumpir la terapia.

### Enfermedades autoinmunes

El uso de diferentes preparaciones de interferón alfa ha sido asociado a un incremento de manifestaciones alérgicas o autoinmunes como broncoconstricción, lupus eritematoso, psoriasis, dermatitis atópica o tiroiditis.

### Cambios oculares

Al igual que con otros interferones, se han observado en raras ocasiones, retinopatías, incluyendo hemorragias retinianas, manchas algodinosas, 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 interferón alfa 2b. En presencia de infiltrados pulmonares o de trastornos de la función pulmonar, persistentes o inexplicables, el tratamiento debe ser suspendido.

### Transplante

La seguridad y la eficacia de un tratamiento con interferón alfa 2b no han sido estudiadas en los pacientes con transplante hepático.

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

Como uno de los efectos tóxicos asociados con el uso de IFN alfa 2b Hu-r puede ser leucopenia, se debe ser muy cuidadoso al administrarlo a pacientes con mielosupresión.

Se han reportado reacciones adversas del sistema nervioso central en algunos pacientes que han recibido diferentes preparaciones de interferón alfa a dosis relativamente altas. Estas reacciones incluyen disminución de la agilidad mental, función exagerada del sistema nervioso central y obnubilación. Muchas de estas anomalías fueron ligeras y reversibles después de reducir la dosis o discontinuar la terapia con interferón.

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.

### **Efectos indeseables:**

Los efectos colaterales principales encontrados en el uso de Heberon Alfa R son similares a los reportados para otras preparaciones de IFN alfa. Estas reacciones adversas son dependientes de la dosis y reversibles. Su intensidad es generalmente leve (no requiere tratamiento) o moderada (responde al tratamiento sintomático). Los pacientes que reciben dosis  $\geq 6 \times 10^6$  UI pueden tener reacciones adversas severas que requieren medidas adicionales, hospitalización, prolongación de la hospitalización o suspensión del tratamiento. Las reacciones adversas reportadas en 809 pacientes de varios estados clínicos se relacionan en la tabla a continuación. También se han reportado casos aislados con reacciones alérgicas leves (rash, prurito), pérdida del cabello y toxicidad cardiovascular.

**Frecuencia de las principales reacciones adversas después del uso de IFN alfa-2b (CIGB).  
Análisis de 809 pacientes de diferentes ensayos clínicos.**

Reacción Adversa	Frec.	Reacción Adversa	Frec.	Reacción Adversa	Frec.
Fiebre	61,7	Malestar general	3,9	Aumento de la ALAT	1,9
Cefalea	27,1	Vómitos	3,5	Hipotensión	1,6
Escalofríos	22,5	Anemia	3,2	Disminución de la líbido	1,5
Mialgias	19,8	Disminución de hemoglobina	3,0	Mareos	1,4
Artralgias	17,0	Dolor lumbar	2,6	Diarreas	1,4
Astenia	15,2	Prurito	2,5	Sequedad en la garganta	1,4
Anorexia	13,8	Taquicardia	2,5	Somnolencia	1,1
Pérdida de peso	6,2	Trombocitopenia	2,2	Debilidad muscular	1,1
Alopecia	5,3	Leucopenia	2,1	Linfocitosis	1,1
Náuseas	4,1	Dolores óseos	1,9	Febrícula	0,9

**Posología y modo de administración:**

En adultos la dosis corriente es de 3 a 6 x 10<sup>6</sup> UI. En algunas situaciones particulares de pacientes con cáncer pueden usarse dosis mayores, teniendo en mente que los efectos secundarios serán también más intensos. En niños la dosis usual es de 3 a 6 x 10<sup>6</sup> UI por m<sup>2</sup> de superficie corporal.

La frecuencia de administración varía entre diaria y tres, dos o una veces por semana. Las dos últimas opciones son las más usadas en esquemas prolongados de tratamiento.

La vía de administración es intramuscular o subcutánea. Sin embargo, las vías endovenosa, intratecal, intralesional e intraperitoneal son posibles también.

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 (UI)
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 mes	6 x 10 <sup>6</sup> mes

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

*Condiloma acuminado*

6 x 10<sup>6</sup> UI 3 veces por semana por vía intramuscular durante 6 semanas.

3 x 10<sup>6</sup> UI 3 veces por semana por vía intramuscular durante 6 semanas, combinado con aplicación de criocirugía de las lesiones cada 15 días.

### Hepatitis viral

#### Hepatitis subaguda

12 a 15 x 10<sup>6</sup> UI durante 3 a 5 días, por vía intraperitoneal o intramuscular, seguido por 6 x 10<sup>6</sup> UI 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 x 10<sup>6</sup> UI/m<sup>2</sup> diarios por vía intraperitoneal durante una semana. 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 x 10<sup>6</sup> UI/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 3 veces por semana, según los marcadores virales y la situación clínica.

#### Hepatitis B crónica

En adultos: 6 x 10<sup>6</sup> UI diarias por vía intramuscular durante 2 semanas; después 3 veces por semana durante 4 semanas y 2 veces por semana durante 16 semanas.

