

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

IntronA 1 millón de UI polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de IntronA, polvo para solución inyectable contiene 1 millón de UI de interferón alfa-2b recombinante y proporciona 1 millón de UI por ml cuando se reconstituye como se recomienda.

Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hepatitis B Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis B crónica asociada con evidencia de replicación viral de la hepatitis B (presencia de ADN-VHB y HBeAg), ALT elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica probada histológicamente que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean ARN-VHC o anti-VHC séricos positivos.

El mejor modo de usar IntronA en esta indicación es en combinación con ribavirina.

Tricoleucemia: Tratamiento de pacientes con tricoleucemia.

Leucemia Mieloide Crónica:

Monoterapia: Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica cromosoma Filadelfia o translocación bcr/abl positiva.

La experiencia clínica indica que se puede conseguir una respuesta hematológica y citogenética mayor/menor en la mayoría de los pacientes tratados. Una respuesta citogenética mayor se define por < 34 % de células leucémicas Ph⁺ en la médula ósea, mientras que una respuesta menor es ≥ 34 %, pero < 90 % de células Ph⁺ en la médula.

Tratamiento de combinación: La combinación de interferón alfa-2b y citarabina (Ara-C) administrada durante los primeros 12 meses del tratamiento ha demostrado un incremento significativo en la tasa de las respuestas citogenéticas mayores y prolongar significativamente la supervivencia global a los tres años en comparación a la monoterapia de interferón alfa-2b.

Mieloma Múltiple: Como tratamiento de mantenimiento en pacientes que han alcanzado una remisión objetiva (reducción de más del 50 % de la proteína monoclonal) después de la quimioterapia de inducción inicial.

La experiencia clínica actual indica que el tratamiento de mantenimiento con interferón alfa-2b prolonga la fase plateau; sin embargo, no se han demostrado concluyentemente los efectos sobre la supervivencia global.

Linfoma Folicular: Tratamiento del linfoma folicular de alta carga tumoral concomitantemente con la poliquimioterapia de inducción apropiada, como los regímenes de tipo CHOP. La alta carga tumoral se define por tener al menos una de las siguientes características: masa tumoral voluminosa (> 7 cm), afectación de tres o más ganglios linfáticos (cada uno > 3 cm), síntomas sistémicos (pérdida de peso > 10 %, fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$ durante más de 8 días, o sudores nocturnos), esplenomegalia más allá del ombligo, obstrucción de órganos principales o síndrome de compresión, compromiso orbital o epidural, efusión grave o leucemia.

Tumor Carcinoide: Tratamiento de tumores carcinoideos con afectación linfática o metástasis hepática y con “síndrome carcinoide”.

Melanoma Maligno: Como tratamiento adyuvante en pacientes que están libres de la enfermedad después de la cirugía pero que tienen alto riesgo de recidiva sistémica, por ejemplo, pacientes con afectación de los ganglios linfáticos primaria o recurrente (clínica o patológica).

4.2 Posología y forma de administración

IntronA puede administrarse empleando jeringas para inyección desechables de cristal o plástico.

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la enfermedad.

Si, durante el curso del tratamiento con IntronA en cualquiera de sus indicaciones, se desarrollaran reacciones adversas, modificar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento hasta que aquéllas desaparezcan. Si, tras el adecuado ajuste de dosis, se produjera una intolerancia persistente o recurrente, o la enfermedad progresara, suspender el tratamiento con IntronA. A criterio del médico, el paciente podrá auto-administrarse la dosis en los regímenes con dosis de mantenimiento administradas por vía subcutánea.

Hepatitis B Crónica: La dosis recomendada está en el intervalo de 5 a 10 millones de UI administrados subcutáneamente tres veces a la semana (días alternos) durante un período de 4 a 6 meses.

La dosis administrada se deberá reducir un 50 % en el caso de ocurrir trastornos hematológicos (leucocitos $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocitos $< 1.000/\text{mm}^3$, trombocitos $< 100.000/\text{mm}^3$). El tratamiento deberá interrumpirse en el caso de leucopenia severa ($< 1.200/\text{mm}^3$), neutropenia severa ($< 750/\text{mm}^3$) o trombocitopenia severa ($< 70.000/\text{mm}^3$).

En todos los pacientes, si no se observa mejoría en el ADN-VHB sérico después de 3 a 4 meses de tratamiento (a la dosis tolerada máxima), suspender el tratamiento con IntronA.

Hepatitis C Crónica: IntronA se administra por vía subcutánea a la dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (días alternos), se administre como monoterapia o en combinación con ribavirina (véanse en la Ficha Técnica de la ribavirina la dosis de las cápsulas de ribavirina y las normas de modificación de la dosis para el tratamiento de combinación).

Pacientes con recidiva:

IntronA se administra en combinación con ribavirina.

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 6 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA en combinación con ribavirina durante 6 meses.

Pacientes no tratados:

La eficacia de IntronA se aumenta cuando se administra en combinación con ribavirina. IntronA se deberá administrar solo únicamente en caso de intolerancia o contraindicación a ribavirina.

IntronA en combinación con ribavirina:

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 12 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA en combinación con ribavirina durante al menos 6 meses.

El tratamiento deberá continuarse durante otro período de 6 meses (por ejemplo, un total de 12 meses) en pacientes que presentan ARN-VHC negativo a los 6 meses y con genotipo viral 1 (como se determinó en una muestra pretratamiento) y alta carga viral pretratamiento.

Otros factores de pronóstico negativo (edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente) deberán tenerse en cuenta en orden a extender el tratamiento a 12 meses.

Durante los ensayos clínicos, los pacientes que no mostraban una respuesta virológica tras 6 meses de tratamiento (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección) no llegaron a tener unas respuestas virológicas mantenidas (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección seis meses después de la retirada del tratamiento).

IntronA solo:

Todavía no está completamente establecida la duración óptima del tratamiento con IntronA solo, pero se aconseja un tratamiento de entre 12 y 18 meses.

Se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA solo durante por lo menos 3 a 4 meses, llegado a este punto deberá determinarse el estado ARN-VHC. El tratamiento deberá continuarse en pacientes que manifiesten ARN-VHC negativo.

Tricoleucemia: La dosis recomendada es de 2 millones de UI/m² administrada por vía subcutánea tres veces por semana (días alternos), tanto en pacientes esplenectomizados como no esplenectomizados. En la mayoría de los pacientes con Tricoleucemia, la normalización de una o más de las variables hematológicas comienza en el plazo de uno a dos meses de tratamiento con IntronA. La mejoría de las tres variables hematológicas (recuento de granulocitos, recuento de plaquetas y cifra de hemoglobina) puede requerir seis o más meses. Este régimen debe mantenerse, salvo que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste una intolerancia severa.

Leucemia Mieloide Crónica: La dosis recomendada de IntronA es de 4 a 5 millones de UI/m² administrada una vez al día por vía subcutánea. Algunos pacientes han demostrado beneficiarse de IntronA 5 millones de UI/m² administrado una vez al día por vía subcutánea en asociación con 20 mg/m² de citarabina (Ara-C) administrados por vía subcutánea una vez al día durante 10 días por mes (hasta una dosis diaria máxima de 40 mg). Cuando el recuento de leucocitos esté controlado, administrar la dosis máxima tolerada de IntronA (de 4 a 10 millones de UI/m² al día) para mantener la remisión hematológica.

El tratamiento con IntronA deberá suspenderse si después de 8 a 12 semanas de tratamiento no se ha obtenido al menos una remisión hematológica parcial o una citorreducción clínicamente significativa.

Mieloma Múltiple: Tratamiento de mantenimiento: En los pacientes que tras la quimioterapia de inducción inicial se encuentran en la fase plateau (reducción de más del 50 % de la proteína monoclonal), puede administrarse interferón alfa-2b en monoterapia, por vía subcutánea, a la dosis de 3 millones de UI/m² tres veces por semana (días alternos).

Linfoma Folicular: Adicionalmente a la quimioterapia, puede administrarse interferón alfa-2b por vía subcutánea, a la dosis de 5 millones de UI tres veces por semana (días alternos) durante 18 meses. Se recomiendan los regímenes de tipo CHOP, pero sólo se tiene experiencia clínica con CHVP (combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido y prednisolona).

Tumor Carcinoide: La dosis habitual es de 5 millones de UI (3 a 9 millones de UI) administrada por vía subcutánea tres veces por semana (días alternos). Los pacientes con enfermedad avanzada pueden precisar una dosis diaria de 5 millones de UI. El tratamiento se suspenderá temporalmente durante la

cirugía y tras ella. El tratamiento podrá proseguirse mientras dure la respuesta del paciente al tratamiento con interferón alfa-2b.

Melanoma Maligno: Como tratamiento de inducción, interferón alfa-2b se administra por vía intravenosa a la dosis de 20 millones de UI/m² una vez al día cinco días por semana durante cuatro semanas; la dosis calculada de interferón alfa-2b se añade a una solución de cloruro sódico al 0,9 % y se administra en perfusión de 20 minutos (ver 6.6). Como tratamiento de mantenimiento, la dosis recomendada es de 10 millones de UI/m² por vía subcutánea, tres veces por semana (días alternos), durante 48 semanas.

Si, durante el tratamiento con interferón alfa-2b, se desarrollaran reacciones adversas severas, en especial si la cifra de granulocitos desciende a $< 500/\text{mm}^3$ o los valores de ALT/AST se elevan a > 5 veces el límite superior de la normalidad, suspender temporalmente el tratamiento hasta que desaparezca la reacción adversa en cuestión. El tratamiento con interferón alfa-2b se reiniciará al 50 % de la dosis previa. Si la intolerancia persistiera tras el ajuste de la dosis o la cifra de granulocitos disminuyera a $< 250/\text{mm}^3$ o los valores de ALT/AST se elevaran a > 10 veces el límite superior de la normalidad, suspender el tratamiento con interferón alfa-2b.

Aunque se desconoce la dosis óptima (mínima) para un beneficio clínico completo, los pacientes deben ser tratados a la dosis recomendada, con la reducción de dosis por toxicidad como se ha descrito.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Enfermedad cardíaca severa preexistente, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio reciente, alteraciones arrítmicas severas
- Disfunción renal o hepática severas, incluida la debida a metástasis
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC) (ver 4.4)
- Condición psiquiátrica severa preexistente o una historia de alteración psiquiátrica severa
- Hepatitis crónica con cirrosis hepática descompensada
- Hepatitis crónica en pacientes que están siendo tratados, o lo han sido recientemente, con inmunosupresores, excluyendo el tratamiento previo con corticosteroides
- Hepatitis autoinmune; o historia de enfermedad autoinmune; pacientes que han recibido un trasplante y que se encuentran inmunosuprimidos
- Enfermedad tiroidea preexistente, salvo que pueda controlarse con tratamiento convencional

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si el interferón alfa-2b se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véase también el etiquetado de la ribavirina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para todos los pacientes:

Durante el tratamiento con IntronA se han observado en raras ocasiones reacciones agudas de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia) al interferón alfa-2b. En caso de que se produjera una reacción de este tipo, suspender el medicamento e instituir el tratamiento médico adecuado. Los rashes pasajeros no precisan la interrupción del tratamiento.

Las experiencias adversas de grado moderado a severo pueden precisar la modificación del régimen de dosis administrado al paciente o, en algunos casos, la terminación del tratamiento con IntronA. Todo paciente que durante el tratamiento con IntronA desarrolle una anomalía de las pruebas de función hepática deberá ser controlado estrechamente, con suspensión del tratamiento si progresaran los signos y síntomas.

Durante el tratamiento con IntronA, o hasta transcurridos dos días de él, puede presentarse hipotensión, que puede precisar la institución de tratamiento de soporte.

Dado que en algunos pacientes se ha observado el desarrollo de hipotensión por depleción de fluidos, en los pacientes tratados con IntronA deberá mantenerse una hidratación adecuada. Puede precisarse fluidoterapia.

Aunque, en caso de fiebre, ésta puede asociarse con el síndrome pseudogripal que se ha comunicado con frecuencia durante el tratamiento con interferón, si ésta fuera persistente deberán descartarse otras causas.

Para el alivio de los síntomas de fiebre y cefalea que pueden aparecer durante el tratamiento con IntronA se ha utilizado con éxito el paracetamol. La dosis recomendada de paracetamol es de 500 mg a 1 g, 30 minutos antes de la administración de IntronA. La dosis máxima de paracetamol a administrar es de 1 g cuatro veces al día.

IntronA debe emplearse con precaución en pacientes con procesos médicos debilitantes, tales como historia de enfermedad pulmonar (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o diabetes mellitus con tendencia a la cetoacidosis. También deberá tenerse precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación (por ejemplo, tromboflebitis, embolia pulmonar) o mielosupresión severa.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con IntronA, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han comunicado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver 4.5). Todo paciente que desarrolle fiebre, tos, disnea u otros síntomas respiratorios deberá ser sometido a estudio radiológico de tórax. Si la placa de tórax muestra infiltrados pulmonares o existe evidencia de afectación de la función pulmonar, el paciente debe ser estrechamente controlado y, si se precisa, suspender el tratamiento con el interferón alfa. Aunque este cuadro se ha comunicado con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón alfa, también se ha comunicado en pacientes con enfermedades oncológicas tratadas con interferón alfa. La pronta suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides han mostrado conllevar la resolución de los acontecimientos adversos pulmonares.

