

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ROFERON-A 3 millions d'unités internationales (UI) solution injectable en seringue pré-remplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Roferon-A 3 Millions UI solution injectable en seringue pré-remplie :
Chaque seringue pré-remplie contient 3 millions d'unités internationales d'interféron alfa-2a* par 0,5 ml** (3 millions UI/0,5 ml).

* produit à partir d'Escherichia coli par une technique d'ADN recombinant.

** contient un surdosage en volume.

Pour la liste complète des excipients, voir 6.1.

Excipients à effet notoire :

Alcool benzylique (10 mg/1 ml)

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue pré-remplie.

La solution est limpide et incolore à légèrement jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Roferon-A est indiqué dans le traitement :

- de la leucémie à tricholeucocytes,
- de la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) en phase chronique avec présence de chromosome Philadelphie. Roferon-A n'est pas une alternative thérapeutique pour les patients atteints de LMC qui ont un donneur HLA compatible dans leur famille et pour lesquels une greffe de moelle osseuse allogénique est planifiée ou possible dans un futur proche. L'efficacité curative potentielle de Roferon-A n'a pas encore été démontrée dans cette indication.
- du lymphome cutané à cellules T. L'interféron alfa-2a (Roferon-A) peut être efficace chez des patients en phase évolutive, réfractaires aux traitements conventionnels ou ne relevant pas de ceux-ci,
- de l'hépatite chronique B de l'adulte, histologiquement prouvée, avec présence de marqueurs de la réplication virale, c'est-à-dire ADN du VHB ou antigène HBe,
- de l'hépatite chronique C de l'adulte, histologiquement prouvée, avec anticorps anti-VHC ou ARN-VHC positifs et élévation de l'alanine amino-transférase sérique (ALAT) en l'absence de décompensation hépatique.

L'efficacité de l'interféron alfa-2a dans le traitement de l'hépatite C est augmentée quand il est associé à la ribavirine. Roferon-A doit être donné seul principalement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.

- du lymphome folliculaire non-hodgkinien,
- du cancer du rein à un stade avancé.
- des patients atteints d'un mélanome malin de stade II selon la classification AJCC (index de Breslow > 1,5 mm, sans atteinte ganglionnaire, ni extension cutanée) et sans maladie décelable après exérèse chirurgicale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Les différentes formulations galéniques de Roferon-A ne peuvent être utilisées dans toutes les indications mentionnées dans la rubrique 4.1. Les seringues pré-remplies seront seulement prescrites là où la dose correspondante est demandée.

- **LEUCEMIE A TRICHOLEUCOCYTES**

Posologie initiale

3 Millions UI administrés quotidiennement en injection sous-cutanée pendant 16 à 24 semaines. En cas d'intolérance, soit la dose journalière sera réduite à 1,5 Millions UI, soit la fréquence d'administration sera diminuée à trois injections par semaine, soit la dose et la fréquence d'administration seront toutes les deux réduites.

Posologie d'entretien

3 Millions UI administrés trois fois par semaine en injection sous-cutanée. En cas d'intolérance, la dose journalière sera diminuée à 1,5 Millions UI 3 fois par semaine.

Durée du traitement

Les patients doivent être traités pendant environ six mois avant que le médecin ne prenne la décision de la poursuite du traitement chez les patients répondeurs ou de l'arrêt du traitement chez les patients non répondeurs. Des patients ont été traités jusqu'à vingt mois consécutifs. La durée optimale du traitement de la leucémie à tricholeucocytes par Roferon-A n'a pas été déterminée.

La dose minimale efficace de Roferon-A dans la leucémie à tricholeucocytes n'a pas été établie.

- LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

Roferon-A est indiqué dans le traitement des patients atteints de Leucémie Myéloïde Chronique en phase chronique avec présence du chromosome Philadelphie. Roferon-A n'est pas une alternative thérapeutique pour les patients atteints de LMC qui ont un donneur HLA compatible dans leur famille et pour lesquels une greffe de moelle osseuse allogénique est planifiée ou possible dans un avenir proche.

Roferon-A permet d'obtenir une rémission hématologique chez 60 % des patients en phase chronique de Leucémie Myéloïde Chronique, quel qu'ait été le traitement précédent. Deux tiers de ces patients présentent une réponse hématologique complète au plus tard 18 mois après la mise en route du traitement.

A la différence des chimiothérapies cytotoxiques, l'interféron alfa-2a peut engendrer des réponses cytogénétiques soutenues et durables au-delà de 40 mois. L'efficacité curative potentielle du Roferon-A n'a pas encore été démontrée dans cette indication.

Posologie

Il est conseillé d'administrer Roferon-A en injection sous-cutanée pendant 8 à 12 semaines à des patients âgés de 18 ans et plus. Le schéma thérapeutique recommandé est le suivant :

- : 3 Millions UI/jour
- : 6 Millions UI/jour
- : 9 Millions UI/jour.

Durée du traitement

Les patients doivent être traités au minimum huit semaines et même de préférence pendant au moins douze semaines, avant que le médecin ne décide de la poursuite du traitement chez les patients répondeurs ou de l'arrêt du traitement chez les patients dont les paramètres hématologiques n'ont pas été modifiés. Les patients répondeurs doivent être traités jusqu'à rémission hématologique complète ou pendant 18 mois au maximum. Tous les patients en rémission hématologique complète doivent poursuivre le traitement à la posologie de 9 Millions UI/jour (posologie optimale) ou de 9 Millions UI 3 fois par semaine (posologie minimale) afin d'obtenir une réponse cytogénétique le plus rapidement possible. La durée optimale du traitement de la Leucémie Myéloïde Chronique par Roferon-A n'a pas été déterminée bien que des réponses cytogénétiques aient été observées deux ans après le début du traitement.

La tolérance, l'efficacité et la posologie optimale de Roferon-A n'ont pas été établies chez l'enfant atteint de Leucémie Myéloïde Chronique.

- LYMPHOME CUTANE A CELLULES T (LCCT)

L'interféron alfa-2a (Roferon-A) peut être efficace chez les patients atteints de lymphome cutané à cellules T en évolution, réfractaires ou ne relevant pas des traitements conventionnels.

La posologie optimale n'a pas été établie.

Posologie initiale

Roferon-A doit être administré en injection sous-cutanée par paliers jusqu'à la dose de 18 Millions UI par jour, pendant 12 semaines, chez les patients âgés de 18 ans et plus. Le schéma recommandé pour l'augmentation des doses est le suivant :

- Millions UI/jour
- Millions UI/jour
- Millions UI/jour.

