

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Interféron alfa-2a* 3 millions d'unités internationales

Pour 0,5 ml** de solution injectable en seringue préremplie (3 millions UI/0,5 ml).

* produit dans Escherichia coli par la technique de l'ADN recombinant

** Contenant un volume excédentaire

Excipient à effet notoire : Alcool benzylique (10 mg/1 ml)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

La solution est limpide et incolore à jaune pâle.

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

Posologie

Tous les dosages de ROFERON-A disponibles ne peuvent pas être utilisés pour toutes les indications mentionnées dans la rubrique 4.1. Le dosage prescrit doit correspondre à la posologie recommandée pour chaque indication.

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 3 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 20 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 :

Jours 1 à 3 : 3 millions UI/jour

Jours 4 à 6 : 6 millions UI/jour

Jours 7 à 84 : 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 :

Jours 1 à 3 : 3 millions UI/jour

Jours 4 à 6 : 9 millions UI/jour

Jours 7 à 84 : 18 millions UI/jour

Posologie d'entretien

ROFERON-A doit être administré en injection sous-cutanée 3 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 3 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 EN RECHUTE

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 mg 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 NAIFS

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 6ème 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 six mois après l'arrêt du traitement).

ROFERON-A en monothérapie

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.

Remarque

Chez la majorité des patients qui rechutent après avoir reçu un traitement approprié par ROFERON-A seul, les rechutes surviennent le plus souvent 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 termes 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 AVANCE

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 3 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 3 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 l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Affection cardiaque sévère préexistante 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, hépatique ou médullaire,
- 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 anaphylactiques chez des enfants jusqu'à l'âge de 3 ans. En conséquence, ROFERON-A , solution injectable est contre-indiqué chez les prématurés, les nouveau-nés à terme, les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans. La solution de ROFERON-A 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 d'emploi

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments d'origine biologique, le nom du médicament administré doit être clairement inscrit 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 survient pendant le traitement par ROFERON-A , seul ou associé à la ribavirine, le traitement doit être interrompu et un traitement médical approprié immédiatement instauré. Les éruptions cutanées transitoires ne nécessitent pas obligatoirement l'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 d'autres interférons alpha, des rejets de greffe ont été rapportés chez des 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 ou fongiques) ont été rapportées au cours de traitements avec des interférons alpha dont ROFERON-A . Un traitement anti-infectieux approprié doit être immédiatement instauré et un arrêt du traitement par ROFERON-A doit être envisagé.

Manifestations psychiatriques : Des réactions indésirables psychiatriques sévères peuvent apparaître chez les patients traités par interféron, y compris ROFERON-A . Une dépression, des idées suicidaires, des tentatives de suicide et 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-A . 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.

Modifications oculaires : Comme avec les autres interférons, des rétinopathies incluant des hémorragies rétiniennes, des nodules cotonneux, des œdèmes papillaires, une thrombose de l'artère ou de la veine rétinienne et des névrites optiques pouvant induire une perte de la vision, ont été rapportés après traitement par ROFERON-A . Tout patient se plaignant d'une baisse ou d'une perte de la vision doit être soumis à un examen ophtalmologique.

Dans la mesure où ces effets oculaires peuvent survenir en présence d'autres pathologies, il est recommandé de procéder à un examen ophtalmologique avant l'initiation du traitement par ROFERON-A , en monothérapie ou en association à la ribavirine, chez les patients atteints de diabète sucré ou d'hypertension.

Le traitement par ROFERON-A en monothérapie ou associé à la ribavirine doit être interrompu en cas de survenue de nouveaux cas ou d'aggravation de troubles ophtalmologiques.

Système endocrinien : De rares cas d'hyperglycémie ont été observés 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 alpha 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.

Effet myélosuppresseur : ROFERON-A doit être administré avec une extrême prudence aux patients atteints de myélosuppression sévère, étant donné son effet suppresseur 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 de formule sanguine avant et pendant le traitement par ROFERON-A .

Maladies auto-immunes : Le développement de différents auto-anticorps a été rapporté au cours du traitement par les interférons alpha. 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 ayant un antécédent 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.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium dans 0,5 ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

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 une thérapie antirétrovirale HAART peuvent présenter un risque augmenté de développer une acidose lactique. L'adjonction de ROFERON-A et de la ribavirine à un traitement antirétroviral HAART doit être réalisée avec précaution (voir le RCP de la ribavirine).

Les patients co-infectés présentant un stade avancé de cirrhose et recevant une thérapie antirétrovirale HAART peuvent présenter un risque augmenté de décompensation hépatique et de décès. L'adjonction d'un traitement avec des interférons alpha seuls ou en association avec la ribavirine peut augmenter le risque chez ces patients.