Los acontecimientos adversos oculares (ver 4.8) aunque parecen ocurrir tras el empleo del medicamento durante varios meses, también se han comunicado tras períodos más breves de tratamiento. Se recomienda que todo paciente que, durante el tratamiento con IntronA, aqueje alteraciones de la agudeza visual o de los campos visuales o que comunique cualquier otro síntoma oftalmológico, sea sometido a exploración oftalmológica. En los pacientes con diabetes mellitus o con hipertensión, antes del tratamiento con interferón se recomienda la práctica de una exploración oftalmológica basal para diferenciar los eventos retinianos de los cuadros hallados en las retinopatías diabética o hipertensiva.

Se han observado en algunos pacientes durante el tratamiento con IntronA efectos severos sobre el SNC, en especial depresión, ideación suicida e intento de suicidio. Se han observado con alfa interferones otros efectos sobre el SNC que incluyen comportamiento agresivo, confusión y alteraciones del estado mental. Si los pacientes presentan problemas psiquiátricos o del SNC, incluyendo depresión clínica, se recomienda que el paciente sea monitorizado cuidadosamente debido a la gravedad potencial de estas reacciones adversas. Si los síntomas de efectos severos sobre el SNC persisten o empeoran, suspender el tratamiento con IntronA.

En algunos pacientes, por lo común de edad avanzada y tratados con dosis más elevadas, se ha evidenciado torpeza mental de grado más importante y coma. Aunque estos efectos adversos son generalmente reversibles, en algunos pacientes su resolución completa ha requerido hasta tres semanas. En muy raras ocasiones, con dosis elevadas de IntronA se han registrado convulsiones.

Los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales que requieran tratamiento con IntronA deberán ser observados cuidadosamente. En los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes y/o con enfermedad tumoral en estadio avanzado se recomienda la obtención de electrocardiogramas antes de y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente al tratamiento convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento con IntronA.

Se han observado hipertrigliceridemia y empeoramiento de la hipertrigliceridemia, algunas veces grave. Se recomienda, por tanto, controlar los niveles de lípidos.

Debido a la comunicación de casos de exacerbación de psoriasis preexistente y sarcoidosis debidos a interferón alfa, el uso de IntronA en pacientes con estas patologías sólo se recomienda si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Datos preliminares pueden indicar que el tratamiento con interferón alfa está asociado con un aumento de la tasa de rechazo del injerto (trasplantes de hígado y riñón).

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos durante el tratamiento con interferones alfa. Las manifestaciones clínicas de enfermedad autoinmune durante el tratamiento con interferón pueden tener lugar más frecuentemente en pacientes predisuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes.

Suspender el tratamiento con IntronA en pacientes con hepatitis crónica que desarrollen prolongación de los marcadores de coagulación, lo cual puede indicar descompensación hepática.

Hepatitis C Crónica:

Tratamiento de combinación con ribavirina: Véase también el etiquetado de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

Monoterapia: De manera infrecuente, pacientes tratados con IntronA por una hepatitis C crónica han desarrollado trastornos tiroideos, tanto del tipo de hipotiroidismo como de hipertiroidismo. En los ensayos clínicos donde se utilizó IntronA como terapia, el 2,8 % de los pacientes desarrolló trastornos tiroideos. Los mencionados trastornos se controlaron mediante tratamiento convencional de la disfunción tiroidea en cuestión. Se desconoce cuál es el mecanismo por el que IntronA puede alterar el estado del tiroides. Antes del comienzo del tratamiento con IntronA por una hepatitis C crónica, evaluar los niveles séricos de la hormona tiroestimulante (TSH). Toda anomalía tiroidea detectada en ese momento deberá ser tratada mediante tratamiento convencional. Puede iniciarse la administración de IntronA si, con el tratamiento oportuno, los niveles de TSH se mantienen dentro del rango normal. Determinar los niveles de TSH si, durante el curso del tratamiento con IntronA, un paciente desarrollara síntomas compatibles con una posible disfunción tiroidea. En caso de disfunción tiroidea, podrá continuarse el tratamiento con IntronA si los niveles de TSH pueden mantenerse dentro del rango normal con el tratamiento oportuno. La suspensión del tratamiento con IntronA no ha revertido la disfunción tiroidea surgida durante el tratamiento.

Quimioterapia concomitante: La administración de IntronA en combinación con otros agentes quimioterápicos (por ejemplo, Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido) puede resultar en un aumento del riesgo de toxicidad (en cuanto a severidad y duración), que puede ser amenazante para la vida o de desenlace fatal como consecuencia de los medicamentos administrados concomitantemente. Los eventos adversos potencialmente amenazantes para la vida o de desenlace fatal comunicados con mayor frecuencia son mucositis, diarrea, neutropenia, afectación renal y trastornos electrolíticos. Debido al riesgo de aumento de la toxicidad, es preciso el ajuste cuidadoso de las dosis de IntronA y de los agentes quimioterápicos administrados concomitantemente (ver 4.5).

Determinaciones de Laboratorio: Antes de, y periódicamente durante el tratamiento sistémico con IntronA, deberá llevarse a cabo en todos los pacientes la práctica de exámenes hematológicos y de bioquímica sanguínea estándar (recuento hemático completo con diferencial, recuento de plaquetas, electrolitos, enzimas hepáticas, proteínas séricas, bilirrubina y creatinina séricas).

Durante el tratamiento de la hepatitis B o C el ritmo recomendado de exámenes es en las semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16 y posteriormente, cada dos meses durante el tratamiento. Si, durante el tratamiento con IntronA, la ALT se eleva 2 o más veces sobre su valor basal, podrá proseguirse la administración de IntronA siempre que no se observen signos y síntomas de insuficiencia hepática. Durante la elevación de la ALT, deberán controlarse a intervalos de dos semanas las pruebas de función hepática: ALT, tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubina.

En los pacientes tratados por un melanoma maligno, deberá controlarse la función hepática y la cifra de leucocitos con diferencial de manera semanal durante la fase de inducción del tratamiento y mensualmente durante la fase de mantenimiento del tratamiento.

Efecto sobre la fertilidad: El interferón puede afectar la fertilidad (ver 4.6 y 5.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los fármacos narcóticos, hipnóticos o sedantes deberán administrarse con precaución en su empleo concomitante con IntronA.

No se han evaluado de manera plena las posibles interacciones entre IntronA y otros medicamentos. Deberá tenerse precaución en la administración de IntronA en combinación con otros agentes potencialmente mielosupresores.

Los interferones pueden afectar los procesos metabólicos oxidativos. Esto deberá tenerse en cuenta durante el tratamiento concomitante con medicamentos que se metabolizan por esta vía, como los derivados de la xantina, teofilina o aminofilina. Durante el tratamiento concomitante con xantinas deberán monitorizarse los niveles séricos de teofilina y ajustarse su dosis si fuera preciso.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con IntronA, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han comunicado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver 4.4).

La administración de IntronA en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido) puede conducir a incrementar el riesgo de toxicidad (severidad y duración) (ver 4.4).

(Véase también el etiquetado de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica).

4.6 Embarazo y lactancia

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véase también el etiquetado de la ribavirina.

En mujeres tratadas con interferón leucocitario humano se ha comunicado la disminución de las concentraciones séricas de estradiol y progesterona. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. IntronA deberá emplearse con precaución en el hombre fértil.

No hay datos clínicos disponibles en embarazadas expuestas con interferón alfa-2b.

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver 5.3). Se desconoce la importancia de estos datos para los humanos. IntronA solamente se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si los componentes de este medicamento se eliminan por la leche humana. Dada la posibilidad de reacciones adversas de IntronA en los lactantes, deberá decidirse si suspender la lactancia materna o suspender el medicamento, tras consideración de la importancia del tratamiento para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que pueden mostrar fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento con IntronA y por lo tanto se recomienda que eviten la conducción o el uso de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véanse en el etiquetado de la ribavirina las reacciones adversas asociadas a ribavirina.

En ensayos clínicos realizados en un amplio intervalo de indicaciones y con un gran intervalo de dosis, (desde 6 MUI/m²/semana en tricoleucemia hasta 100 MUI/m²/semana en melanoma) las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia fueron fiebre, fatiga, cefalea y mialgias. La fiebre y la fatiga desaparecieron a menudo dentro de las 72 horas de la interrupción o suspensión del tratamiento.

El perfil de seguridad que se muestra se determinó a partir de 4 ensayos clínicos en hepatitis C en los que se trataron a los pacientes con IntronA solo o en combinación con ribavirina durante un año. Todos los pacientes de estos ensayos recibieron 3 MUI de IntronA tres veces a la semana. En la Tabla 1 se presenta el porcentaje de pacientes $\geq 10\%$ que comunicaron reacciones adversas (relacionadas con el tratamiento) como intervalo para representar las incidencias comunicadas en grupos de tratamiento individuales de estos ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente durante un año. La gravedad fue generalmente de leve a moderada.

Tabla 1: Reacciones adversas comunicadas en ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente tratados durante un año (≥ 10 % de pacientes)		
	IntronA (n = 806)	IntronA + ribavirina (n = 1.010)
Trastornos en el punto de inyección		
Inflamación en el punto de inyección	9-16 %	6-17 %
Reacción en el punto de inyección	5-8 %	3-36 %
Organismo en general		
Cefalea	51-64 %	48-64 %
Fatiga	42-70 %	43-68 %
Escalofríos	15-39 %	19-41 %
Fiebre	29-39 %	29-41 %
Síntomas pseudogripales	19-37 %	18-29 %
Astenia	9-30 %	9-30 %
Pérdida de peso	6-11 %	9-19 %
Aparato gastrointestinal		
Náuseas	18-31 %	25-44 %
Anorexia	14-19 %	19-26 %
Diarrea	12-22 %	13-18 %
Dolor abdominal	9-17 %	9-14 %
Vómitos	3-10 %	6-10 %
Aparato músculo-esquelético		
Mialgias	41-61 %	30-62 %
Artralgias	25-31 %	21-29 %
Dolor músculo-esquelético	15-20 %	11-20 %
Psiquiátricos		
Depresión	16-36 %	25-34 %
Irritabilidad	13-27 %	18-34 %
Insomnio	21-28 %	33-41 %
Ansiedad	8-12 %	8-16 %
Disminución de la concentración	8-14 %	9-21 %
Labilidad emocional	5-8 %	5-11 %
Piel y faneras		
Alopecia	22-31 %	26-32 %
Prurito	6-9 %	18-27 %
Sequedad cutánea	5-8 %	10-21 %
Rash	5-7 %	15-24 %
Aparato respiratorio		
Faringitis	3-7 %	7-13 %
Tos	3-7 %	8-11 %
Disnea	2-9 %	10-22 %
Otros		
Mareo	8-18 %	10-22 %
Infección vírica	0-7 %	3-10 %

Las reacciones adversas comunicadas entre un 5 y 10 % en el grupo de tratamiento que recibía IntronA y ribavirina fueron sequedad de boca, aumento de la sudoración, dolor de pecho, malestar general, dispepsia, estomatitis, agitación, nerviosismo, visión borrosa y leucopenia.

Las reacciones adversas comunicadas entre un 2 y 5 % en el grupo de tratamiento que recibía IntronA y ribavirina fueron dolor en el punto de inyección, enrojecimiento facial, alteración de la glándula

lagrimal, eritema, dolor en el cuadrante superior derecho, hipertensión, confusión, hipoestesia, disminución de la libido, parestesia, vértigo, hipertiroidismo, hipotiroidismo, estreñimiento, glositis, heces blandas, tinnitus, palpitación, taquicardia, hepatomegalia, hiperuricemia, trombocitopenia, somnolencia, amenorrea, menorragia, alteración menstrual, herpes simple, tos no productiva, epistaxis, congestión nasal, alteración respiratoria, rinitis, sinusitis, rash eritematoso, rash maculopapular, alteraciones en el gusto, migraña, conjuntivitis, dolor ocular y visión anormal.

Las reacciones adversas observadas en hepatitis C son las mismas que aquellas comunicadas cuando IntronA se administra en otras indicaciones, con un aumento en la incidencia que se puede prever, relacionado con la dosis. Por ejemplo, en un ensayo de tratamiento con IntronA adyuvante a dosis alta en pacientes con melanoma, las incidencias de fatiga, fiebre, mialgia, neutropenia/anemia, anorexia, náuseas y vómitos, diarrea, escalofríos, síntomas pseudogripales, depresión, alopecia, alteración del gusto y mareo fueron mayores que en los ensayos en hepatitis C. La severidad también se incrementó con tratamiento de dosis alta (Grados 3 y 4 de la OMS, en el 66 % y 14 % de los pacientes, respectivamente) en comparación con la gravedad de leve a moderada generalmente asociada con dosis bajas. Las reacciones adversas fueron generalmente manejadas mediante un ajuste de dosis.