Posologie d'entretien

Roferon-A doit être administré en injection sous-cutanée trois fois par semaine à la dose maximale tolérée par le patient, sans excéder 18 Millions UI.

Durée du traitement

Les patients doivent être traités pendant au moins 8 semaines et de préférence pendant au moins 12 semaines avant que le médecin ne décide de continuer le traitement chez les patients répondeurs ou de l'arrêter chez les patients non répondeurs. La durée minimale de traitement chez les répondeurs doit être de 12 mois afin d'optimiser les chances d'obtenir une réponse complète et un maintien prolongé de la réponse. Des patients ont été traités jusqu'à 40 mois consécutifs. La durée optimale de traitement par Roferon-A dans le lymphome cutané à cellules T n'a pas été déterminée.

Précaution

Chez environ 40 % des patients atteints de LCCT, il n'a pas été observé de réponse tumorale objective. Les réponses partielles apparaissent en général dans les trois mois et les réponses complètes dans les six mois bien qu'il faille souvent plus d'un an pour obtenir les réponses optimales.

- HEPATITE CHRONIQUE B

Roferon-A est indiqué dans le traitement de l'hépatite B chronique de l'adulte, histologiquement prouvée, avec présence de marqueurs de la réplication virale, c'est-à-dire ADN du VHB ou l'antigène HBe.

Posologie recommandée

Le schéma de traitement optimal n'a pas encore été établi. La dose se situe généralement entre 2,5 Millions UI/m² et 5 Millions UI/m² de surface corporelle, administrée en sous-cutané trois fois par semaine pendant 4 à 6 mois.

La posologie peut être adaptée en fonction de la tolérance du patient au médicament. Si aucune amélioration n'a été observée après 3 ou 4 mois de traitement, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Enfants : Des doses allant jusqu'à 10 Millions UI/m² ont été administrées sans incident aux enfants ayant une hépatite chronique B. L'efficacité du traitement n'a cependant pas été démontrée.

- HEPATITE CHRONIQUE C

ROFERON-A EN ASSOCIATION AVEC LA RIBAVIRINE

Patients rechuteurs

Roferon-A est donné en association avec la ribavirine aux patients adultes atteints d'hépatite chronique C ayant préalablement répondu à un traitement par interféron alpha en monothérapie, mais ayant rechuté après l'arrêt du traitement.

Posologie

Roferon-A : 4,5 Millions UI 3 fois par semaine par voie sous-cutanée pendant 6 mois.

Posologie de la ribavirine

Dose de ribavirine : 1000 à 1200 mg/jour en deux prises (une le matin avec le petit déjeuner et une le soir avec le repas). Se référer au RCP de la ribavirine pour des informations complémentaires sur la posologie et le mode d'administration de la ribavirine.

Patients non-traités

L'efficacité de l'interféron alfa-2a dans le traitement de l'hépatite C est augmentée quand il est associé à la ribavirine. Roferon-A doit être donné seul principalement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.

Posologie

Roferon-A : 3 à 4,5 Millions UI 3 fois par semaine par voie sous-cutanée pendant au moins 6 mois. Le traitement doit être poursuivi pendant 6 mois supplémentaires chez les patients infectés par un génotype 1 avec une charge virale élevée avant le traitement et ayant un ARN-VHC négatif au 6ième mois.

Posologie de la ribavirine : voir ci-dessus.

Les autres facteurs prédictifs de mauvaise réponse (âge > 40 ans, sexe masculin, fibrose en pont) doivent être pris en compte quant à la poursuite du traitement jusqu'à 12 mois.

Les patients, n'ayant pas de réponse virologique après 6 mois de traitement (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection) n'ont généralement pas de réponse virologique prolongée (ARN-VHC en dessous de la limite de détection 6 mois après l'arrêt du traitement).

ROFERON-A EN MONOTHERAPIE

Roferon-A doit être donné en monothérapie principalement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.

Posologie initiale

En traitement d'attaque, Roferon-A doit être administré à la posologie de 3 à 6 Millions UI par voie sous-cutanée, 3 fois par semaine, pendant 6 mois, si la tolérance du patient le permet. Chez les patients non-répondeurs après 3 à 4 mois de traitement, l'arrêt de Roferon-A doit être envisagé.

Posologie d'entretien

Les patients, dont les ALAT sériques se sont normalisées et/ou l'ARN-VHC est devenu indétectable, nécessitent un traitement d'entretien à la dose de 3 Millions UI de Roferon-A, 3 fois par semaine, pendant 6 mois supplémentaires ou plus, afin de consolider la réponse complète. La durée optimale du traitement n'a pas encore été déterminée mais un traitement d'au moins 12 mois est recommandé.

A noter

Chez la majorité des patients qui rechutent après avoir reçu un traitement approprié par Roferon-A seul, les rechutes surviennent dans les 4 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

- LYMPHOME FOLLICULAIRE NON-HODGKINIEN

Roferon-A prolonge la survie sans récurrence et la survie sans progression lorsqu'il est utilisé en association à une chimiothérapie de type CHOP, chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire de stade avancé (masse tumorale élevée). Toutefois, l'efficacité de ce traitement adjuvant par interféron alfa-2a n'a pas encore été établie en terme de survie globale à long terme.

Posologie recommandée

Roferon-A doit être administré associé à une chimiothérapie conventionnelle (telle que cyclophosphamide, prednisone, vincristine et doxorubicine), selon le schéma posologique de 6 millions d'UI/m² en sous-cutané de J 22 à J 26 de chaque cycle de 28 jours.

- **CANCER DU REIN à un stade avancé**

ASSOCIATION A LA VINBLASTINE

Le traitement par Roferon-A en association à la vinblastine induit un taux de réponse globale d'environ 17 à 26 %, retarde la progression de la maladie et prolonge la survie globale chez les patients atteints d'un cancer du rein à un stade avancé.

Posologie recommandée

Roferon-A doit être administré par voie sous-cutanée à la dose de 3 millions d'UI, 3 fois par semaine la première semaine, 9 millions d'UI 3 fois par semaine la semaine suivante et 18 millions d'UI 3 fois par semaine par la suite.

La vinblastine doit être administrée de façon concomitante par voie intraveineuse, conformément aux instructions du fabricant, à la dose de 0,1 mg/kg, une fois toutes les 3 semaines.