Excipients

ROFERON-A contient 5 mg d'alcool benzylique par 0,5 ml de seringue pré-remplie. L'alcool benzylique est associé à un risque d'effets secondaires graves y compris des problèmes respiratoires (appelés « syndrome de suffocation ») chez les jeunes enfants. Il ne doit pas être administré chez les prématurés, les nouveau-nés à terme, les nourrissons ou les enfants jusqu'à 3 ans (voir rubrique 4.3).

De grandes quantités d'alcool benzylique peuvent s'accumuler dans le corps et entraîner des effets secondaires (appelés « acidose métabolique ») chez les femmes enceintes ou allaitant et chez les patients atteints de maladies du foie et des reins.

ROFERON-A contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 0,5 ml de seringue pré-remplie, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Les interférons alpha 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 alpha 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. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant 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 clinique du début au milieu de la période fœtale (voir rubrique 5.3). Bien que les tests chez l'animal avec ROFERON-A ne mettent pas en évidence d'effets tératogènes, des conséquences dommageables pour le fœtus ne peuvent être exclues. Durant la grossesse, ROFERON-A ne doit être administré que si les bénéfices attendus pour la mère justifient les risques potentiels pour le fœtus.

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 pendant 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 pendant les 7 mois qui suivent la fin du traitement. Veuillez vous reporter au RCP de la ribavirine.

Allaitement

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.

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, ROFERON-A peut avoir un effet sur la rapidité des réflexes, ce qui peut gêner par exemple la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines. Cet effet est variable selon la dose, le schéma thérapeutique utilisé et la sensibilité individuelle du patient.

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 divers types à un stade avancé et souvent réfractaire aux traitements antérieurs, soit d'une hépatite chronique B, soit d'une hépatite chronique C.

Environ deux tiers des patients atteints d'un cancer ont présenté une anorexie, et la moitié d'entre eux des nausées. Des troubles cardio-vasculaires et pulmonaires ont été observés chez environ un cinquième des patients atteints de cancer. Il s'agissait d'hypotension transitoire, d'hypertension, d'œdèmes, de cyanose, d'arythmies, de palpitations et de 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 de patients, 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. Des troubles cardio-vasculaires ont été très rarement observés chez les patients atteints d'une hépatite B. Chez les patients atteints d'une hépatite B, des modifications des transaminases signalent généralement 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 diminuer au cours du traitement ou en modifiant la dose administrée. Cependant, la poursuite du traitement peut conduire à une léthargie, une asthénie et une fatigue.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Système/organe	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100)	Rare (≥1/10 000 à <1/1 000)	Très rare (<1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations				- Pneumonie - Herpes ¹		
Affections hématologiques et du système lymphatique ²	- Leucopénie	- Thrombocytopénie - Anémie		- Agranulocytose - Anémie hémolytique	- Purpura thrombocytopénique idiopathique	Neutropénie
Affections du système immunitaire				- Trouble auto-immun - Réactions aiguës d'hypersensibilité ³	- Sarcoïdose	Rejets de greffe †
Affections endocriniennes				- Hypothyroïdie - Hyperthyroïdie		

Système/organe	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100)	Rare (≥1/10 000 à <1/1 000)	Très rare (<1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
				- Trouble thyroïdien		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	- Anorexie - Nausées - Hypocalcémie asymptomatique		- Déshydratation - Déséquilibre électrolytique	- Diabète sucré - Hyperglycémie	- Hypertriglycéridémie - 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	- Dysgueusie	- Neuropathie - Etourdissements - Hypoesthésie - Paresthésie - Tremblements - Somnolence	- Coma - Accident vasculaire cérébral - Convulsions - Dysfonction érectile transitoire	- Encéphalopathie	

Système/organe	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100)	Rare (≥1/10 000 à <1/1 000)	Très rare (<1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections oculaires			- Trouble visuel - Conjonctivite	- Rétinopathie ischémique	- Thrombose de l'artère rétinienne - Neuropathie optique - Hémorragie rétinienne - Thrombose de la veine rétinienne - Exsudats rétinien - Rétinopathie - Œdème papillaire	- Névrite optique
Affections de l'oreille et du labyrinthe			- Vertiges			- Troubles de l'audition
Affections cardiaques		- Arythmies ⁴ - Palpitations - Cyanose		- Arrêt cardiorespiratoire - Infarctus du myocarde - Insuffisance cardiaque congestive - Œdème pulmonaire		
Affections vasculaires			- Hypertension - Hypotension	- Vascularite		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				- Dyspnée - Toux		Hypertension artérielle pulmonaire*
Affections gastro-intestinales	- Diarrhées	- Vomissements - Douleur abdominale - Nausées - Sécheresse de la bouche		- Pancréatite - Hypermotilité intestinale - Constipation - Dyspepsie - Flatulence	- Réactivation d'un ulcère peptique - Saignement gastro-intestinal (ne mettant pas en jeu le pronostic vital)	- Colite ischémique - Colite ulcéral
Affections hépatobiliaires				- Insuffisance hépatique - Hépatite - Dysfonction hépatique		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	- Alopecie ⁵ - Hypersudation		- Psoriasis ⁶ - Prurit	- Rash - Sécheresse cutanée - Epistaxis - Sécheresse des muqueuses - Rhinorrhée		- Dépigmentation cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	- Myalgies - Arthralgies			- Lupus érythémateux disséminé - Arthrite		
Affections du rein et des voies urinaires			- Protéinurie	- Insuffisance rénale aiguë ⁷		