Los acontecimientos adversos adicionales se observaron escasamente o muy escasamente durante ensayos clínicos en otras indicaciones o después de la comercialización del interferón alfa-2b. Estos incluyen: **Organismo en general:** edema facial; **Cardiovascular:** hipotensión; **Sistema nervioso central y periférico:** alteraciones de la consciencia, neuropatía, polineuropatía, crisis epiléptica; **Auditivos y laberínticos:** trastorno auditivo; **Transtornos endocrinos:** diabetes, diabetes agravada; **Gastrointestinal:** pancreatitis, aumento del apetito, sangrado gingival; **Sistema hepático y biliar:** hepatotoxicidad, incluyendo fatalidad; **Trastornos metabólicos y nutricionales:** hiperglicemia, hipertrigliceridemia; **Musculoesquelético:** rabdomiólisis, algunas veces grave, calambres en las piernas, dolor de espalda; **Psiquiátrico:** comportamiento agresivo, ideación suicida, intentos de suicidio, suicidio, psicosis, incluyendo alucinaciones; **Sistema respiratorio:** infiltrados pulmonares, neumonitis, neumonía; **Sistema urinario:** síndrome nefrótico, insuficiencia renal, fallo renal; **Vascular (alteraciones extracardíacas):** isquemia periférica.

Muy escasamente IntronA utilizado solo o en combinación con ribavirina se puede asociar con anemia aplásica.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis o exacerbación de la sarcoidosis.

Los acontecimientos adversos cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver 4.4). En raras ocasiones, se ha comunicado el desarrollo de una miocardiopatía pasajera reversible en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca. Muy escasamente también se ha comunicado isquemia cardíaca e infarto de miocardio.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluido IntronA se han observado raramente hemorragias retinianas, manchas algodonosas y obstrucción de una arteria o vena retinianas (ver 4.4).

Las anomalías clínicamente significativas de las determinaciones de laboratorio, aparecidas por lo común con dosis superiores a los 10 millones de UI al día, incluyen reducción de las cifras de granulocitos y leucocitos; disminución de los valores de hemoglobina y de la cifra de plaquetas; elevaciones de fosfatasa alcalina, LDH, creatinina y nitrógeno uréico séricos. Se han observado elevaciones anómalas de los niveles séricos de ALT/AST (SGPT/SGOT) en algunos pacientes sin hepatitis, y también en algunos otros con hepatitis B crónica coincidiendo con el aclaramiento de la DNAp vírica.

4.9 Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis que hayan derivado en manifestaciones clínicas agudas. Sin embargo, si se produjera, está indicado, como con cualquier otro producto farmacológicamente activo, el tratamiento sintomático, con control frecuente de los signos vitales y estrecha observación del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, citoquinas e inmunomoduladores, interferones, interferón alfa-2b, código ATC: L03A B05

IntronA es una formulación estéril y estable de interferón alfa-2b altamente purificado producido mediante técnicas de DNA recombinante. El interferón alfa-2b recombinante es una proteína hidrosoluble con un peso molecular de aproximadamente 19.300 daltons. Se obtiene a partir de una clona de *E. coli* que contiene un plásmido hibridado mediante ingeniería genética incluyendo un gen de interferón alfa-2b de leucocitos humanos.

La actividad de IntronA se expresa en términos de UI, 1 mg de proteína de interferón alfa-2b recombinante equivale a $2,6 \times 10^8$ UI. Las Unidades Internacionales se determinan por comparación de la actividad del interferón alfa-2b recombinante con la actividad de la preparación de referencia internacional de interferón leucocitario humano establecida por la Organización Mundial de la Salud.

Los interferones son una familia de pequeñas moléculas proteicas con unos pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. Son producidos y segregados por las células en respuesta a infecciones víricas o a diferentes inductores de origen sintético y biológico. Se han identificado tres clases principales de interferones: alfa, beta y gamma. Estas tres clases principales no son dentro de sí homogéneas, sino que pueden contener diversas especies moleculares de interferón. Se han identificado más de 14 interferones alfa humanos genéticamente distintos. IntronA se ha clasificado como interferón alfa-2b recombinante.

Los interferones ejercen sus actividades celulares mediante su unión a receptores de membrana específicos en la superficie celular. Los receptores de los interferones humanos, aislados a partir de células linfoblastoides humanas (células de Daudi), muestran ser proteínas altamente asimétricas. Presentan selectividad por los interferones humanos pero no por los murinos, lo que sugiere una especificidad de especie. Los estudios con otros interferones han demostrado dicha especificidad de especie. Sin embargo, ciertas especies del mono, por ejemplo, el mono rhesus, son susceptibles a la estimulación farmacodinámica por la exposición a los interferones tipo 1 humanos.

Los resultados de diversos estudios sugieren que, una vez que se ha unido a la membrana celular, el interferón inicia una compleja secuencia de eventos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se considera que este proceso es responsable, al menos en parte, de las distintas respuestas celulares al interferón, incluida la inhibición de la replicación vírica en las células infectadas por virus, la supresión de la proliferación celular y el desarrollo de actividades inmunomoduladoras tales como la estimulación de la actividad fagocitaria de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos frente a las células diana. Algunas de, o todas, estas actividades pueden contribuir a los efectos terapéuticos del interferón.

El interferón alfa-2b recombinante ha mostrado efectos antiproliferativos en estudios que han empleado sistemas de cultivo de células animales y humanas, así como en heteroinjertos de tumores humanos en el animal. Se ha demostrado una importante actividad inmunomoduladora *in vitro*.

El interferón alfa-2b recombinante también inhibe la replicación vírica *in vitro* e *in vivo*. Aunque se desconoce cuál es el mecanismo exacto de la acción antivírica del interferón alfa-2b recombinante, parece que el producto altera el metabolismo de la célula huésped. Esta acción inhibe la replicación vírica o, si ésta tiene lugar, la progenie de viriones es incapaz de abandonar la célula.

Hepatitis B crónica:

La experiencia clínica actual en pacientes que permanecen en tratamiento con interferón alfa-2b durante 4 a 6 meses, indica que el tratamiento puede producir aclaramiento del ADN-VHB sérico. Se ha observado una mejoría en la histología hepática. En pacientes adultos con pérdida del HBeAg y ADN-VHB, se ha observado una reducción significativa en morbilidad y mortalidad.

Se ha administrado interferón alfa-2b a niños con hepatitis B crónica activa (6 MUI/m² tres veces a la semana durante 6 meses). Debido a un defecto metodológico, la eficacia no pudo demostrarse. Además, los niños tratados con interferón alfa-2b experimentaron una tasa de crecimiento reducida y se observaron algunos casos de depresión.

Hepatitis C crónica:

Se ha estudiado IntronA solo o en combinación con ribavirina en 4 ensayos clínicos de Fase III aleatorizados en 2.552 pacientes no tratados con interferón con hepatitis C crónica. Los ensayos compararon la eficacia de IntronA utilizado solo o en combinación con ribavirina. La eficacia se definió como respuesta virológica mantenida, 6 meses después del final del tratamiento. Los pacientes elegibles para estos ensayos tenían hepatitis C crónica confirmada por un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) frente al ARN-VHC positivo (> 100 copias/ml), una biopsia hepática coherente con un diagnóstico histológico de hepatitis crónica con ninguna otra causa para la hepatitis crónica y ALT sérica anormal.

IntronA se administró a una dosis de 3 MUI tres veces a la semana como monoterapia o en combinación con ribavirina. La mayoría de los pacientes en estos ensayos clínicos fueron tratados durante un año. Todos los pacientes fueron monitorizados durante un periodo adicional de 6 meses después de finalizar el tratamiento para determinación de la respuesta virológica mantenida. Las tasas de respuesta virológica mantenida para los grupos de tratamiento tratados durante un año con IntronA solo o en combinación con ribavirina (de dos estudios) se muestran en la Tabla 2.

La co-administración de IntronA con ribavirina como mínimo duplicó la eficacia de IntronA para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes no tratados. El genotipo del VHC y la carga vírica inicial son factores pronóstico que se sabe que afectan a las tasas de respuesta. La tasa de respuesta incrementada para la combinación de Intron A + ribavirina, comparada con IntronA solo, se mantiene a través de todos los subgrupos. El beneficio relativo de la terapia de combinación con IntronA + ribavirina es particularmente significativo en el subgrupo de pacientes más difícil de tratar (genotipo 1 y alta carga viral) (Tabla 2).

Las tasas de respuesta en estos ensayos se incrementaron con el cumplimiento. Independientemente del genotipo, los pacientes tratados con IntronA en combinación con ribavirina que recibieron ≥ 80 % de su tratamiento presentaron una mayor respuesta mantenida a los 6 meses después de 1 año de tratamiento, con respecto a aquellos que recibieron < 80 % del tratamiento (56 % frente a 32 % en ensayo C/I98-580).

Tabla 2 Tasas de respuesta virológica mantenida con IntronA + ribavirina (un año de tratamiento) por genotipo y carga viral			
Genotipo del VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Todos los Genotipos	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 millones de copias/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 millones de copias/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MUI tres veces a la semana)

I/R IntronA (3 MUI tres veces a la semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día)

Pacientes con recidiva: Un total de 345 pacientes con recidiva al interferón alfa fueron tratados en dos ensayos clínicos con IntronA en monoterapia o en combinación con ribavirina. En estos pacientes, la adición de ribavirina a IntronA incrementó en 10 veces la eficacia de IntronA utilizado solo en el tratamiento de la hepatitis C crónica (48,6 % frente a 4,7 %). Este incremento en eficacia incluía pérdida del VHC sérico (< 100 copias/ml por PCR), mejoría en inflamación hepática y normalización de la ALT, y se mantuvo cuando se midió a los 6 meses después de finalizar el tratamiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética de IntronA en voluntarios sanos tras la administración de dosis únicas de 5 millones de UI/m² y 10 millones de UI administradas por vía subcutánea, 5 millones de UI/m² administradas por vía intramuscular y en perfusión intravenosa de 30 minutos. Las concentraciones séricas medias de interferón tras las inyecciones subcutánea e intramuscular fueron comparables. La C_{max} se produjo de tres a 12 horas después de la dosis más baja y de seis a ocho horas después en el caso de la dosis más alta. Las semividas de eliminación de las inyecciones de interferón fueron de aproximadamente dos a tres horas y seis a siete horas, respectivamente. Los niveles séricos se encontraron por debajo del límite de detección a las 16 y 24 horas, respectivamente, de la inyección. Tanto la administración subcutánea como la intramuscular resultaron en unas biodisponibilidades superiores al 100 %.

Tras la administración intravenosa, los niveles séricos de interferón alcanzaron su pico (135 a 273 UI/ml) al término de la perfusión, declinando después de forma ligeramente más rápida que tras las administraciones subcutánea o intramuscular del medicamento y haciéndose no detectables a las cuatro horas de la perfusión. La semivida de eliminación fue de aproximadamente dos horas.

En las tres vías de administración, los niveles urinarios de interferón se encontraron por debajo del límite de detección.

En ensayos clínicos monitorizados por Schering-Plough, en muestras séricas de pacientes tratados con IntronA se han llevado a cabo estudios de determinación de factores neutralizantes del interferón. Los factores neutralizantes del interferón son anticuerpos que neutralizan la actividad antivírica del interferón. La incidencia clínica de desarrollo de factores neutralizantes en pacientes tumorales tratados

sistémicamente fue del 2,9 %, y del 6,2 % en pacientes con hepatitis crónica. Los títulos detectados fueron bajos en casi todos los casos y, por lo común, no cursaron con pérdida de la respuesta o con cualquier otro fenómeno autoinmune. En los pacientes con hepatitis no se observó aparentemente una pérdida de la respuesta que se asociara a los bajos títulos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aunque se admite generalmente que los interferones son específicos de especie, se han llevado a cabo estudios de toxicidad en animales. Las inyecciones de interferón alfa-2b recombinante humano durante períodos de hasta tres meses no han mostrado evidencia de toxicidad en ratones, ratas y conejos. La dosificación diaria de monos cynomolgus con 20×10^6 UI/kg/día durante 3 meses no causó toxicidad notable. La toxicidad se demostró en monos a los que se les administró 100×10^6 UI/kg/día durante 3 meses.

En estudios sobre el empleo del interferón en primates se han observado trastornos del ciclo menstrual (ver 4.4).

Los resultados de los estudios de reproducción en el animal indican que el interferón alfa-2b recombinante no ha sido teratogénico en la rata o conejo, ni ha afectado de manera adversa la preñez, el desarrollo fetal o la capacidad reproductora de las crías de las ratas tratadas. Interferón alfa-2b ha demostrado tener efectos abortivos en *Macaca mulatta* (mono rhesus) a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m². El aborto se observó en todos los grupos de dosis (7,5 millones, 15 millones y 30 millones de UI/kg) y fue estadísticamente significativo frente al control en los grupos de dosis media y alta (correspondiendo a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m²). Se sabe que dosis altas de otras formas de interferones alfa y beta producen efectos anovulatorios y abortivos relacionados con la dosis en el mono rhesus.

Los estudios de mutagenia con interferón alfa-2b no revelaron acontecimientos adversos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glicina, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico y solución de albúmina humana.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en 6.6.

6.3 Periodo de validez

3 años

Tras reconstitución: En su uso, se ha demostrado su estabilidad química y física durante 24 horas a 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si, en su uso, no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación quedarán bajo la responsabilidad del usuario y normalmente no deberán superar las 24 horas entre 2°C – 8°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 2°C – 8°C (en nevera). No congelar. Para su transporte y/o para facilitar su uso ambulatorio, el producto no reconstituido puede mantenerse a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta cuatro semanas antes de su utilización. Si el producto no se reconstituye en el periodo de cuatro semanas, no puede refrigerarse otra vez para un nuevo periodo de conservación, por lo que deberá desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

1 millón de UI: vial de 2 ml, vidrio flint de tipo I:

- 1 vial de polvo para solución inyectable, 1 ampolla de agua para preparaciones inyectables, 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora
- 12 viales de polvo para solución inyectable, 12 ampollas de agua para preparaciones inyectables, 12 jeringas para inyección, 24 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Reconstitución de IntronA, polvo para solución inyectable, para su administración parenteral: IntronA se presenta en forma de polvo, en viales monodosis con 1 millón de UI. Los viales deben reconstituirse con 1 ml de agua para preparaciones inyectables. Las soluciones reconstituidas son isotónicas para su administración parenteral.