Si Roferon-A à la dose de 18 millions d'UI 3 fois par semaine n'est pas toléré, la posologie peut être réduite à 9 millions d'UI 3 fois par semaine.

Le traitement doit être administré pendant au moins 3 mois, jusqu'à un maximum de 12 mois ou jusqu'à l'apparition d'une maladie évolutive. Les patients présentant une réponse complète peuvent arrêter le traitement 3 mois après confirmation de la réponse.

ASSOCIATION AU BEVACIZUMAB (AVASTIN)

Posologie recommandée

9 Millions UI par voie sous-cutanée 3 fois par semaine jusqu'à progression de la maladie ou au maximum pendant 12 mois. La tolérance et l'efficacité du traitement par Roferon-A après 12 mois n'ont pas été étudiées.

Le traitement par Roferon-A peut être initié à une dose plus faible (3 ou 6 Millions UI). Cependant, la dose recommandée de 9 Millions UI doit être atteinte dans les 2 premières semaines de traitement.

Si Roferon-A à la dose de 9 Millions UI 3 fois par semaine n'est pas toléré, la posologie peut être réduite à une dose minimum de 3 Millions UI 3 fois par semaine.

Les injections de Roferon-A doivent être administrées après la fin de la perfusion d'Avastin. Pour plus d'informations sur l'utilisation en association à Avastin, veuillez vous reporter au RCP d'Avastin.

- **MELANOME MALIN APRES RESECTION CHIRURGICALE**

Un traitement adjuvant à faible dose de Roferon-A prolonge l'intervalle libre sans récurrence chez des patients atteints d'un mélanome malin (épaisseur de la tumeur > 1,5 mm) sans métastase ganglionnaire ou à distance, après exérèse.

Posologie recommandée

Roferon-A doit être administré par voie sous-cutanée à la dose de 3 millions d'UI, trois fois par semaine, pendant 18 mois, en commençant au plus tard 6 semaines après l'intervention chirurgicale. En cas d'intolérance, la posologie devra être diminuée à 1,5 millions d'UI trois fois par semaine.

4.3 Contre-indications

Roferon-A est contre-indiqué en cas de :

- Antécédents d'hypersensibilité à l'interféron alfa-2a recombinant ou à tout autre composant du produit listé dans la rubrique 6.1,
- Affection cardiaque sévère pré-existante ou antécédents de maladie cardiaque. Aucun effet cardiotoxique direct n'a été démontré, mais il est probable que les effets secondaires aigus limitants (fièvre, frissons) fréquemment associés à l'administration de Roferon-A, peuvent aggraver une affection cardiaque préexistante,- Insuffisance sévère rénale, médullaire ou hépatique, - Epilepsie non contrôlée et/ou atteinte des fonctions du système nerveux central (voir rubrique 4.4.),- Hépatite chronique évoluée et décompensée ou cirrhose hépatique,- Hépatite chronique récemment traitée ou en cours de traitement par des agents immunosuppresseurs,- L'alcool benzylique, qui est un excipient de Roferon-A solution injectable, a été associé dans de rares occasions à des cas de toxicité potentiellement fatals et de réactions anaphylactoïdes chez des enfants jusqu'à 3 ans. En conséquence, Roferon-A solution injectable ne doit pas être utilisé chez les prématurés, les nouveau-nés à terme, les nourrissons et les enfants jusqu' à 3 ans. Roferon-A solution injectable contient 10 mg/ml d'alcool benzylique.

Traitement en association avec la ribavirine : si l'interféron alfa-2a doit être administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite chronique C, voir également le RCP de la ribavirine.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom commercial du produit administré doit être clairement inscrit (ou déclaré) dans le dossier du patient.

Roferon-A doit être administré sous le contrôle d'un médecin qualifié, expérimenté dans la prise en charge de l'indication considérée. La prise en charge appropriée du traitement et de ses complications n'est possible que dans la mesure où des moyens diagnostiques et thérapeutiques adéquats sont aisément disponibles.

Les patients doivent être informés non seulement des bénéfices thérapeutiques attendus mais aussi de la survenue probable d'effets indésirables.

Hypersensibilité : Si une réaction d'hypersensibilité se développe pendant le traitement par Roferon-A en monothérapie ou en association avec la ribavirine, le traitement doit être arrêté et un traitement médical approprié doit être institué immédiatement. Des rashes transitoires ne nécessitent pas d'interruption du traitement.

Chez les patients transplantés (greffe de rein ou de moelle osseuse par exemple), l'efficacité de la thérapeutique immunosuppressive peut être diminuée en raison de l'activité immunostimulante des interférons. Comme avec les autres interférons alpha, des rejets de greffe ont été rapportés chez les patients prenant Roferon-A.

Fièvre / Infections : Si la fièvre peut être associée au syndrome pseudo-grippal fréquemment rapporté sous traitement par interféron, d'autres causes de fièvre persistante, notamment les infections graves (bactériennes, virales ou fongiques) doivent être recherchées, en particulier chez les patients neutropéniques. Des infections graves (bactériennes, virales, fongiques) ont été rapportées au cours de traitement avec des interférons alpha dont Roferon-A. Un traitement anti-infectieux approprié doit être immédiatement instauré et un arrêt du traitement doit être envisagé.

Troubles psychiatriques : Des réactions indésirables psychiatriques sévères peuvent apparaître chez les patients traités par interférons, y compris Roferon-A. Une dépression, des idées suicidaires, des tentatives de suicide et un suicide peuvent survenir, que les patients aient ou non des antécédents psychiatriques. Les médecins doivent surveiller l'apparition de signes de dépression chez tous les patients traités par Roferon. Avant le début du traitement, les médecins doivent prévenir les patients de l'apparition possible d'une dépression et les patients doivent signaler immédiatement tout signe ou symptôme de dépression. Un avis psychiatrique et/ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés dans de tels cas.

Patients utilisant des substances ou ayant un usage abusif de substances :

Les patients infectés par le VHC ayant une dépendance à certaines substances (alcool, cannabis, etc.) ont un risque accru de développer des troubles psychiatriques ou d'aggraver des troubles psychiatriques préexistants lorsqu'ils sont traités par interféron alpha. Si un traitement par interféron alpha s'avère nécessaire chez ces patients, la présence de co-morbidités psychiatriques et l'usage potentiel d'autres substances doivent être attentivement évalués et pris en charge de façon adéquate avant d'initier le traitement. Si nécessaire, une approche multidisciplinaire incluant une personne spécialisée dans la prise en charge des troubles psychiatriques ou un spécialiste de la dépendance doit être envisagée pour évaluer, traiter et suivre le patient. Les patients doivent être étroitement suivis au cours du traitement et même après son arrêt. Une prise en charge précoce est recommandée en cas de réapparition ou de développement de troubles psychiatriques et d'usage de substance.