#### En niños

3 a 6 x 10<sup>6</sup> UI/m<sup>2</sup> por vía intramuscular 3 veces por semana durante 16 semanas. Si el niño es mayor de 12 años, la dosis debe ser 6 x 10<sup>6</sup> UI.

#### Hepatitis crónica no A, no B, C

3 x 10<sup>6</sup> UI por vía intramuscular o subcutánea, 3 veces por semana durante 9 meses. La eficacia del tratamiento aumenta cuando el IFN se combina, siempre que sea posible, con ribavirina, 200 - 400 mg, 3 veces al día durante el mismo periodo de tiempo.

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

3 x 10<sup>6</sup> UI 3 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 x 10<sup>6</sup> UI/m<sup>2</sup>/día, como otras preparaciones de interferón alfa recombinante. Sin embargo, en los casos en que el diagnóstico se realizó precozmente, Heberon Alfa R ha inducido remisiones totales con una dosis de 6 x 10<sup>6</sup> UI/día durante 6 semanas

#### Denque

Se debe usar antes de 72 horas después del comienzo de los síntomas. En niños, 50 a 100 000 UI/Kg. de peso, diarias durante 3 días. En adultos, 3 a 6 x 10<sup>6</sup> UI con la misma frecuencia.

#### Leucemia Mieloide Crónica

Una vez obtenida la remisión hematológica, se puede administrar Heberon Alfa R en días alternos, a razón de 3 x 10<sup>6</sup> UI/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 grado bajo y medio de malignidad

Después de haber obtenido la remisión por poliquimioterapia: 6 x 10<sup>6</sup> UI 3 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 x 10<sup>6</sup> UI, intralesionales, 3 veces por semana durante 3 semanas.

### Carcinoma superficial de vejiga

Instilaciones intravesicales de 20 x 10<sup>6</sup> UI de Heberon Alfa R en 50 mL, semanalmente durante 8 semanas y después mensualmente durante 2 años.

### Hemangioma de la infancia

En tumores mayores de 2 cm de diámetro, 3 x 10<sup>6</sup> UI/m<sup>2</sup>, por vía subcutánea, diariamente durante 6 meses y después 3 veces por semana hasta aproximadamente 12 meses. Esta misma dosis se puede aplicar por vía intralesional, 2 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 debe emplear 20 x 10<sup>6</sup> UI, 5 veces a la semana por vía endovenosa o intramuscular, durante 4 semanas. Posteriormente 10 x 10<sup>6</sup> UI, 3 veces por semana por vía subcutánea o intramuscular, hasta un año de tratamiento.

### Enfermedad de Peyronié

Se administra un bulbo de Heberon Alfa R 10 M por vía intralesional, con una frecuencia de 2 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 millones de UI de Heberon Alfa R 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 millones de UI de Heberon Alfa R dos veces por semana, por vía intramuscular hasta 2 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 Heberón Alfa R 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

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

#### Embarazo

No hay estudios acerca del uso de Heberon Alfa R en mujeres embarazadas. Por tanto, no está establecido su empleo seguro durante el embarazo y el médico debe hacer un análisis de riesgo beneficio en cada caso antes de usarlo.

#### Lactancia

Este compuesto contiene alcohol bencílico por lo que no debe administrarse a recién nacidos.

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

La influencia de Heberon Alfa R sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Si el paciente presenta mareos, confusión, somnolencia o fatiga, debe advertírsele que debe evitar conducir vehículos o utilizar máquinas.

### **Sobredosis:**

Las pruebas de inocuidad en animales han mostrado una tolerancia a dosis enormes del Heberon Alfa R, sin que se produzcan signos de toxicidad.

Las reacciones adversas al IFN alfa 2b son dosis – dependientes. A dosis mayores de  $10 \times 10^6$  UI/m<sup>2</sup> de superficie corporal se producen las mismas reacciones adversas aunque con mayor intensidad. Se han descritos estados de astenia intensa y depresión a dosis muy altas. Estos efectos son reversibles.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Todas las propiedades biológicas descritas para los interferones alfa en la literatura (antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora) han sido encontradas para el interferón alfa 2b hu-rec. 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 interferones alfa para los receptores en células heterólogas es muy baja o casi nula. El interferón alfa 2b hu-rec. (CIGB) 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 interferones alfa o beta no marcados, pero no por interferón gamma.

El efecto antiviral del interferón alfa 2b hu-rec. (CIGB) ha sido comprobado en varios sistemas célula-virus mostrando todas las propiedades de interferón alfa. El estado antiviral inducido por interferón alfa 2b hu-rec. (CIGB) en células sensibles "in vitro" comienza a los 30 minutos y alcanza su nivel máximo después de 6 horas de tratamiento. Se inhibe la replicación tanto de virus ADN como ARN. El interferón alfa 2b hu-rec. (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 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 interferón alfa 2b hu-rec. (CIGB), al igual que el interferón leucocitario natural, inhibe la expresión de genes virales.