Con una jeringa para inyección y aguja de inyección estériles, introducir 1 ml de agua para preparaciones inyectables en el vial de IntronA. Agitar suavemente para facilitar la completa disolución del polvo. A continuación, retirar la dosis apropiada con una jeringa para inyección estéril e inyectar.

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, antes de su administración, la solución reconstituida deberá examinarse visualmente en cuanto a partículas y cambio de color.

Preparación de IntronA para su perfusión intravenosa: La perfusión deberá prepararse inmediatamente antes de su empleo. El polvo liofilizado de IntronA debe reconstituirse mediante la adición al vial de 1 ml de agua para preparaciones inyectables. A continuación, extraer del (de los) vial(es) la cantidad previamente calculada de interferón que equivalga a la dosis adecuada, añadirla a 100 ml de solución de cloruro sódico al 0,9 % y administrar a lo largo de 20 minutos. La concentración final de interferón en la solución de cloruro sódico no deberá ser menor de 1×10^5 UI/ml.

CON INTRONA NO PUEDE PERFUNDIRSE CONCOMITANTEMENTE NINGÚN OTRO MEDICAMENTO.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/127/001
EU/1/99/127/040

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

9 de marzo de 2000

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

IntronA 3 millones de UI polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de IntronA, polvo para solución inyectable contiene 3 millones de UI de interferón alfa-2b recombinante y proporciona 3 millones de UI por ml cuando se reconstituye como se recomienda.

Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hepatitis B Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis B crónica asociada con evidencia de replicación viral de la hepatitis B (presencia de ADN-VHB y HBeAg), ALT elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica probada histológicamente que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean ARN-VHC o anti-VHC séricos positivos.

El mejor modo de usar IntronA en esta indicación es en combinación con ribavirina.

Tricoleucemia: Tratamiento de pacientes con tricoleucemia.

Leucemia Mieloide Crónica:

Monoterapia: Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica cromosoma Filadelfia o translocación bcr/abl positiva.

La experiencia clínica indica que se puede conseguir una respuesta hematológica y citogenética mayor/menor en la mayoría de los pacientes tratados. Una respuesta citogenética mayor se define por < 34 % de células leucémicas Ph⁺ en la médula ósea, mientras que una respuesta menor es ≥ 34 %, pero < 90 % de células Ph⁺ en la médula.

Tratamiento de combinación: La combinación de interferón alfa-2b y citarabina (Ara-C) administrada durante los primeros 12 meses del tratamiento ha demostrado un incremento significativo en la tasa de las respuestas citogenéticas mayores y prolongar significativamente la supervivencia global a los tres años en comparación a la monoterapia de interferón alfa-2b.

Mieloma Múltiple: Como tratamiento de mantenimiento en pacientes que han alcanzado una remisión objetiva (reducción de más del 50 % de la proteína monoclonal) después de la quimioterapia de inducción inicial.

La experiencia clínica actual indica que el tratamiento de mantenimiento con interferón alfa-2b prolonga la fase plateau; sin embargo, no se han demostrado concluyentemente los efectos sobre la supervivencia global.

Linfoma Folicular: Tratamiento del linfoma folicular de alta carga tumoral concomitantemente con la poliquimioterapia de inducción apropiada, como los regímenes de tipo CHOP. La alta carga tumoral se define por tener al menos una de las siguientes características: masa tumoral voluminosa (> 7 cm), afectación de tres o más ganglios linfáticos (cada uno > 3 cm), síntomas sistémicos (pérdida de peso > 10 %, fiebre > 38°C durante más de 8 días, o sudores nocturnos), esplenomegalia más allá del ombligo, obstrucción de órganos principales o síndrome de compresión, compromiso orbital o epidural, efusión grave o leucemia.

Tumor Carcinoide: Tratamiento de tumores carcinoideos con afectación linfática o metástasis hepática y con “síndrome carcinoide”.

Melanoma Maligno: Como tratamiento adyuvante en pacientes que están libres de la enfermedad después de la cirugía pero que tienen alto riesgo de recidiva sistémica, por ejemplo, pacientes con afectación de los ganglios linfáticos primaria o recurrente (clínica o patológica).

4.2 Posología y forma de administración

IntronA puede administrarse empleando jeringas para inyección desechables de cristal o plástico.

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la enfermedad.

Si, durante el curso del tratamiento con IntronA en cualquiera de sus indicaciones, se desarrollaran reacciones adversas, modificar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento hasta que aquéllas desaparezcan. Si, tras el adecuado ajuste de dosis, se produjera una intolerancia persistente o recurrente, o la enfermedad progresara, suspender el tratamiento con IntronA. A criterio del médico, el paciente podrá auto-administrarse la dosis en los regímenes con dosis de mantenimiento administradas por vía subcutánea.

Hepatitis B Crónica: La dosis recomendada está en el intervalo de 5 a 10 millones de UI administrados subcutáneamente tres veces a la semana (días alternos) durante un período de 4 a 6 meses.

La dosis administrada se deberá reducir un 50 % en el caso de ocurrir trastornos hematológicos (leucocitos < 1.500/mm³, granulocitos < 1.000/mm³, trombocitos < 100.000/mm³). El tratamiento deberá interrumpirse en el caso de leucopenia severa (< 1.200/mm³), neutropenia severa (< 750/mm³) o trombocitopenia severa (< 70.000/mm³).

En todos los pacientes, si no se observa mejoría en el ADN-VHB sérico después de 3 a 4 meses de tratamiento (a la dosis tolerada máxima), suspender el tratamiento con IntronA.

Hepatitis C Crónica: IntronA se administra por vía subcutánea a la dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (días alternos), se administre como monoterapia o en combinación con ribavirina (véanse en la Ficha Técnica de la ribavirina la dosis de las cápsulas de ribavirina y las normas de modificación de la dosis para el tratamiento de combinación).

Pacientes con recidiva:

IntronA se administra en combinación con ribavirina.

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 6 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA en combinación con ribavirina durante 6 meses.

Pacientes no tratados:

La eficacia de IntronA se aumenta cuando se administra en combinación con ribavirina. IntronA se deberá administrar solo únicamente en caso de intolerancia o contraindicación a ribavirina.

IntronA en combinación con ribavirina:

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 12 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA en combinación con ribavirina durante al menos 6 meses.

El tratamiento deberá continuarse durante otro período de 6 meses (por ejemplo, un total de 12 meses) en pacientes que presentan ARN-VHC negativo a los 6 meses y con genotipo viral 1 (como se determinó en una muestra pretratamiento) y alta carga viral pretratamiento.

Otros factores de pronóstico negativo (edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente) deberán tenerse en cuenta en orden a extender el tratamiento a 12 meses.

Durante los ensayos clínicos, los pacientes que no mostraban una respuesta virológica tras 6 meses de tratamiento (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección) no llegaron a tener unas respuestas virológicas mantenidas (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección seis meses después de la retirada del tratamiento).

IntronA solo:

Todavía no está completamente establecida la duración óptima del tratamiento con IntronA solo, pero se aconseja un tratamiento de entre 12 y 18 meses.

Se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA solo durante por lo menos 3 a 4 meses, llegado a este punto deberá determinarse el estado ARN-VHC. El tratamiento deberá continuarse en pacientes que manifiesten ARN-VHC negativo.

Tricoleucemia: La dosis recomendada es de 2 millones de UI/m² administrada por vía subcutánea tres veces por semana (días alternos), tanto en pacientes esplenectomizados como no esplenectomizados. En la mayoría de los pacientes con Tricoleucemia, la normalización de una o más de las variables hematológicas comienza en el plazo de uno a dos meses de tratamiento con IntronA. La mejoría de las tres variables hematológicas (recuento de granulocitos, recuento de plaquetas y cifra de hemoglobina) puede requerir seis o más meses. Este régimen debe mantenerse, salvo que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste una intolerancia severa.

Leucemia Mieloide Crónica: La dosis recomendada de IntronA es de 4 a 5 millones de UI/m² administrada una vez al día por vía subcutánea. Algunos pacientes han demostrado beneficiarse de IntronA 5 millones de UI/m² administrado una vez al día por vía subcutánea en asociación con 20 mg/m² de citarabina (Ara-C) administrados por vía subcutánea una vez al día durante 10 días por mes (hasta una dosis diaria máxima de 40 mg). Cuando el recuento de leucocitos esté controlado, administrar la dosis máxima tolerada de IntronA (de 4 a 10 millones de UI/m² al día) para mantener la remisión hematológica.

El tratamiento con IntronA deberá suspenderse si después de 8 a 12 semanas de tratamiento no se ha obtenido al menos una remisión hematológica parcial o una citorreducción clínicamente significativa.

Mieloma Múltiple: Tratamiento de mantenimiento: En los pacientes que tras la quimioterapia de inducción inicial se encuentran en la fase plateau (reducción de más del 50 % de la proteína monoclonal), puede administrarse interferón alfa-2b en monoterapia, por vía subcutánea, a la dosis de 3 millones de UI/m² tres veces por semana (días alternos).

Linfoma Folicular: Adicionalmente a la quimioterapia, puede administrarse interferón alfa-2b por vía subcutánea, a la dosis de 5 millones de UI tres veces por semana (días alternos) durante 18 meses. Se recomiendan los regímenes de tipo CHOP, pero sólo se tiene experiencia clínica con CHVP (combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido y prednisolona).

Tumor Carcinoide: La dosis habitual es de 5 millones de UI (3 a 9 millones de UI) administrada por vía subcutánea tres veces por semana (días alternos). Los pacientes con enfermedad avanzada pueden precisar una dosis diaria de 5 millones de UI. El tratamiento se suspenderá temporalmente durante la

cirugía y tras ella. El tratamiento podrá proseguirse mientras dure la respuesta del paciente al tratamiento con interferón alfa-2b.

Melanoma Maligno: Como tratamiento de inducción, interferón alfa-2b se administra por vía intravenosa a la dosis de 20 millones de UI/m² una vez al día cinco días por semana durante cuatro semanas; la dosis calculada de interferón alfa-2b se añade a una solución de cloruro sódico al 0,9 % y se administra en perfusión de 20 minutos (ver 6.6). Como tratamiento de mantenimiento, la dosis recomendada es de 10 millones de UI/m² por vía subcutánea, tres veces por semana (días alternos), durante 48 semanas.

Si, durante el tratamiento con interferón alfa-2b, se desarrollaran reacciones adversas severas, en especial si la cifra de granulocitos desciende a $< 500/\text{mm}^3$ o los valores de ALT/AST se elevan a > 5 veces el límite superior de la normalidad, suspender temporalmente el tratamiento hasta que desaparezca la reacción adversa en cuestión. El tratamiento con interferón alfa-2b se reiniciará al 50 % de la dosis previa. Si la intolerancia persistiera tras el ajuste de la dosis o la cifra de granulocitos disminuyera a $< 250/\text{mm}^3$ o los valores de ALT/AST se elevaran a > 10 veces el límite superior de la normalidad, suspender el tratamiento con interferón alfa-2b.

Aunque se desconoce la dosis óptima (mínima) para un beneficio clínico completo, los pacientes deben ser tratados a la dosis recomendada, con la reducción de dosis por toxicidad como se ha descrito.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Enfermedad cardíaca severa preexistente, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio reciente, alteraciones arrítmicas severas
- Disfunción renal o hepática severas, incluida la debida a metástasis
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC) (ver 4.4)
- Condición psiquiátrica severa preexistente o una historia de alteración psiquiátrica severa
- Hepatitis crónica con cirrosis hepática descompensada
- Hepatitis crónica en pacientes que están siendo tratados, o lo han sido recientemente, con inmunosupresores, excluyendo el tratamiento previo con corticosteroides
- Hepatitis autoinmune; o historia de enfermedad autoinmune; pacientes que han recibido un trasplante y que se encuentran inmunosuprimidos
- Enfermedad tiroidea preexistente, salvo que pueda controlarse con tratamiento convencional

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si el interferón alfa-2b se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véase también el etiquetado de la ribavirina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para todos los pacientes:

Durante el tratamiento con IntronA se han observado en raras ocasiones reacciones agudas de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia) al interferón alfa-2b. En caso de que se produjera una reacción de este tipo, suspender el medicamento e instituir el tratamiento médico adecuado. Los rashes pasajeros no precisan la interrupción del tratamiento.

Las experiencias adversas de grado moderado a severo pueden precisar la modificación del régimen de dosis administrado al paciente o, en algunos casos, la terminación del tratamiento con IntronA. Todo paciente que durante el tratamiento con IntronA desarrolle una anomalía de las pruebas de función hepática deberá ser controlado estrechamente, con suspensión del tratamiento si progresaran los signos y síntomas.

Durante el tratamiento con IntronA, o hasta transcurridos dos días de él, puede presentarse hipotensión, que puede precisar la institución de tratamiento de soporte.