Troubles ophtalmologiques : Comme avec les autres interférons, une rétinopathie y compris des hémorragies rétinienne, taches ouatées, un œdème papillaire, une thrombose de la veine ou de l'artère rétinienne et une neuropathie optique qui peut avoir pour résultat une perte de la vision, ont été rapportés après traitement par Roferon-A. Tout patient se plaignant d'une diminution ou d'une perte de la vision doit subir un examen des yeux. Etant donné que ces événements oculaires peuvent survenir en conjonction avec d'autres maladies, il est recommandé d'effectuer un examen visuel avant l'initiation du traitement par Roferon-A en monothérapie ou en association avec la ribavirine chez les patients présentant un diabète sucré ou de l'hypertension. Le traitement par Roferon-A en monothérapie ou en association avec la ribavirine sera arrêté chez les patients qui développent de nouveaux troubles ophtalmologiques ou une détérioration de troubles ophtalmologiques existant.

Troubles endocriniens : Une hyperglycémie a été rarement observée chez des patients traités par Roferon-A. Chez tous les patients présentant des symptômes d'hyperglycémie, la glycémie doit être mesurée et faire l'objet d'un suivi approprié. Chez les patients diabétiques, une adaptation du traitement antidiabétique peut s'avérer nécessaire.

En cas d'insuffisance rénale, hépatique ou médullaire légère à modérée, une surveillance étroite de ces fonctions est nécessaire.

Fonction hépatique : Dans de rares cas, l'interféron alfa-2a a été soupçonné de provoquer l'aggravation d'une maladie auto-immune sous-jacente chez des patients atteints d'hépatite. Ainsi, la prudence est recommandée lors du traitement des patients atteints d'hépatite, ayant des antécédents de maladie auto-immune. Si une détérioration de la fonction hépatique survient chez ces patients, la recherche des anticorps associés aux hépatites auto-immunes doit être envisagée. Le traitement doit être interrompu si nécessaire.

Myélosuppression : Roferon-A doit être administré avec une extrême prudence aux patients atteints de myélosuppression sévère, étant donné son effet supprimeur sur la moelle osseuse, conduisant à une chute du taux des globules blancs, en particulier des granulocytes, du taux de plaquettes, et, de façon moins courante du taux d'hémoglobine. Une augmentation du risque d'infection ou d'hémorragie peut en résulter. Il est important d'installer une surveillance étroite de ces paramètres chez ces patients, notamment en réalisant régulièrement une numération formule sanguine avant et pendant le traitement par Roferon-A.

Auto-immunité : Le développement de différents auto-anticorps a été rapporté au cours du traitement par les interférons alfa. Les manifestations cliniques d'une maladie auto-immune lors d'un traitement par l'interféron apparaissent plus fréquemment chez les sujets prédisposés au développement de troubles auto-immuns. Chez les patients avec une histoire clinique ou infra-clinique de troubles auto-immuns, une surveillance des symptômes évocateurs de ces troubles, ainsi que le dosage des auto-anticorps et de la TSH sont recommandés.

L'utilisation de Roferon-A n'est pas recommandée chez l'enfant, la tolérance et l'efficacité de Roferon-A chez l'enfant n'ayant pas été établies.

L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints d'hépatite chronique B ou C qui sont sous hémodialyse, ou atteints d'hémophilie ou simultanément infectés par le virus de l'immunodéficience humaine.

Les seringues pré-remplies contiennent moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par 0,5 ml ou 0,6 ml. Elles sont donc essentiellement « sans sel ».

Traitement en association avec la ribavirine : si l'interféron alfa-2a doit être administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite chronique C, voir également le RCP de la ribavirine.

Les patients co-infectés par le VIH et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) peuvent présenter un risque accru de développer une acidose lactique. La prudence est de rigueur lorsque Roferon-A et la ribavirine sont ajoutés au traitement HAART (voir le RCP de la ribavirine).

Les patients co-infectés présentant une cirrhose avancée et recevant HAART peuvent présenter un risque accru de décompensation hépatique et mort. L'ajout le traitement par alfa-interférons seuls ou en association avec la ribavirine peut augmenter le risque chez l'ensemble de ces patients.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les interférons alfa modifiant le métabolisme cellulaire, ils peuvent potentiellement modifier l'activité d'autres médicaments. Un effet de Roferon-A sur les systèmes enzymatiques microsomaux spécifiques a été montré dans une étude restreinte. La pertinence clinique de ces résultats est inconnue.

Les interférons alfa peuvent affecter le métabolisme oxydatif. Il faut y penser lorsqu'un médicament métabolisé par cette voie fait l'objet d'une co-prescription. Cependant, aucune donnée spécifique n'est encore disponible à ce sujet.

Il a été décrit un effet réducteur de Roferon-A sur la clairance de la théophylline.

Du fait de l'activité potentielle de Roferon-A sur le système nerveux central, des interactions sont possibles entre Roferon-A et des médicaments à action centrale administrés concomitamment. Les effets toxiques neurologiques, hématologiques ou cardiaques d'autres médicaments administrés auparavant ou concomitamment peuvent être augmentés par les interférons.

Traitement en association avec la ribavirine : si l'interféron alfa-2a doit être administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite chronique C, voir également le RCP de la ribavirine.

Les résultats d'une étude clinique contrôlée chez des patients atteints de cancer du rein n'ont démontré aucun effet significatif du bevacizumab (Avastin) sur la pharmacocinétique de l'interféron alfa-2a (Roferon-A).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Les hommes et les femmes recevant Roferon-A doivent recourir à une contraception efficace.

Il n'y a pas de données suffisantes en ce qui concerne l'utilisation de Roferon-A chez la femme enceinte. Un effet abortif a été observé chez des guenons rhésus en gestation, ayant reçu des doses très supérieures à la dose recommandée en thérapeutique humaine du début jusqu'au milieu de la période fœtale (voir section 5.3). Bien que les tests chez l'animal ne mettent pas en évidence d'effets tératogènes de Roferon-A, des conséquences dommageables pour le fœtus ne peuvent être exclues. Pendant la grossesse, Roferon-A ne sera administré que si les bénéfices attendus pour la mère justifient les risques potentiels pour le fœtus.