Système/organe	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100)	Rare (≥1/10 000 à <1/1 000)	Très rare (<1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
			- Présence de sédiment urinaire	- Dysfonction rénale		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	-Syndrome pseudo-grippal -Diminution de l'appétit -Fièvre -Frissons -Fatigue	- Douleur thoracique - Oedème			-Nécrose au point d'injection -Réaction au point d'injection	
Investigations		-Perte de poids	-Augmentation des ALAT -Augmentation des transaminases -Augmentation des phosphatases alcalines sanguines	- 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)

²Chez les patients présentant une myelosuppression, les cas de thrombocytopenie 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 sept à dix jours après l'arrêt du traitement par ROFERON-A.

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

⁴dont bloc auriculo-ventriculaire

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

⁶apparition ou exacerbation d'un psoriasis

⁷(essentiellement chez des patients atteints de cancer et de maladie rénale)

† Identifiés 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 anémie aplasique a été rapportée.

Des anticorps neutralisants anti-interférons peuvent apparaître chez certains patients. 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 des anticorps n'a pas été entièrement clarifiée.

Lors d'études cliniques avec du ROFERON-A lyophilisat qui avait été conservé à une température de 25°C, des anticorps neutralisants dirigés contre ROFERON-A 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 des 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. 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

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 côlon 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 large étude portant sur 218 patients, dont 174 étaient évaluables sur le plan de l'efficacité après 16 à 24 semaines de traitement. Une réponse a été observée 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 4 groupes 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 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 en association avec une 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 –vinblastine est supérieure à la vinblastine seule dans le traitement du cancer du rein localement avancé ou métastatique. 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)	$p = 0,3360^{\beta}$
Survie sans progression	5,4 mois	10,2 mois	0,63 (0,52 – 0,75)	$p < 0,0001^{\beta}$
Taux de réponse globale ^γ	12,8 %	31,4 %	NA	$p < 0,0001^{\delta}$

^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 métastase ganglionnaire cliniquement détectable a été évaluée dans une large 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 métastasé. 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 1500 à 2580 pg/ml (moyenne = 2020 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 1250 à 2320 pg/ml (moyenne = 1730 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 métastaté 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 métastaté. 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 réitérée 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 UI/kg par voie intraveineuse et 500 millions UI/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 foetale 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 précliniques.

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 (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,5 ml de solution en seringue préremplie (verre de type I), munie d'un bouchon-piston (caoutchouc butyle), d'un capuchon (caoutchouc butyle), d'un piston (plastique) et d'une aiguille (acier inoxydable).

Boîtes de 1, 5, 6, 12 et 30, et emballages multiples de 12 (2 boîtes de 6) et de 30 (5 boîtes de 6).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

A usage unique.

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

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

ROCHE

4, COURS DE L'ILE SEGUIN
92650 BOULOGNE BILLANCOURT CEDEX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 352 573 7 6 : 3 millions UI/0,5 ml de solution injectable en seringue préremplie. Boîte de 1.
- 34009 352 574 3 7 : 3 millions UI/0,5 ml de solution injectable en seringue préremplie. Boîte de 5.
- 34009 352 576 6 6 : 3 millions UI/0,5 ml de solution injectable en seringue préremplie. Boîte de 6.
- 34009 352 577 2 7 : 3 millions UI/0,5 ml de solution injectable en seringue préremplie. Boîte de 12.
- 34009 352 578 9 5 : 3 millions UI/0,5 ml de solution injectable en seringue préremplie, Boîte de 30.
- 34009 300 382 0 8 : 3 millions UI/0,5 ml de solution injectable en seringue préremplie, emballage multiple de 12 (2 boîtes de 6).
- 34009 300 382 1 5 : 3 millions UI/0,5 ml de solution injectable en seringue préremplie, emballage multiple de 30 (5 boîtes de 6).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

31 décembre 2020

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière : 1 an.