Dado que en algunos pacientes se ha observado el desarrollo de hipotensión por depleción de fluidos, en los pacientes tratados con IntronA deberá mantenerse una hidratación adecuada. Puede precisarse fluidoterapia.

Aunque, en caso de fiebre, ésta puede asociarse con el síndrome pseudogripal que se ha comunicado con frecuencia durante el tratamiento con interferón, si ésta fuera persistente deberán descartarse otras causas.

Para el alivio de los síntomas de fiebre y cefalea que pueden aparecer durante el tratamiento con IntronA se ha utilizado con éxito el paracetamol. La dosis recomendada de paracetamol es de 500 mg a 1 g, 30 minutos antes de la administración de IntronA. La dosis máxima de paracetamol a administrar es de 1 g cuatro veces al día.

IntronA debe emplearse con precaución en pacientes con procesos médicos debilitantes, tales como historia de enfermedad pulmonar (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o diabetes mellitus con tendencia a la cetoacidosis. También deberá tenerse precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación (por ejemplo, tromboflebitis, embolia pulmonar) o mielosupresión severa.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con IntronA, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han comunicado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver 4.5). Todo paciente que desarrolle fiebre, tos, disnea u otros síntomas respiratorios deberá ser sometido a estudio radiológico de tórax. Si la placa de tórax muestra infiltrados pulmonares o existe evidencia de afectación de la función pulmonar, el paciente debe ser estrechamente controlado y, si se precisa, suspender el tratamiento con el interferón alfa. Aunque este cuadro se ha comunicado con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón alfa, también se ha comunicado en pacientes con enfermedades oncológicas tratadas con interferón alfa. La pronta suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides han mostrado conllevar la resolución de los acontecimientos adversos pulmonares.

Los acontecimientos adversos oculares (ver 4.8) aunque parecen ocurrir tras el empleo del medicamento durante varios meses, también se han comunicado tras períodos más breves de tratamiento. Se recomienda que todo paciente que, durante el tratamiento con IntronA, aqueje alteraciones de la agudeza visual o de los campos visuales o que comunique cualquier otro síntoma oftalmológico, sea sometido a exploración oftalmológica. En los pacientes con diabetes mellitus o con hipertensión, antes del tratamiento con interferón se recomienda la práctica de una exploración oftalmológica basal para diferenciar los eventos retinianos de los cuadros hallados en las retinopatías diabética o hipertensiva.

Se han observado en algunos pacientes durante el tratamiento con IntronA efectos severos sobre el SNC, en especial depresión, ideación suicida e intento de suicidio. Se han observado con alfa interferones otros efectos sobre el SNC que incluyen comportamiento agresivo, confusión y alteraciones del estado mental. Si los pacientes presentan problemas psiquiátricos o del SNC, incluyendo depresión clínica, se recomienda que el paciente sea monitorizado cuidadosamente debido a la gravedad potencial de estas reacciones adversas. Si los síntomas de efectos severos sobre el SNC persisten o empeoran, suspender el tratamiento con IntronA.

En algunos pacientes, por lo común de edad avanzada y tratados con dosis más elevadas, se ha evidenciado torpeza mental de grado más importante y coma. Aunque estos efectos adversos son generalmente reversibles, en algunos pacientes su resolución completa ha requerido hasta tres semanas. En muy raras ocasiones, con dosis elevadas de IntronA se han registrado convulsiones.

Los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales que requieran tratamiento con IntronA deberán ser observados cuidadosamente. En los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes y/o con enfermedad tumoral en estadio avanzado se recomienda la obtención de electrocardiogramas antes de y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente al tratamiento convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento con IntronA.

Se han observado hipertrigliceridemia y empeoramiento de la hipertrigliceridemia, algunas veces grave. Se recomienda, por tanto, controlar los niveles de lípidos.

Debido a la comunicación de casos de exacerbación de psoriasis preexistente y sarcoidosis debidos a interferón alfa, el uso de IntronA en pacientes con estas patologías sólo se recomienda si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Datos preliminares pueden indicar que el tratamiento con interferón alfa está asociado con un aumento de la tasa de rechazo del injerto (trasplantes de hígado y riñón).

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos durante el tratamiento con interferones alfa. Las manifestaciones clínicas de enfermedad autoinmune durante el tratamiento con interferón pueden tener lugar más frecuentemente en pacientes predispuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes.

Suspender el tratamiento con IntronA en pacientes con hepatitis crónica que desarrollen prolongación de los marcadores de coagulación, lo cual puede indicar descompensación hepática.

Hepatitis C Crónica:

Tratamiento de combinación con ribavirina: Véase también el etiquetado de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

Monoterapia: De manera infrecuente, pacientes tratados con IntronA por una hepatitis C crónica han desarrollado trastornos tiroideos, tanto del tipo de hipotiroidismo como de hipertiroidismo. En los ensayos clínicos donde se utilizó IntronA como terapia, el 2,8 % de los pacientes desarrolló trastornos tiroideos. Los mencionados trastornos se controlaron mediante tratamiento convencional de la disfunción tiroidea en cuestión. Se desconoce cuál es el mecanismo por el que IntronA puede alterar el estado del tiroides. Antes del comienzo del tratamiento con IntronA por una hepatitis C crónica, evaluar los niveles séricos de la hormona tiroestimulante (TSH). Toda anomalía tiroidea detectada en ese momento deberá ser tratada mediante tratamiento convencional. Puede iniciarse la administración de IntronA si, con el tratamiento oportuno, los niveles de TSH se mantienen dentro del rango normal. Determinar los niveles de TSH si, durante el curso del tratamiento con IntronA, un paciente desarrollara síntomas compatibles con una posible disfunción tiroidea. En caso de disfunción tiroidea, podrá continuarse el tratamiento con IntronA si los niveles de TSH pueden mantenerse dentro del rango normal con el tratamiento oportuno. La suspensión del tratamiento con IntronA no ha revertido la disfunción tiroidea surgida durante el tratamiento.

Quimioterapia concomitante: La administración de IntronA en combinación con otros agentes quimioterápicos (por ejemplo, Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido) puede resultar en un aumento del riesgo de toxicidad (en cuanto a severidad y duración), que puede ser amenazante para la vida o de desenlace fatal como consecuencia de los medicamentos administrados concomitantemente. Los eventos adversos potencialmente amenazantes para la vida o de desenlace fatal comunicados con mayor frecuencia son mucositis, diarrea, neutropenia, afectación renal y trastornos electrolíticos. Debido al riesgo de aumento de la toxicidad, es preciso el ajuste cuidadoso de las dosis de IntronA y de los agentes quimioterápicos administrados concomitantemente (ver 4.5).

Determinaciones de Laboratorio: Antes de, y periódicamente durante el tratamiento sistémico con IntronA, deberá llevarse a cabo en todos los pacientes la práctica de exámenes hematológicos y de bioquímica sanguínea estándar (recuento hemático completo con diferencial, recuento de plaquetas, electrolitos, enzimas hepáticas, proteínas séricas, bilirrubina y creatinina séricas).

Durante el tratamiento de la hepatitis B o C el ritmo recomendado de exámenes es en las semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16 y posteriormente, cada dos meses durante el tratamiento. Si, durante el tratamiento con IntronA, la ALT se eleva 2 o más veces sobre su valor basal, podrá proseguirse la administración de IntronA siempre que no se observen signos y síntomas de insuficiencia hepática. Durante la elevación de la ALT, deberán controlarse a intervalos de dos semanas las pruebas de función hepática: ALT, tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubina.

En los pacientes tratados por un melanoma maligno, deberá controlarse la función hepática y la cifra de leucocitos con diferencial de manera semanal durante la fase de inducción del tratamiento y mensualmente durante la fase de mantenimiento del tratamiento.

Efecto sobre la fertilidad: El interferón puede afectar la fertilidad (ver 4.6 y 5.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los fármacos narcóticos, hipnóticos o sedantes deberán administrarse con precaución en su empleo concomitante con IntronA.

No se han evaluado de manera plena las posibles interacciones entre IntronA y otros medicamentos. Deberá tenerse precaución en la administración de IntronA en combinación con otros agentes potencialmente mielosupresores.

Los interferones pueden afectar los procesos metabólicos oxidativos. Esto deberá tenerse en cuenta durante el tratamiento concomitante con medicamentos que se metabolizan por esta vía, como los derivados de la xantina, teofilina o aminofilina. Durante el tratamiento concomitante con xantinas deberán monitorizarse los niveles séricos de teofilina y ajustarse su dosis si fuera preciso.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con IntronA, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han comunicado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver 4.4).

La administración de IntronA en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido) puede conducir a incrementar el riesgo de toxicidad (severidad y duración) (ver 4.4).

(Véase también el etiquetado de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica).

4.6 Embarazo y lactancia

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véase también el etiquetado de la ribavirina.

En mujeres tratadas con interferón leucocitario humano se ha comunicado la disminución de las concentraciones séricas de estradiol y progesterona. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. IntronA deberá emplearse con precaución en el hombre fértil.

No hay datos clínicos disponibles en embarazadas expuestas con interferón alfa-2b.

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver 5.3). Se desconoce la importancia de estos datos para los humanos. IntronA solamente se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si los componentes de este medicamento se eliminan por la leche humana. Dada la posibilidad de reacciones adversas de IntronA en los lactantes, deberá decidirse si suspender la lactancia materna o suspender el medicamento, tras consideración de la importancia del tratamiento para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que pueden mostrar fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento con IntronA y por lo tanto se recomienda que eviten la conducción o el uso de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véanse en el etiquetado de la ribavirina las reacciones adversas asociadas a ribavirina.

En ensayos clínicos realizados en un amplio intervalo de indicaciones y con un gran intervalo de dosis, (desde 6 MUI/m²/semana en tricoleucemia hasta 100 MUI/m²/semana en melanoma) las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia fueron fiebre, fatiga, cefalea y mialgias. La fiebre y la fatiga desaparecieron a menudo dentro de las 72 horas de la interrupción o suspensión del tratamiento.

El perfil de seguridad que se muestra se determinó a partir de 4 ensayos clínicos en hepatitis C en los que se trataron a los pacientes con IntronA solo o en combinación con ribavirina durante un año. Todos los pacientes de estos ensayos recibieron 3 MUI de IntronA tres veces a la semana. En la Tabla 1 se presenta el porcentaje de pacientes $\geq 10\%$ que comunicaron reacciones adversas (relacionadas con el tratamiento) como intervalo para representar las incidencias comunicadas en grupos de tratamiento individuales de estos ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente durante un año. La gravedad fue generalmente de leve a moderada.

Tabla 1: Reacciones adversas comunicadas en ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente tratados durante un año ($\geq 10\%$ de pacientes)		
	IntronA (n = 806)	IntronA + ribavirina (n = 1.010)
Trastornos en el punto de inyección		
Inflamación en el punto de inyección	9-16 %	6-17 %
Reacción en el punto de inyección	5-8 %	3-36 %
Organismo en general		
Cefalea	51-64 %	48-64 %
Fatiga	42-70 %	43-68 %
Escalofríos	15-39 %	19-41 %
Fiebre	29-39 %	29-41 %
Síntomas pseudogripales	19-37 %	18-29 %
Astenia	9-30 %	9-30 %
Pérdida de peso	6-11 %	9-19 %
Aparato gastrointestinal		
Náuseas	18-31 %	25-44 %
Anorexia	14-19 %	19-26 %
Diarrea	12-22 %	13-18 %
Dolor abdominal	9-17 %	9-14 %
Vómitos	3-10 %	6-10 %
Aparato músculo-esquelético		
Mialgias	41-61 %	30-62 %
Artralgias	25-31 %	21-29 %
Dolor músculo-esquelético	15-20 %	11-20 %
Psiquiátricos		
Depresión	16-36 %	25-34 %
Irritabilidad	13-27 %	18-34 %
Insomnio	21-28 %	33-41 %
Ansiedad	8-12 %	8-16 %
Disminución de la concentración	8-14 %	9-21 %
Labilidad emocional	5-8 %	5-11 %
Piel y faneras		
Alopecia	22-31 %	26-32 %
Prurito	6-9 %	18-27 %
Sequedad cutánea	5-8 %	10-21 %
Rash	5-7 %	15-24 %
Aparato respiratorio		
Faringitis	3-7 %	7-13 %
Tos	3-7 %	8-11 %
Disnea	2-9 %	10-22 %
Otros		
Mareo	8-18 %	10-22 %
Infección vírica	0-7 %	3-10 %

Las reacciones adversas comunicadas entre un 5 y 10 % en el grupo de tratamiento que recibía IntronA y ribavirina fueron sequedad de boca, aumento de la sudoración, dolor de pecho, malestar general, dispepsia, estomatitis, agitación, nerviosismo, visión borrosa y leucopenia.

Las reacciones adversas comunicadas entre un 2 y 5 % en el grupo de tratamiento que recibía IntronA y ribavirina fueron dolor en el punto de inyección, enrojecimiento facial, alteración de la glándula

lagrimal, eritema, dolor en el cuadrante superior derecho, hipertensión, confusión, hipoestesia, disminución de la libido, parestesia, vértigo, hipertiroidismo, hipotiroidismo, estreñimiento, glositis, heces blandas, tinnitus, palpitación, taquicardia, hepatomegalia, hiperuricemia, trombocitopenia, somnolencia, amenorrea, menorragia, alteración menstrual, herpes simple, tos no productiva, epistaxis, congestión nasal, alteración respiratoria, rinitis, sinusitis, rash eritematoso, rash maculopapular, alteraciones en el gusto, migraña, conjuntivitis, dolor ocular y visión anormal.