En l'absence de données sur le passage du médicament dans le lait maternel, le choix entre l'arrêt de l'allaitement ou l'arrêt du traitement repose sur l'évaluation du bénéfice thérapeutique pour la mère.

Utilisation en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite chronique C :

Des effets tératogènes et/ou embryotoxiques significatifs ont été démontrés chez toutes les espèces animales exposées à la ribavirine. Le traitement par la ribavirine est contre-indiqué chez les femmes enceintes. Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes ou chez les partenaires des patients de sexe masculin prenant Roferon-A en association avec la ribavirine. Les patientes en âge de procréer et leurs partenaires doivent chacun utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et durant les 4 mois qui suivent la fin du traitement. Les patients de sexe masculin et leurs partenaires féminines doivent chacun utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et durant les 7 mois qui suivent la fin du traitement. Veuillez vous reporter au RCP de la ribavirine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, selon la dose, le schéma thérapeutique utilisé et la sensibilité individuelle du patient, Roferon-A peut avoir un effet sur la rapidité des réflexes, ce qui peut gêner certaines opérations, par exemple, la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Traitement en association avec la ribavirine : si l'interféron alfa-2a doit être administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite chronique C, voir également le RCP de la ribavirine.

Les données suivantes sur les effets indésirables reposent sur l'étude de patients traités atteints soit d'un cancer de type divers à un stade avancé et souvent réfractaires aux traitements antérieurs, soit d'une hépatite chronique B, soit d'une hépatite chronique C.

Approximativement deux tiers des patients atteints d'un cancer ont souffert d'anorexie et une moitié de nausées. Des troubles cardiovasculaires et pulmonaires ont été vus chez à peu près un patient cancéreux sur cinq et ont consisté en hypotension, hypertension, œdème, cyanose, arythmies, palpitations et douleurs thoraciques. La plupart des patients atteints d'un cancer ont reçu des doses significativement plus élevées que les doses actuellement recommandées. Ceci explique probablement la plus grande fréquence des effets secondaires et leur sévérité dans ce groupe, comparé aux patients atteints d'une hépatite B pour lesquels les effets secondaires sont en général transitoires et disparaissent 1 à 2 semaines après l'arrêt du traitement. Les troubles cardiovasculaires sont très rarement vus chez les patients atteints d'une hépatite B. Chez ces patients, la modification des transaminases signale habituellement une amélioration de l'état clinique du patient.

On retrouve chez la majorité des patients un syndrome pseudo-grippal avec fatigue, fièvre, frissons, perte de l'appétit, myalgies, céphalées, arthralgies et sueurs. Ces effets secondaires aigus sont habituellement atténués, voire disparaissent sous paracétamol. Ils tendent à disparaître au cours du traitement ou en réduisant la dose administrée. Cependant la poursuite du traitement peut conduire à une léthargie, une asthénie et de la fatigue.

AU sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Système/ organe	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 à ≤1/100)	Rare (≥1/10000 à ≤1/1000)	Très rare (≤1/10000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations				-Pneumonie -Herpes simplex ¹		
Affections hématologiques et du système lymphatique ²	-Leucopénie	- Thrombopénie -Anémie		-Agranulocytose -Anémie hémolytique	-Purpura thrombopénique idiopathique	•
Affections du système immunitaire				-Trouble auto-immun -Réactions d'hypersensibilité aiguë ³	-Sarcoïdose	-Rejets de greffe †
Affections endocriniennes				-Hypothyroïdie -Hyperthyroïdie -Dysfonctionnement thyroïdien		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	-Anorexie -Nausées -Hypocalcémie asymptomatique		- Déshydratation -Déséquilibre électrolytique	-Diabète sucré -Hyperglycémie	-Hypertriglycémie -Hyperlipidémie	
Affections psychiatriques			-Dépression -Anxiété -Troubles de l'humeur -Confusion -Troubles du comportement -Nervosité -Troubles de la mémoire -Troubles du sommeil	-Suicide -Tentative de suicide -Idées suicidaires -Manie		

Affections du système nerveux	-Céphalée	-Dysgeusie	-Neuropathie -Vertige -Hypoesthésie -Paresthésie -Tremblement -Somnolence	-Coma -Accident vasculaire cérébral -Convulsions -Dysfonction érectile temporaire	- Encéphalopathie	
Affections oculaires			-Trouble visuel -Conjonctivite	-Rétinopathie ischémique	-Thrombose de l'artère rétinienne -Neuropathie optique -Hémorragie rétinienne -Thrombose de la veine rétinienne -Exsudation rétinienne -Rétinopathie -Œdème papillaire	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			-Vertige			-Troubles de l'audition
Affections cardiaques		-Arythmie ⁴ -Palpitations -Cyanose		-Arrêt cardiorespiratoire -Infarctus du myocarde -Insuffisance cardiaque -Œdème pulmonaire		
Affections vasculaires			-Hypertension -Hypotension	-Vascularite		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				-Dyspnée -Toux		Hypertension artérielle pulmonaire*
Affections gastro-intestinales	-Diarrhée	- Vomissements -Douleur abdominale -Nausées -Sécheresse de la bouche		-Pancréatite -Hypermotilité intestinale -Constipation -Dyspepsie -Flatulence	-Réactivation d'un ulcère gastroduodénal -Saignement gastro-intestinal ne mettant pas en jeu le pronostic vital	-Colite ischémique -Colite ulcéreuse
Affections hépatobiliaires				-Insuffisance hépatique -Hépatite -Dysfonction hépatique		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	-Alopécie ⁵ -Hypersudation		-Psoriasis ⁶ -Prurit	-Rash -Sécheresse cutanée -Epistaxis -Sécheresse des muqueuses -Rhinorrhée		Dépigmentation cutanée
Affections musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	-Myalgie -Arthralgie			-Lupus érythémateux disséminé -Arthrite		

Affections du rein et des voies urinaires			-Protéinurie -Présence de sédiment urinaire	-Insuffisance rénale aiguë ⁷ -Dysfonction rénale		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	-Syndrome pseudo-grippal -Diminution de l'appétit -Fièvre -Frissons -Fatigue	-Douleur thoracique -Œdème			-Nécrose au site d'injection -Réaction au site d'injection	
Investigations		-Perte de poids	-Augmentation des ALAT -Augmentation des transaminases -Augmentation des phosphatases alcalines	-Augmentation de la créatininémie -Augmentation de l'urée sanguine -Augmentation de la bilirubine sanguine -Augmentation de l'acide urique sanguin -Augmentation de la LDH sanguine		

¹ (dont des poussées d'herpès labial)

² Chez les patients présentant une myelosuppression, les cas de thrombopénie et de diminution de l'hémoglobine ont été plus fréquents. Le retour de ces paramètres aux valeurs observées avant traitement est survenu généralement dans les 7 à 10 jours après l'arrêt du traitement par Roferon-A.