Con respecto a la actividad antiproliferativa, los interferones son las primeras proteínas naturales donde se describió una acción reguladora negativa sobre el crecimiento celular, teniendo una interacción antagonista 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 interferón alfa 2b hu-rec. (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 interferón alfa 2b hu-rec. (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: 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 2b hu rec. Estos efectos han sido demostrados para el interferón alfa 2b hu-rec. (CIGB) y pueden jugar un papel relevante en sus acciones terapéuticas, particularmente la anti- tumoral.

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

El metabolismo del interferón alfa 2b hu rec. (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 IFN alfa 2b (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 (Heber Biotec, Cuba). El diseño del estudio contempló la administración de  $10 \times 10^6$  UI 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.

### Estudio de bioequivalencia de dos formulaciones de Interferón alfa 2b humano recombinante en voluntarios sanos. Estudio aleatorizado, cruzado, a doble ciega

Se diseñó un estudio aleatorizado, cruzado, a doble ciegas, con la finalidad de comparar parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos así como la seguridad biológica de dos formulaciones líquidas de interferón (IFN) alfa 2b recombinante administradas por vía parenteral (subcutánea) a una dosis de 20 millones UI (10 MUI en cada región deltoidea, dosis única). Se comparó una formulación cubana (A) producida por el CIGB (Heber Biotec S.A.) contra el INTRON A (formulación B) producido por la Schering-Plough, EE.UU. Se incluyeron 14 sujetos aparentemente sanos, del sexo masculino, con edades entre 23 y 34 años, y con un índice de masa corporal entre 18 y 31,6 Kg/m<sup>2</sup>, que dieron su consentimiento informado escrito. El estudio se realizó en 2 fases (96 horas de duración cada una) con un período de lavado de 3 semanas entre ambas. La concentración en suero del principio activo (IFN) se midió en las primeras 48 horas, donde se tomaron 14 muestras de sangre. Se determinaron variables clínicas y de laboratorio siguiendo parámetros farmacodinámicos y de seguridad biológica del principio activo. Niveles séricos de  $\beta$ 2-microglobulina ( $\beta$ 2m) fueron medidos además a las 72 y 96 horas. Los grupos de tratamiento fueron homogéneos según todas las variables demográficas y de base analizadas. Los resultados a partir de las mediciones de IFN por el ensayo de actividad antiviral mostraron la existencia de similitud entre ambas formulaciones, desde el punto de vista clínico, de la mayoría de los parámetros farmacocinéticos evaluados, excepto el área bajo la curva (AUC) y la biodisponibilidad absoluta (Fa). Los valores promedios para AUC fueron 2535 vs. 2094 UI.h/mL y los de Fa fueron 0,63 y 0,52, para A y B, respectivamente representando en ambos casos una diferencia del 21%. Se concluyó bioequivalencia para los valores de  $C_{max}$  (259 vs. 271 UI/mL) y

Tmax (7 horas para ambas). Asimismo, no se encontraron diferencias clínicamente significativas en cuanto al aclaramiento (CL: 2,68 L para ambas) tiempos de vida media ( $t_{1/2}$ : 7,67 vs 8,17 h), constante de eliminación terminal ( $K_e$ : 0,095 vs. 0,094  $h^{-1}$ ), tiempos medios de residencia (MRT: 14,3 h para ambas) y fracciones absorbidas (Fabs: 0,98 vs. 0,92). Las determinaciones de actividad antiviral medida hasta las 48 horas de administración permitieron cubrir siempre más del 80% del área bajo la curva. Con las variables farmacodinámicas de tipo clínico (temperatura, frecuencia cardíaca, tensiones arteriales sistólica y diastólica) se obtuvieron resultados muy similares entre las formulaciones a lo largo de todo el período de evaluación. 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. La comparación de la cinética del IFN y de la 2M a partir de resultados parciales de las determinaciones por EIA no muestra en su conjunto diferencias clínicas ni estadísticas entre ambas formulaciones. Ambas formulaciones produjeron disminuciones de los parámetros hematológicos medidos. No se encontraron en general diferencias en la producción o intensidad de los eventos adversos presentados y las mismas fueron en general bien toleradas. No obstante, en dos individuos (uno de cada formulación) se presentaron eventos adversos graves prolongados o que no cedieron con facilidad a la medicación impuesta. Estos individuos constituyeron salidas del ensayo al término de la primera fase. Los eventos adversos más frecuentes fueron: fiebre (100 % en ambos períodos de tratamiento), taquicardia (84,6 %), cefalea (80,8 %), dolor lumbar (46,1 %) y linfopenia (42,3 %).

#### Datos de pre-clínica y seguridad

La toxicidad aguda parenteral del interferón alfa 2b (CIGB) ha sido estudiada en ratones y ratas a dosis hasta de 30 millones UI/Kg. No se observó mortalidad relacionada con el tratamiento, ni cambios en el peso de varios órganos o en 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 eliminar el bulbo vacío. En caso de observarse impurezas en la formulación desechar el producto.

**Fecha de aprobación / revisión del texto:** 6 de enero de 2014