Las reacciones adversas observadas en hepatitis C son las mismas que aquellas comunicadas cuando IntronA se administra en otras indicaciones, con un aumento en la incidencia que se puede prever, relacionado con la dosis. Por ejemplo, en un ensayo de tratamiento con IntronA adyuvante a dosis alta en pacientes con melanoma, las incidencias de fatiga, fiebre, mialgia, neutropenia/anemia, anorexia, náuseas y vómitos, diarrea, escalofríos, síntomas pseudogripales, depresión, alopecia, alteración del gusto y mareo fueron mayores que en los ensayos en hepatitis C. La severidad también se incrementó con tratamiento de dosis alta (Grados 3 y 4 de la OMS, en el 66 % y 14 % de los pacientes, respectivamente) en comparación con la gravedad de leve a moderada generalmente asociada con dosis bajas. Las reacciones adversas fueron generalmente manejadas mediante un ajuste de dosis.

Los acontecimientos adversos adicionales se observaron escasamente o muy escasamente durante ensayos clínicos en otras indicaciones o después de la comercialización del interferón alfa-2b. Estos incluyen: **Organismo en general:** edema facial; **Cardiovascular:** hipotensión; **Sistema nervioso central y periférico:** alteraciones de la consciencia, neuropatía, polineuropatía, crisis epiléptica; **Auditivos y laberínticos:** trastorno auditivo; **Transtornos endocrinos:** diabetes, diabetes agravada; **Gastrointestinal:** pancreatitis, aumento del apetito, sangrado gingival; **Sistema hepático y biliar:** hepatotoxicidad, incluyendo fatalidad; **Trastornos metabólicos y nutricionales:** hiperglicemia, hipertrigliceridemia; **Musculoesquelético:** rabdomiólisis, algunas veces grave, calambres en las piernas, dolor de espalda; **Psiquiátrico:** comportamiento agresivo, ideación suicida, intentos de suicidio, suicidio, psicosis, incluyendo alucinaciones; **Sistema respiratorio:** infiltrados pulmonares, neumonitis, neumonía; **Sistema urinario:** síndrome nefrótico, insuficiencia renal, fallo renal; **Vascular (alteraciones extracardíacas):** isquemia periférica.

Muy escasamente IntronA utilizado solo o en combinación con ribavirina se puede asociar con anemia aplásica.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis o exacerbación de la sarcoidosis.

Los acontecimientos adversos cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver 4.4). En raras ocasiones, se ha comunicado el desarrollo de una miocardiopatía pasajera reversible en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca. Muy escasamente también se ha comunicado isquemia cardíaca e infarto de miocardio.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluido IntronA se han observado raramente hemorragias retinianas, manchas algodonosas y obstrucción de una arteria o vena retinianas (ver 4.4).

Las anomalías clínicamente significativas de las determinaciones de laboratorio, aparecidas por lo común con dosis superiores a los 10 millones de UI al día, incluyen reducción de las cifras de granulocitos y leucocitos; disminución de los valores de hemoglobina y de la cifra de plaquetas; elevaciones de fosfatasa alcalina, LDH, creatinina y nitrógeno uréico séricos. Se han observado elevaciones anómalas de los niveles séricos de ALT/AST (SGPT/SGOT) en algunos pacientes sin hepatitis, y también en algunos otros con hepatitis B crónica coincidiendo con el aclaramiento de la DNAp vírica.

4.9 Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis que hayan derivado en manifestaciones clínicas agudas. Sin embargo, si se produjera, está indicado, como con cualquier otro producto farmacológicamente activo, el tratamiento sintomático, con control frecuente de los signos vitales y estrecha observación del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, citoquinas e inmunomoduladores, interferones, interferón alfa-2b, código ATC: L03A B05

IntronA es una formulación estéril y estable de interferón alfa-2b altamente purificado producido mediante técnicas de DNA recombinante. El interferón alfa-2b recombinante es una proteína hidrosoluble con un peso molecular de aproximadamente 19.300 daltons. Se obtiene a partir de una clona de *E. coli* que contiene un plásmido hibridado mediante ingeniería genética incluyendo un gen de interferón alfa-2b de leucocitos humanos.

La actividad de IntronA se expresa en términos de UI, 1 mg de proteína de interferón alfa-2b recombinante equivale a $2,6 \times 10^8$ UI. Las Unidades Internacionales se determinan por comparación de la actividad del interferón alfa-2b recombinante con la actividad de la preparación de referencia internacional de interferón leucocitario humano establecida por la Organización Mundial de la Salud.

Los interferones son una familia de pequeñas moléculas proteicas con unos pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. Son producidos y segregados por las células en respuesta a infecciones víricas o a diferentes inductores de origen sintético y biológico. Se han identificado tres clases principales de interferones: alfa, beta y gamma. Estas tres clases principales no son dentro de sí homogéneas, sino que pueden contener diversas especies moleculares de interferón. Se han identificado más de 14 interferones alfa humanos genéticamente distintos. IntronA se ha clasificado como interferón alfa-2b recombinante.

Los interferones ejercen sus actividades celulares mediante su unión a receptores de membrana específicos en la superficie celular. Los receptores de los interferones humanos, aislados a partir de células linfoblastoides humanas (células de Daudi), muestran ser proteínas altamente asimétricas. Presentan selectividad por los interferones humanos pero no por los murinos, lo que sugiere una especificidad de especie. Los estudios con otros interferones han demostrado dicha especificidad de especie. Sin embargo, ciertas especies del mono, por ejemplo, el mono rhesus, son susceptibles a la estimulación farmacodinámica por la exposición a los interferones tipo 1 humanos.

Los resultados de diversos estudios sugieren que, una vez que se ha unido a la membrana celular, el interferón inicia una compleja secuencia de eventos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se considera que este proceso es responsable, al menos en parte, de las distintas respuestas celulares al interferón, incluida la inhibición de la replicación vírica en las células infectadas por virus, la supresión de la proliferación celular y el desarrollo de actividades inmunomoduladoras tales como la estimulación de la actividad fagocitaria de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos frente a las células diana. Algunas de, o todas, estas actividades pueden contribuir a los efectos terapéuticos del interferón.

El interferón alfa-2b recombinante ha mostrado efectos antiproliferativos en estudios que han empleado sistemas de cultivo de células animales y humanas, así como en heteroinjertos de tumores humanos en el animal. Se ha demostrado una importante actividad inmunomoduladora *in vitro*.

El interferón alfa-2b recombinante también inhibe la replicación vírica *in vitro* e *in vivo*. Aunque se desconoce cuál es el mecanismo exacto de la acción antivírica del interferón alfa-2b recombinante, parece que el producto altera el metabolismo de la célula huésped. Esta acción inhibe la replicación vírica o, si ésta tiene lugar, la progenie de viriones es incapaz de abandonar la célula.

Hepatitis B crónica:

La experiencia clínica actual en pacientes que permanecen en tratamiento con interferón alfa-2b durante 4 a 6 meses, indica que el tratamiento puede producir aclaramiento del ADN-VHB sérico. Se ha observado una mejoría en la histología hepática. En pacientes adultos con pérdida del HBeAg y ADN-VHB, se ha observado una reducción significativa en morbilidad y mortalidad.

Se ha administrado interferón alfa-2b a niños con hepatitis B crónica activa (6 MUI/m² tres veces a la semana durante 6 meses). Debido a un defecto metodológico, la eficacia no pudo demostrarse. Además, los niños tratados con interferón alfa-2b experimentaron una tasa de crecimiento reducida y se observaron algunos casos de depresión.

Hepatitis C crónica:

Se ha estudiado IntronA solo o en combinación con ribavirina en 4 ensayos clínicos de Fase III aleatorizados en 2.552 pacientes no tratados con interferón con hepatitis C crónica. Los ensayos compararon la eficacia de IntronA utilizado solo o en combinación con ribavirina. La eficacia se definió como respuesta virológica mantenida, 6 meses después del final del tratamiento. Los pacientes elegibles para estos ensayos tenían hepatitis C crónica confirmada por un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) frente al ARN-VHC positivo (> 100 copias/ml), una biopsia hepática coherente con un diagnóstico histológico de hepatitis crónica con ninguna otra causa para la hepatitis crónica y ALT sérica anormal.

IntronA se administró a una dosis de 3 MUI tres veces a la semana como monoterapia o en combinación con ribavirina. La mayoría de los pacientes en estos ensayos clínicos fueron tratados durante un año. Todos los pacientes fueron monitorizados durante un periodo adicional de 6 meses después de finalizar el tratamiento para determinación de la respuesta virológica mantenida. Las tasas de respuesta virológica mantenida para los grupos de tratamiento tratados durante un año con IntronA solo o en combinación con ribavirina (de dos estudios) se muestran en la Tabla 2.

La co-administración de IntronA con ribavirina como mínimo duplicó la eficacia de IntronA para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes no tratados. El genotipo del VHC y la carga vírica inicial son factores pronóstico que se sabe que afectan a las tasas de respuesta. La tasa de respuesta incrementada para la combinación de Intron A + ribavirina, comparada con IntronA solo, se mantiene a través de todos los subgrupos. El beneficio relativo de la terapia de combinación con IntronA + ribavirina es particularmente significativo en el subgrupo de pacientes más difícil de tratar (genotipo 1 y alta carga viral) (Tabla 2).

Las tasas de respuesta en estos ensayos se incrementaron con el cumplimiento. Independientemente del genotipo, los pacientes tratados con IntronA en combinación con ribavirina que recibieron ≥ 80 % de su tratamiento presentaron una mayor respuesta mantenida a los 6 meses después de 1 año de tratamiento, con respecto a aquellos que recibieron < 80 % del tratamiento (56 % frente a 32 % en ensayo C/I98-580).

Tabla 2 Tasas de respuesta virológica mantenida con IntronA + ribavirina (un año de tratamiento) por genotipo y carga viral			
Genotipo del VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Todos los Genotipos	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 millones de copias/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 millones de copias/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MUI tres veces a la semana)

I/R IntronA (3 MUI tres veces a la semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día)

Pacientes con recidiva: Un total de 345 pacientes con recidiva al interferón alfa fueron tratados en dos ensayos clínicos con IntronA en monoterapia o en combinación con ribavirina. En estos pacientes, la adición de ribavirina a IntronA incrementó en 10 veces la eficacia de IntronA utilizado solo en el tratamiento de la hepatitis C crónica (48,6 % frente a 4,7 %). Este incremento en eficacia incluía pérdida del VHC sérico (< 100 copias/ml por PCR), mejoría en inflamación hepática y normalización de la ALT, y se mantuvo cuando se midió a los 6 meses después de finalizar el tratamiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética de IntronA en voluntarios sanos tras la administración de dosis únicas de 5 millones de UI/m² y 10 millones de UI administradas por vía subcutánea, 5 millones de UI/m² administradas por vía intramuscular y en perfusión intravenosa de 30 minutos. Las concentraciones séricas medias de interferón tras las inyecciones subcutánea e intramuscular fueron comparables. La C_{max} se produjo de tres a 12 horas después de la dosis más baja y de seis a ocho horas después en el caso de la dosis más alta. Las semividas de eliminación de las inyecciones de interferón fueron de aproximadamente dos a tres horas y seis a siete horas, respectivamente. Los niveles séricos se encontraron por debajo del límite de detección a las 16 y 24 horas, respectivamente, de la inyección. Tanto la administración subcutánea como la intramuscular resultaron en unas biodisponibilidades superiores al 100 %.

Tras la administración intravenosa, los niveles séricos de interferón alcanzaron su pico (135 a 273 UI/ml) al término de la perfusión, declinando después de forma ligeramente más rápida que tras las administraciones subcutánea o intramuscular del medicamento y haciéndose no detectables a las cuatro horas de la perfusión. La semivida de eliminación fue de aproximadamente dos horas.

En las tres vías de administración, los niveles urinarios de interferón se encontraron por debajo del límite de detección.

En ensayos clínicos monitorizados por Schering-Plough, en muestras séricas de pacientes tratados con IntronA se han llevado a cabo estudios de determinación de factores neutralizantes del interferón. Los factores neutralizantes del interferón son anticuerpos que neutralizan la actividad antivírica del interferón. La incidencia clínica de desarrollo de factores neutralizantes en pacientes tumorales tratados

sistémicamente fue del 2,9 %, y del 6,2 % en pacientes con hepatitis crónica. Los títulos detectados fueron bajos en casi todos los casos y, por lo común, no cursaron con pérdida de la respuesta o con cualquier otro fenómeno autoinmune. En los pacientes con hepatitis no se observó aparentemente una pérdida de la respuesta que se asociara a los bajos títulos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aunque se admite generalmente que los interferones son específicos de especie, se han llevado a cabo estudios de toxicidad en animales. Las inyecciones de interferón alfa-2b recombinante humano durante períodos de hasta tres meses no han mostrado evidencia de toxicidad en ratones, ratas y conejos. La dosificación diaria de monos cynomolgus con 20×10^6 UI/kg/día durante 3 meses no causó toxicidad notable. La toxicidad se demostró en monos a los que se les administró 100×10^6 UI/kg/día durante 3 meses.