³ (par exemple, urticaire, œdème de Quincke, bronchospasme et anaphylaxie)

⁴ dont bloc auriculo-ventriculaire

⁵ (réversible à l'arrêt ; la chute de cheveux peut persister plusieurs semaines après la fin du traitement)

⁶ apparition ou exacerbation d'un psoriasis

⁷ (majoritairement chez des patients atteints d'un cancer et de maladie rénale)

† identifié après la commercialisation

* effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous « Hypertension artérielle pulmonaire »

Rarement, les interférons alpha dont Roferon-A, utilisés seuls ou en association avec la ribavirine, peuvent être associés à une pancytopenie, et très rarement, une aplasie médullaire a été rapportée.

Des anticorps neutralisants anti-interférons peuvent apparaître chez certains sujets. Dans certaines situations cliniques (cancer, lupus érythémateux disséminé, zona) des anticorps anti-interféron leucocytaires humains peuvent également apparaître spontanément chez des patients qui n'ont jamais reçu d'interféron exogène. La signification clinique du développement d'anticorps n'a pas été entièrement clarifiée.

Dans les études cliniques avec du Roferon-A lyophilisat qui avait été conservé à une température de 25°C, des anticorps neutralisants ont été détectés chez environ un cinquième des patients. Chez les patients atteints d'hépatite C, il a été constaté, chez les répondeurs qui développaient des anticorps neutralisants, une tendance à la disparition de la réponse sous traitement et ce plus rapidement que chez les répondeurs qui n'avaient pas développé de tels anticorps. Aucune autre conséquence clinique de la présence d'anticorps dirigés contre Roferon-A n'a été documentée. La signification clinique du développement d'anticorps n'a pas été entièrement clarifiée.

Il n'existe pas encore de données sur l'apparition d'anticorps neutralisants dans les études cliniques avec Roferon-A lyophilisat ou Roferon-A solution injectable conservés à 4°C. Pourtant, dans un modèle expérimental chez la souris, l'immunogénicité relative de Roferon-A lyophilisat augmente avec le temps, lorsque le produit est conservé à 25°C. Ce phénomène n'existe pas lorsque Roferon-A lyophilisat est conservé à 4°C, selon les conditions de conservation recommandées.

Hypertension artérielle pulmonaire

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron alfa, notamment chez des patients présentant des facteurs de risque d'HTAP (tels qu'une hypertension portale, une infection par le VIH, une cirrhose). Ces événements ont été rapportés avec des délais divers, en général plusieurs mois après le début du traitement par l'interféron alfa.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Luxembourg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments
Villa Louvigny – Allée Marconi
L-2120 Luxembourg
Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9 Surdosage

Il n'a pas été rapporté de surdosage. Cependant, l'utilisation répétée de fortes doses d'interféron peut être associée à une profonde léthargie, une asthénie, une prostration et un coma. Dans ce cas, le patient doit être hospitalisé pour observation et mise en route d'un traitement approprié.

Les effets indésirables sévères apparus sous Roferon-A régressent habituellement avec les soins appropriés dans les jours suivant l'arrêt du traitement. L'incidence de coma observée chez les patients atteints de cancer et inclus dans les essais thérapeutiques est de 0,4 %.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, Interférons
Code ATC : L03AB04

Roferon-A a démontré qu'il possédait de nombreuses propriétés de l'interféron-alfa naturel humain. Roferon-A exerce ses effets antiviraux en induisant une résistance cellulaire aux infections virales et en modulant les effecteurs du système immunitaire de façon à neutraliser les virus ou éliminer les cellules infectées par le virus. Le mécanisme essentiel de l'activité anti-tumorale de Roferon-A n'est pas encore connu. Néanmoins, il a été constaté un certain nombre de modifications dans les cellules tumorales humaines traitées par Roferon-A : dans les cellules HT 29, on observe une diminution significative de la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines. Roferon-A exerce *in vitro* une activité anti-proliférative à l'égard de diverses tumeurs humaines ; il inhibe la croissance de certaines tumeurs humaines greffées chez les souris nude. L'activité de Roferon-A a été testée *in vivo* sur un nombre limité de lignées cellulaires tumorales humaines développées chez les souris nude immunodéprimées. L'activité antiproliférative de Roferon-A a été étudiée *in vivo* sur des tumeurs incluant le carcinome muqueux du sein, l'adénocarcinome du caecum, le carcinome du colon et le carcinome de la prostate. L'importance de l'activité antiproliférative est variable.

Contrairement à d'autres protéines humaines, de nombreux effets de l'interféron alfa-2a disparaissent partiellement ou complètement lorsqu'il est testé sur d'autres espèces animales. Toutefois, une activité significative dirigée contre le virus de la vaccine a été induite chez des singes rhésus prétraités avec l'interféron alfa-2a.

efficacité et sécurité clinique

Leucémie à tricholeucocytes

L'efficacité thérapeutique de Roferon-A dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes a été démontrée dans une grande étude portant sur 218 patients, dont 174 étaient évaluable sur le plan de l'efficacité après 16 à 24 semaines de traitement. Une rémission a été obtenue chez 88% des patients (33% de réponse complète, 55% de réponse partielle).

Leucémie myéloïde chronique (LMC)

L'efficacité de Roferon-A a été évaluée chez 226 patients présentant une LMC en phase chronique, par comparaison à 109 patients recevant une chimiothérapie (hydroxyurée ou busulfan). Les deux groupes avaient des caractéristiques favorables au diagnostic (moins de 10% de cellules blastiques dans le sang) et le traitement par interféron a été initié dans les 6 mois suivant le diagnostic. Dans le traitement de la LMC en phase chronique, le pourcentage des patients chez lesquels une réponse hématologique a été obtenue était le même (85-90%) qu'avec les protocoles de chimiothérapie standard. En outre, pour les patients traités par Roferon-A, 8% de réponses cytogénétiques complètes et 38% de réponses cytogénétiques partielles ont été obtenues, contre 9% de réponses cytogénétiques partielles avec la chimiothérapie. Le délai d'évolution de la phase chronique de la leucémie vers une phase accélérée ou blastique (acutisation) était plus long dans le groupe Roferon-A (69 mois) que dans le groupe chimiothérapie conventionnelle (46 mois) ($p < 0,001$), de même que la survie globale médiane (72,8 mois contre 54,5 mois, $p = 0,002$).