En estudios sobre el empleo del interferón en primates se han observado trastornos del ciclo menstrual (ver 4.4).

Los resultados de los estudios de reproducción en el animal indican que el interferón alfa-2b recombinante no ha sido teratogénico en la rata o conejo, ni ha afectado de manera adversa la preñez, el desarrollo fetal o la capacidad reproductora de las crías de las ratas tratadas. Interferón alfa-2b ha demostrado tener efectos abortivos en *Macaca mulatta* (mono rhesus) a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m². El aborto se observó en todos los grupos de dosis (7,5 millones, 15 millones y 30 millones de UI/kg) y fue estadísticamente significativo frente al control en los grupos de dosis media y alta (correspondiendo a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m²). Se sabe que dosis altas de otras formas de interferones alfa y beta producen efectos anovulatorios y abortivos relacionados con la dosis en el mono rhesus.

Los estudios de mutagenia con interferón alfa-2b no revelaron acontecimientos adversos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glicina, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico y solución de albúmina humana.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en 6.6.

6.3 Periodo de validez

3 años

Tras reconstitución: En su uso, se ha demostrado su estabilidad química y física durante 24 horas a 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si, en su uso, no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación quedarán bajo la responsabilidad del usuario y normalmente no deberán superar las 24 horas entre 2°C – 8°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 2°C – 8°C (en nevera). No congelar. Para su transporte y/o para facilitar su uso ambulatorio, el producto no reconstituido puede mantenerse a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta cuatro semanas antes de su utilización. Si el producto no se reconstituye en el periodo de cuatro semanas, no puede refrigerarse otra vez para un nuevo periodo de conservación, por lo que deberá desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

3 millones de UI: vial de 2 ml, vidrio flint de tipo I:

- 1 vial de polvo para solución inyectable, 1 ampolla de agua para preparaciones inyectables, 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora
- 6 viales de polvo para solución inyectable, 6 ampollas de agua para preparaciones inyectables

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Reconstitución de IntronA, polvo para solución inyectable, para su administración parenteral: IntronA se presenta en forma de polvo, en viales monodosis con 3 millones de UI. Los viales deben reconstituirse con 1 ml de agua para preparaciones inyectables. Las soluciones reconstituidas son isotónicas para su administración parenteral.

Con una jeringa para inyección y aguja de inyección estériles, introducir 1 ml de agua para preparaciones inyectables en el vial de IntronA. Agitar suavemente para facilitar la completa disolución del polvo. A continuación, retirar la dosis apropiada con una jeringa para inyección estéril e inyectar.

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, antes de su administración, la solución reconstituida deberá examinarse visualmente en cuanto a partículas y cambio de color.

Preparación de IntronA para su perfusión intravenosa: La perfusión deberá prepararse inmediatamente antes de su empleo. El polvo liofilizado de IntronA debe reconstituirse mediante la adición al vial de 1 ml de agua para preparaciones inyectables. A continuación, extraer del (de los) vial(es) la cantidad previamente calculada de interferón que equivalga a la dosis adecuada, añadirla a 100 ml de solución de cloruro sódico al 0,9 % y administrar a lo largo de 20 minutos. La concentración final de interferón en la solución de cloruro sódico no deberá ser menor de 1×10^5 UI/ml.

CON INTRONA NO PUEDE PERFUNDIRSE CONCOMITANTEMENTE NINGÚN OTRO MEDICAMENTO.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/127/002
EU/1/99/127/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

9 de marzo de 2000

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

IntronA 5 millones de UI polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de IntronA, polvo para solución inyectable contiene 5 millones de UI de interferón alfa-2b recombinante y proporciona 5 millones de UI por ml cuando se reconstituye como se recomienda.

Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hepatitis B Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis B crónica asociada con evidencia de replicación viral de la hepatitis B (presencia de ADN-VHB y HBeAg), ALT elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica probada histológicamente que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean ARN-VHC o anti-VHC séricos positivos.

El mejor modo de usar IntronA en esta indicación es en combinación con ribavirina.

Tricoleucemia: Tratamiento de pacientes con tricoleucemia.

Leucemia Mieloide Crónica:

Monoterapia: Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica cromosoma Filadelfia o translocación bcr/abl positiva.

La experiencia clínica indica que se puede conseguir una respuesta hematológica y citogenética mayor/menor en la mayoría de los pacientes tratados. Una respuesta citogenética mayor se define por < 34 % de células leucémicas Ph⁺ en la médula ósea, mientras que una respuesta menor es ≥ 34 %, pero < 90 % de células Ph⁺ en la médula.

Tratamiento de combinación: La combinación de interferón alfa-2b y citarabina (Ara-C) administrada durante los primeros 12 meses del tratamiento ha demostrado un incremento significativo en la tasa de las respuestas citogenéticas mayores y prolongar significativamente la supervivencia global a los tres años en comparación a la monoterapia de interferón alfa-2b.

Mieloma Múltiple: Como tratamiento de mantenimiento en pacientes que han alcanzado una remisión objetiva (reducción de más del 50 % de la proteína monoclonal) después de la quimioterapia de inducción inicial.

La experiencia clínica actual indica que el tratamiento de mantenimiento con interferón alfa-2b prolonga la fase plateau; sin embargo, no se han demostrado concluyentemente los efectos sobre la supervivencia global.

Linfoma Folicular: Tratamiento del linfoma folicular de alta carga tumoral concomitantemente con la poliquimioterapia de inducción apropiada, como los regímenes de tipo CHOP. La alta carga tumoral se define por tener al menos una de las siguientes características: masa tumoral voluminosa (> 7 cm), afectación de tres o más ganglios linfáticos (cada uno > 3 cm), síntomas sistémicos (pérdida de peso > 10 %, fiebre > 38°C durante más de 8 días, o sudores nocturnos), esplenomegalia más allá del ombligo, obstrucción de órganos principales o síndrome de compresión, compromiso orbital o epidural, efusión grave o leucemia.

Tumor Carcinoide: Tratamiento de tumores carcinoideos con afectación linfática o metástasis hepática y con “síndrome carcinoide”.

Melanoma Maligno: Como tratamiento adyuvante en pacientes que están libres de la enfermedad después de la cirugía pero que tienen alto riesgo de recidiva sistémica, por ejemplo, pacientes con afectación de los ganglios linfáticos primaria o recurrente (clínica o patológica).

4.2 Posología y forma de administración

IntronA puede administrarse empleando jeringas para inyección desechables de cristal o plástico.

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la enfermedad.

Si, durante el curso del tratamiento con IntronA en cualquiera de sus indicaciones, se desarrollaran reacciones adversas, modificar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento hasta que aquéllas desaparezcan. Si, tras el adecuado ajuste de dosis, se produjera una intolerancia persistente o recurrente, o la enfermedad progresara, suspender el tratamiento con IntronA. A criterio del médico, el paciente podrá auto-administrarse la dosis en los regímenes con dosis de mantenimiento administradas por vía subcutánea.

Hepatitis B Crónica: La dosis recomendada está en el intervalo de 5 a 10 millones de UI administrados subcutáneamente tres veces a la semana (días alternos) durante un período de 4 a 6 meses.

La dosis administrada se deberá reducir un 50 % en el caso de ocurrir trastornos hematológicos (leucocitos < 1.500/mm³, granulocitos < 1.000/mm³, trombocitos < 100.000/mm³). El tratamiento deberá interrumpirse en el caso de leucopenia severa (< 1.200/mm³), neutropenia severa (< 750/mm³) o trombocitopenia severa (< 70.000/mm³).

En todos los pacientes, si no se observa mejoría en el ADN-VHB sérico después de 3 a 4 meses de tratamiento (a la dosis tolerada máxima), suspender el tratamiento con IntronA.

Hepatitis C Crónica: IntronA se administra por vía subcutánea a la dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (días alternos), se administre como monoterapia o en combinación con ribavirina (véanse en la Ficha Técnica de la ribavirina la dosis de las cápsulas de ribavirina y las normas de modificación de la dosis para el tratamiento de combinación).

Pacientes con recidiva:

IntronA se administra en combinación con ribavirina.

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 6 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA en combinación con ribavirina durante 6 meses.

Pacientes no tratados:

La eficacia de IntronA se aumenta cuando se administra en combinación con ribavirina. IntronA se deberá administrar solo únicamente en caso de intolerancia o contraindicación a ribavirina.

IntronA en combinación con ribavirina:

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 12 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA en combinación con ribavirina durante al menos 6 meses.

El tratamiento deberá continuarse durante otro período de 6 meses (por ejemplo, un total de 12 meses) en pacientes que presentan ARN-VHC negativo a los 6 meses y con genotipo viral 1 (como se determinó en una muestra pretratamiento) y alta carga viral pretratamiento.

Otros factores de pronóstico negativo (edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente) deberán tenerse en cuenta en orden a extender el tratamiento a 12 meses.

Durante los ensayos clínicos, los pacientes que no mostraban una respuesta virológica tras 6 meses de tratamiento (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección) no llegaron a tener unas respuestas virológicas mantenidas (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección seis meses después de la retirada del tratamiento).

IntronA solo:

Todavía no está completamente establecida la duración óptima del tratamiento con IntronA solo, pero se aconseja un tratamiento de entre 12 y 18 meses.

Se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA solo durante por lo menos 3 a 4 meses, llegado a este punto deberá determinarse el estado ARN-VHC. El tratamiento deberá continuarse en pacientes que manifiesten ARN-VHC negativo.

Tricoleucemia: La dosis recomendada es de 2 millones de UI/m² administrada por vía subcutánea tres veces por semana (días alternos), tanto en pacientes esplenectomizados como no esplenectomizados. En la mayoría de los pacientes con Tricoleucemia, la normalización de una o más de las variables hematológicas comienza en el plazo de uno a dos meses de tratamiento con IntronA. La mejoría de las tres variables hematológicas (recuento de granulocitos, recuento de plaquetas y cifra de hemoglobina) puede requerir seis o más meses. Este régimen debe mantenerse, salvo que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste una intolerancia severa.

Leucemia Mieloide Crónica: La dosis recomendada de IntronA es de 4 a 5 millones de UI/m² administrada una vez al día por vía subcutánea. Algunos pacientes han demostrado beneficiarse de IntronA 5 millones de UI/m² administrado una vez al día por vía subcutánea en asociación con 20 mg/m² de citarabina (Ara-C) administrados por vía subcutánea una vez al día durante 10 días por mes (hasta una dosis diaria máxima de 40 mg). Cuando el recuento de leucocitos esté controlado, administrar la dosis máxima tolerada de IntronA (de 4 a 10 millones de UI/m² al día) para mantener la remisión hematológica.

El tratamiento con IntronA deberá suspenderse si después de 8 a 12 semanas de tratamiento no se ha obtenido al menos una remisión hematológica parcial o una citorreducción clínicamente significativa.

Mieloma Múltiple: Tratamiento de mantenimiento: En los pacientes que tras la quimioterapia de inducción inicial se encuentran en la fase plateau (reducción de más del 50 % de la proteína monoclonal), puede administrarse interferón alfa-2b en monoterapia, por vía subcutánea, a la dosis de 3 millones de UI/m² tres veces por semana (días alternos).

Linfoma Folicular: Adicionalmente a la quimioterapia, puede administrarse interferón alfa-2b por vía subcutánea, a la dosis de 5 millones de UI tres veces por semana (días alternos) durante 18 meses. Se recomiendan los regímenes de tipo CHOP, pero sólo se tiene experiencia clínica con CHVP (combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido y prednisolona).

Tumor Carcinoide: La dosis habitual es de 5 millones de UI (3 a 9 millones de UI) administrada por vía subcutánea tres veces por semana (días alternos). Los pacientes con enfermedad avanzada pueden precisar una dosis diaria de 5 millones de UI. El tratamiento se suspenderá temporalmente durante la

cirugía y tras ella. El tratamiento podrá proseguirse mientras dure la respuesta del paciente al tratamiento con interferón alfa-2b.

Melanoma Maligno: Como tratamiento de inducción, interferón alfa-2b se administra por vía intravenosa a la dosis de 20 millones de UI/m² una vez al día cinco días por semana durante cuatro semanas; la dosis calculada de interferón alfa-2b se añade a una solución de cloruro sódico al 0,9 % y se administra en perfusión de 20 minutos (ver 6.6). Como tratamiento de mantenimiento, la dosis recomendada es de 10 millones de UI/m² por vía subcutánea, tres veces por semana (días alternos), durante 48 semanas.

Si, durante el tratamiento con interferón alfa-2b, se desarrollaran reacciones adversas severas, en especial si la cifra de granulocitos desciende a $< 500/\text{mm}^3$ o los valores de ALT/AST se elevan a > 5 veces el límite superior de la normalidad, suspender temporalmente el tratamiento hasta que desaparezca la reacción adversa en cuestión. El tratamiento con interferón alfa-2b se reiniciará al 50 % de la dosis previa. Si la intolerancia persistiera tras el ajuste de la dosis o la cifra de granulocitos disminuyera a $< 250/\text{mm}^3$ o los valores de ALT/AST se elevaran a > 10 veces el límite superior de la normalidad, suspender el tratamiento con interferón alfa-2b.