Lymphome cutané à cellules T (CTCL)

L'efficacité de Roferon-A a été évaluée chez 169 patients présentant un lymphome cutané à cellules T, dont la majorité (78%) étaient résistants ou avaient rechuté sous traitement standard. Parmi les 85 patients évaluable, la réponse globale au traitement a été de 58% (20% de réponse complète, 38% de réponse partielle). Quel que soit le stade de la maladie, des patients ont répondu au traitement. La durée médiane de la réponse complète après le début du traitement était de 22 mois, 94% des patients en réponse complète restaient en rémission à 9 mois.

Hépatite chronique B

L'efficacité de Roferon-A dans le traitement de l'hépatite chronique B (VHB) a été évaluée dans des études comportant plus de 900 patients. Dans l'étude contrôlée pivotale, 238 patients ont été randomisés en quatre groupes pour recevoir 2,5 Millions UI / m², 5,0 Millions UI / m², 10 Millions UI / m² de Roferon-A trois fois par semaine ou ne recevoir aucun traitement. La durée du traitement était comprise entre 12 et 24 semaines selon la réponse, c'est-à-dire la disparition de l'Ag HBe et de l'ADN du VHB du sérum. Les patients étaient suivis pendant 12 mois après l'arrêt du traitement. Il existait une différence statistiquement significative en ce qui concerne la réponse prolongée [disparition de l'antigène e du VHB (Ag HBe) et de l'ADN du virus de l'hépatite B (ADN du VHB)] entre les patients traités et non traités (37% contre 13%). Les différences de réponse entre les 3 groupes de patients traités n'atteignaient pas le seuil de signification statistique (33%, 34% et 43% pour les groupes 2,5, 5,0 et 10,0 Millions UI / m²). Les réponses sérologiques et virologiques s'accompagnaient d'une amélioration marquée de l'histologie hépatique après 12 mois de suivi sans traitement.

Hépatite chronique C

L'efficacité de Roferon-A dans le traitement de l'hépatite chronique C a été évaluée chez 1701 patients, avec 130 témoins non traités ou recevant un placebo. Aux doses recommandées, Roferon-A induit une réponse biochimique complète chez 85% des patients, avec une réponse prolongée pendant au moins 6 mois après le traitement chez 11 à 44% des patients, selon les caractéristiques de la maladie avant le traitement, la dose d'IFN et la durée du traitement. La réponse biochimique à Roferon-A s'accompagne d'une amélioration significative de la maladie hépatique, comme le montre l'évaluation des biopsies réalisées avant et après traitement. Chez les patients ayant une réponse encore présente 3 à 6 mois après la fin du traitement, la réponse a été rapportée comme prolongée pendant 4 ans.

L'efficacité thérapeutique de l'interféron alfa-2a seul et en association avec la ribavirine a été comparée dans une étude clinique randomisée, en double-aveugle, chez des patients naïfs (non préalablement traités) et chez des patients rechuteurs, présentant une hépatite chronique C documentée au plan virologique, biochimique et histologique. Six mois après la fin du traitement, la réponse prolongée biochimique et virologique ainsi que l'amélioration histologique ont été évaluées.

Une augmentation de 10 fois, statistiquement significative (de 4% à 43%; p<0,01) de la réponse virologique et biochimique prolongée a été observée chez les patients rechuteurs. L'efficacité de l'association thérapeutique s'est reflétée aussi dans les taux de réponse en fonction du génotype ou de la charge virale initiale.

Bien que les taux de réponse prolongée chez les patients ayant un génotype 1 aient été plus faibles que ceux dans la population globale (approximativement 30% versus 0% dans le bras en monothérapie), le bénéfice relatif de l'association ribavirine et interféron alfa-2a a été particulièrement significatif dans ce groupe de patients. De plus, l'amélioration histologique a été en faveur du traitement en association. D'autres résultats favorables issus d'une petite étude chez les patients naïfs ont été rapportés avec l'interféron alfa-2a (3 Millions UI 3 fois par semaine) et la ribavirine.

Se référer au RCP de la ribavirine pour des informations supplémentaires sur les propriétés pharmacodynamiques.

Lymphome folliculaire non hodgkinien

L'efficacité de Roferon-A ajouté à la chimiothérapie cytotoxique (protocole de type CHOP : cyclophosphamide, vincristine, prednisone et doxorubicine) a été évaluée chez 122 patients présentant un lymphome non hodgkinien cliniquement agressif de grade faible ou intermédiaire, par comparaison à 127 témoins recevant le même protocole de chimiothérapie. Les deux traitements ont induit des réponses objectives comparables, mais l'association incluant Roferon-A a produit un effet supérieur en prolongeant le temps jusqu'à échec thérapeutique (p < 0,001), ainsi que la durée de la rémission complète (p < 0,003).

Cancer du rein

Association à la vinblastine

L'efficacité de Roferon-A, associé à la vinblastine, a été comparée à celle de la vinblastine seule. L'association Roferon-A plus vinblastine est supérieure à la vinblastine seule dans le traitement du cancer du rein localement avancé ou métastasé. La médiane de survie a été de 67,8 semaines pour les 79 patients recevant l'association Roferon-A - vinblastine et de 37,8 semaines pour les 81 patients traités par la vinblastine seule (p = 0,0049). Les taux de réponse globale ont été de 16,5 % pour les patients traités par l'association Roferon-A - vinblastine et de 2,5% pour les patients recevant la vinblastine seule (p = 0,0025).

Association au bevacizumab (Avastin)

Une étude de phase III pivotale a comparé le bevacizumab en association à l'interféron alfa-2a (n=327) à un placebo en association à l'interféron alfa-2a (n=322) en traitement de première ligne de patients atteints d'un cancer du rein avancé et/ou métastatique ayant subi une néphrectomie.

Tableau 1 : Résultats d'efficacité pour l'étude BO17705

Paramètre (valeur médiane)	Placebo + IFN n = 322	Bv + IFN n = 327	Hazard Ratio ^α	Valeur du p
Survie globale	21,3 mois	23,3 mois	0,91 (0,76 – 1,10)	p = 0,3360 ^β
Survie sans progression	5,4 mois	10,2 mois	0,63 (0,52 – 0,75)	p < 0,0001 ^β
Taux de réponse globale ^γ	12,8 %	31,4 %	N/A	p < 0,0001 ^δ

α - déterminé avec un intervalle de confiance à 95 %.

β - la valeur du p a été obtenue en utilisant un test Log-Rank

γ - les populations de référence correspondent aux patients dont la maladie était mesurable lors de l'entrée dans l'étude [ITT n = 289 / 306]

δ - la valeur du p a été obtenue en utilisant un test χ^2

Mélanome malin après résection chirurgicale

L'efficacité de Roferon-A chez des patients présentant un mélanome cutané primitif d'épaisseur supérieure à 1,5 mm sans métastases

ganglionnaires cliniquement détectables a été évaluée dans une vaste étude randomisée dans laquelle 253 patients ont reçu Roferon-A à la dose de 3 Millions UI trois fois par semaine pendant 18 mois, par comparaison à 246 témoins non traités. Après un suivi médian de 4,4 ans, un allongement significatif de la survie sans récurrence ($p = 0,035$) sans différence statistiquement significative sur la survie globale ($p = 0,059$) a été constaté chez les patients traités par Roferon-A par comparaison au groupe témoin. L'effet global du traitement a été une réduction de 25% du risque de récurrence.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les concentrations sériques d'interféron alfa-2a montrent une grande variabilité interindividuelle, tant chez les sujets sains que chez les patients présentant un cancer métastatique. Chez l'animal (singe, chien, souris), les données de pharmacocinétique de Roferon-A sont comparables à celles observées chez l'homme. La pharmacocinétique de Roferon-A chez l'homme est linéaire pour des doses comprises entre 3 et 198 Millions UI. Après perfusion IV de 36 Millions UI d'interféron alfa-2a à des sujets sains, les paramètres sont les suivants : demi-vie d'élimination comprise entre 3,7 et 8,5 heures (moyenne = 5,1 heures), volume de distribution à l'état d'équilibre compris entre 0,223 et 0,748 l/kg (moyenne = 0,4 l/kg), clairance totale comprise entre 2,14 et 3,62 ml/min/kg (moyenne = 2,79 ml/min/kg). Après administration par voie intramusculaire de 36 millions U.I., le pic de concentration sérique (C_{max}) varie de 1.500 à 2.580 pg/ml (moyenne = 2.020 pg/ml) pour un temps moyen au pic (T_{max}) de 3,8 heures et après administration par voie sous-cutanée de 36 millions UI, le C_{max} varie de 1.250 à 2.320 pg/ml pour un T_{max} de 7,3 heures.

Après injection par voie intramusculaire ou sous-cutanée, la biodisponibilité apparente est supérieure à 80 %.

La pharmacocinétique de l'interféron alfa-2a après administration par voie intramusculaire de doses uniques à des patients atteints d'un cancer métastatique ou d'une hépatite chronique B est équivalente à celle trouvée chez des volontaires sains. L'augmentation de la concentration sérique est proportionnelle à la dose administrée, ceci pour des doses uniques allant jusqu'à 198 Millions UI. La distribution et l'élimination de l'interféron alfa-2a sont inchangées, que le traitement soit donné 2 fois par jour (0,5 - 36 Millions UI), 1 fois par jour (1 - 54 Millions UI), ou 3 fois par semaine (1 - 136 Millions UI), et ceci jusqu'à 28 jours de traitement. Roferon-A est éliminé principalement par voie rénale. L'excrétion biliaire et le métabolisme hépatique sont considérés comme des voies accessoires d'élimination de Roferon-A.

Roferon-A a été administré par voie intramusculaire, une ou plusieurs fois par jour, pour une durée allant jusqu'à 28 jours, à plusieurs patients atteints d'un cancer métastatique. Les pics de concentration sérique alors observés sont deux à quatre fois plus élevés que ceux obtenus après des injections de doses uniques. Cependant, l'administration répétée de Roferon-A ne modifie pas les paramètres de distribution ou d'élimination, et ce pour plusieurs schémas de traitements étudiés.

Se référer au RCP de la ribavirine pour des informations supplémentaires sur les propriétés pharmacocinétiques.

5.3 Données de sécurité préclinique

En raison de la spécificité d'espèce de l'interféron alfa humain, seules des études toxicologiques limitées ont été entreprises avec Roferon-A. La toxicité aiguë parentérale de Roferon-A a été étudiée chez la souris, le rat, le lapin, et le furet, à des doses allant jusqu'à 30 millions U.I./kg par voie intraveineuse et 500 millions U.I./kg par voie intramusculaire. Aucune mortalité liée au traitement n'a été notée dans les espèces étudiées ayant reçu du Roferon-A, quelle que soit la voie d'administration. A des doses très supérieures à celles recommandées en thérapeutique, aucun effet secondaire significatif n'a été observé, excepté un effet abortif chez le singe rhésus femelle lorsque le produit était administré du début jusqu'au milieu de la période fœtale et une perturbation transitoire du cycle menstruel avec allongement de la menstruation chez les femelles non gestantes. La pertinence de ces observations chez l'homme n'a pas été établie.

Aucun effet mutagène de Roferon-A n'a été observé expérimentalement.

Se référer au RCP de la ribavirine pour des informations supplémentaires sur les données de sécurité préclinique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acétate d'ammonium
Chlorure de sodium
Alcool benzylique (10 mg/1 ml)
Polysorbate 80
Acide acétique glacial
Hydroxyde de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (2°C à 8°C). Ne pas congeler. Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,5 ml de solution dans une seringue pré-remplie (verre de type I), avec un embout de piston (butyl élastomère), un capuchon d'opercule (butyl élastomère), piston de seringue (plastique), aiguille (acier inoxydable).
Boîtes de 1, 5, 6, 12 et 30 seringues pré-remplies et conditionnements multiples contenant 12 (2 boîtes de 6) et 30 (5 boîtes de 6) seringues pré-remplies. Les différents emballages ne sont pas tous mis sur le marché.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

A usage unique seulement.

Tout produit non utilisé ou déchet, y compris les aiguilles et les seringues, doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

N.V. Roche S.A.
Rue Dante 75
B-1070 Bruxelles

8. NUMEROS DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHE

Roferon-A 3 MUI/0,5 ml: BE207602

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25/07/1996
Date de renouvellement de l'autorisation : 28/08/2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2018