Aunque se desconoce la dosis óptima (mínima) para un beneficio clínico completo, los pacientes deben ser tratados a la dosis recomendada, con la reducción de dosis por toxicidad como se ha descrito.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Enfermedad cardíaca severa preexistente, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio reciente, alteraciones arrítmicas severas
- Disfunción renal o hepática severas, incluida la debida a metástasis
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC) (ver 4.4)
- Condición psiquiátrica severa preexistente o una historia de alteración psiquiátrica severa
- Hepatitis crónica con cirrosis hepática descompensada
- Hepatitis crónica en pacientes que están siendo tratados, o lo han sido recientemente, con inmunosupresores, excluyendo el tratamiento previo con corticosteroides
- Hepatitis autoinmune; o historia de enfermedad autoinmune; pacientes que han recibido un trasplante y que se encuentran inmunosuprimidos
- Enfermedad tiroidea preexistente, salvo que pueda controlarse con tratamiento convencional

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si el interferón alfa-2b se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véase también el etiquetado de la ribavirina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para todos los pacientes:

Durante el tratamiento con IntronA se han observado en raras ocasiones reacciones agudas de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia) al interferón alfa-2b. En caso de que se produjera una reacción de este tipo, suspender el medicamento e instituir el tratamiento médico adecuado. Los rashes pasajeros no precisan la interrupción del tratamiento.

Las experiencias adversas de grado moderado a severo pueden precisar la modificación del régimen de dosis administrado al paciente o, en algunos casos, la terminación del tratamiento con IntronA. Todo paciente que durante el tratamiento con IntronA desarrolle una anomalía de las pruebas de función hepática deberá ser controlado estrechamente, con suspensión del tratamiento si progresaran los signos y síntomas.

Durante el tratamiento con IntronA, o hasta transcurridos dos días de él, puede presentarse hipotensión, que puede precisar la institución de tratamiento de soporte.

Dado que en algunos pacientes se ha observado el desarrollo de hipotensión por depleción de fluidos, en los pacientes tratados con IntronA deberá mantenerse una hidratación adecuada. Puede precisarse fluidoterapia.

Aunque, en caso de fiebre, ésta puede asociarse con el síndrome pseudogripal que se ha comunicado con frecuencia durante el tratamiento con interferón, si ésta fuera persistente deberán descartarse otras causas.

Para el alivio de los síntomas de fiebre y cefalea que pueden aparecer durante el tratamiento con IntronA se ha utilizado con éxito el paracetamol. La dosis recomendada de paracetamol es de 500 mg a 1 g, 30 minutos antes de la administración de IntronA. La dosis máxima de paracetamol a administrar es de 1 g cuatro veces al día.

IntronA debe emplearse con precaución en pacientes con procesos médicos debilitantes, tales como historia de enfermedad pulmonar (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o diabetes mellitus con tendencia a la cetoacidosis. También deberá tenerse precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación (por ejemplo, tromboflebitis, embolia pulmonar) o mielosupresión severa.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con IntronA, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han comunicado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver 4.5). Todo paciente que desarrolle fiebre, tos, disnea u otros síntomas respiratorios deberá ser sometido a estudio radiológico de tórax. Si la placa de tórax muestra infiltrados pulmonares o existe evidencia de afectación de la función pulmonar, el paciente debe ser estrechamente controlado y, si se precisa, suspender el tratamiento con el interferón alfa. Aunque este cuadro se ha comunicado con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón alfa, también se ha comunicado en pacientes con enfermedades oncológicas tratadas con interferón alfa. La pronta suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides han mostrado conllevar la resolución de los acontecimientos adversos pulmonares.

Los acontecimientos adversos oculares (ver 4.8) aunque parecen ocurrir tras el empleo del medicamento durante varios meses, también se han comunicado tras períodos más breves de tratamiento. Se recomienda que todo paciente que, durante el tratamiento con IntronA, aqueje alteraciones de la agudeza visual o de los campos visuales o que comunique cualquier otro síntoma oftalmológico, sea sometido a exploración oftalmológica. En los pacientes con diabetes mellitus o con hipertensión, antes del tratamiento con interferón se recomienda la práctica de una exploración oftalmológica basal para diferenciar los eventos retinianos de los cuadros hallados en las retinopatías diabética o hipertensiva.

Se han observado en algunos pacientes durante el tratamiento con IntronA efectos severos sobre el SNC, en especial depresión, ideación suicida e intento de suicidio. Se han observado con alfa interferones otros efectos sobre el SNC que incluyen comportamiento agresivo, confusión y alteraciones del estado mental. Si los pacientes presentan problemas psiquiátricos o del SNC, incluyendo depresión clínica, se recomienda que el paciente sea monitorizado cuidadosamente debido a la gravedad potencial de estas reacciones adversas. Si los síntomas de efectos severos sobre el SNC persisten o empeoran, suspender el tratamiento con IntronA.

En algunos pacientes, por lo común de edad avanzada y tratados con dosis más elevadas, se ha evidenciado torpeza mental de grado más importante y coma. Aunque estos efectos adversos son generalmente reversibles, en algunos pacientes su resolución completa ha requerido hasta tres semanas. En muy raras ocasiones, con dosis elevadas de IntronA se han registrado convulsiones.

Los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales que requieran tratamiento con IntronA deberán ser observados cuidadosamente. En los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes y/o con enfermedad tumoral en estadio avanzado se recomienda la obtención de electrocardiogramas antes de y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente al tratamiento convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento con IntronA.

Se han observado hipertrigliceridemia y empeoramiento de la hipertrigliceridemia, algunas veces grave. Se recomienda, por tanto, controlar los niveles de lípidos.

Debido a la comunicación de casos de exacerbación de psoriasis preexistente y sarcoidosis debidos a interferón alfa, el uso de IntronA en pacientes con estas patologías sólo se recomienda si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Datos preliminares pueden indicar que el tratamiento con interferón alfa está asociado con un aumento de la tasa de rechazo del injerto (trasplantes de hígado y riñón).

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos durante el tratamiento con interferones alfa. Las manifestaciones clínicas de enfermedad autoinmune durante el tratamiento con interferón pueden tener lugar más frecuentemente en pacientes predisuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes.

Suspender el tratamiento con IntronA en pacientes con hepatitis crónica que desarrollen prolongación de los marcadores de coagulación, lo cual puede indicar descompensación hepática.

Hepatitis C Crónica:

Tratamiento de combinación con ribavirina: Véase también el etiquetado de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

Monoterapia: De manera infrecuente, pacientes tratados con IntronA por una hepatitis C crónica han desarrollado trastornos tiroideos, tanto del tipo de hipotiroidismo como de hipertiroidismo. En los ensayos clínicos donde se utilizó IntronA como terapia, el 2,8 % de los pacientes desarrolló trastornos tiroideos. Los mencionados trastornos se controlaron mediante tratamiento convencional de la disfunción tiroidea en cuestión. Se desconoce cuál es el mecanismo por el que IntronA puede alterar el estado del tiroides. Antes del comienzo del tratamiento con IntronA por una hepatitis C crónica, evaluar los niveles séricos de la hormona tiroestimulante (TSH). Toda anomalía tiroidea detectada en ese momento deberá ser tratada mediante tratamiento convencional. Puede iniciarse la administración de IntronA si, con el tratamiento oportuno, los niveles de TSH se mantienen dentro del rango normal. Determinar los niveles de TSH si, durante el curso del tratamiento con IntronA, un paciente desarrollara síntomas compatibles con una posible disfunción tiroidea. En caso de disfunción tiroidea, podrá continuarse el tratamiento con IntronA si los niveles de TSH pueden mantenerse dentro del rango normal con el tratamiento oportuno. La suspensión del tratamiento con IntronA no ha revertido la disfunción tiroidea surgida durante el tratamiento.

Quimioterapia concomitante: La administración de IntronA en combinación con otros agentes quimioterápicos (por ejemplo, Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido) puede resultar en un aumento del riesgo de toxicidad (en cuanto a severidad y duración), que puede ser amenazante para la vida o de desenlace fatal como consecuencia de los medicamentos administrados concomitantemente. Los eventos adversos potencialmente amenazantes para la vida o de desenlace fatal comunicados con mayor frecuencia son mucositis, diarrea, neutropenia, afectación renal y trastornos electrolíticos. Debido al riesgo de aumento de la toxicidad, es preciso el ajuste cuidadoso de las dosis de IntronA y de los agentes quimioterápicos administrados concomitantemente (ver 4.5).

Determinaciones de Laboratorio: Antes de, y periódicamente durante el tratamiento sistémico con IntronA, deberá llevarse a cabo en todos los pacientes la práctica de exámenes hematológicos y de bioquímica sanguínea estándar (recuento hemático completo con diferencial, recuento de plaquetas, electrolitos, enzimas hepáticas, proteínas séricas, bilirrubina y creatinina séricas).

Durante el tratamiento de la hepatitis B o C el ritmo recomendado de exámenes es en las semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16 y posteriormente, cada dos meses durante el tratamiento. Si, durante el tratamiento con IntronA, la ALT se eleva 2 o más veces sobre su valor basal, podrá proseguirse la administración de IntronA siempre que no se observen signos y síntomas de insuficiencia hepática. Durante la elevación de la ALT, deberán controlarse a intervalos de dos semanas las pruebas de función hepática: ALT, tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubina.

En los pacientes tratados por un melanoma maligno, deberá controlarse la función hepática y la cifra de leucocitos con diferencial de manera semanal durante la fase de inducción del tratamiento y mensualmente durante la fase de mantenimiento del tratamiento.

Efecto sobre la fertilidad: El interferón puede afectar la fertilidad (ver 4.6 y 5.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los fármacos narcóticos, hipnóticos o sedantes deberán administrarse con precaución en su empleo concomitante con IntronA.

No se han evaluado de manera plena las posibles interacciones entre IntronA y otros medicamentos. Deberá tenerse precaución en la administración de IntronA en combinación con otros agentes potencialmente mielosupresores.

Los interferones pueden afectar los procesos metabólicos oxidativos. Esto deberá tenerse en cuenta durante el tratamiento concomitante con medicamentos que se metabolizan por esta vía, como los derivados de la xantina, teofilina o aminofilina. Durante el tratamiento concomitante con xantinas deberán monitorizarse los niveles séricos de teofilina y ajustarse su dosis si fuera preciso.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con IntronA, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han comunicado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver 4.4).

La administración de IntronA en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido) puede conducir a incrementar el riesgo de toxicidad (severidad y duración) (ver 4.4).

(Véase también el etiquetado de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica).

4.6 Embarazo y lactancia

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véase también el etiquetado de la ribavirina.

En mujeres tratadas con interferón leucocitario humano se ha comunicado la disminución de las concentraciones séricas de estradiol y progesterona. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. IntronA deberá emplearse con precaución en el hombre fértil.

No hay datos clínicos disponibles en embarazadas expuestas con interferón alfa-2b.

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver 5.3). Se desconoce la importancia de estos datos para los humanos. IntronA solamente se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si los componentes de este medicamento se eliminan por la leche humana. Dada la posibilidad de reacciones adversas de IntronA en los lactantes, deberá decidirse si suspender la lactancia materna o suspender el medicamento, tras consideración de la importancia del tratamiento para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que pueden mostrar fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento con IntronA y por lo tanto se recomienda que eviten la conducción o el uso de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véanse en el etiquetado de la ribavirina las reacciones adversas asociadas a ribavirina.

En ensayos clínicos realizados en un amplio intervalo de indicaciones y con un gran intervalo de dosis, (desde 6 MUI/m²/semana en tricoleucemia hasta 100 MUI/m²/semana en melanoma) las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia fueron fiebre, fatiga, cefalea y mialgias. La fiebre y la fatiga desaparecieron a menudo dentro de las 72 horas de la interrupción o suspensión del tratamiento.

El perfil de seguridad que se muestra se determinó a partir de 4 ensayos clínicos en hepatitis C en los que se trataron a los pacientes con IntronA solo o en combinación con ribavirina durante un año. Todos los pacientes de estos ensayos recibieron 3 MUI de IntronA tres veces a la semana. En la Tabla 1 se presenta el porcentaje de pacientes $\geq 10\%$ que comunicaron reacciones adversas (relacionadas con el tratamiento) como intervalo para representar las incidencias comunicadas en grupos de tratamiento individuales de estos ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente durante un año. La gravedad fue generalmente de leve a moderada.

Tabla 1: Reacciones adversas comunicadas en ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente tratados durante un año ($\geq 10\%$ de pacientes)		
	IntronA (n = 806)	IntronA + ribavirina (n = 1.010)
Trastornos en el punto de inyección		
Inflamación en el punto de inyección	9-16 %	6-17 %
Reacción en el punto de inyección	5-8 %	3-36 %
Organismo en general		
Cefalea	51-64 %	48-64 %
Fatiga	42-70 %	43-68 %
Escalofríos	15-39 %	19-41 %
Fiebre	29-39 %	29-41 %
Síntomas pseudogripales	19-37 %	18-29 %
Astenia	9-30 %	9-30 %
Pérdida de peso	6-11 %	9-19 %
Aparato gastrointestinal		
Náuseas	18-31 %	25-44 %
Anorexia	14-19 %	19-26 %
Diarrea	12-22 %	13-18 %
Dolor abdominal	9-17 %	9-14 %
Vómitos	3-10 %	6-10 %
Aparato músculo-esquelético		
Mialgias	41-61 %	30-62 %
Artralgias	25-31 %	21-29 %
Dolor músculo-esquelético	15-20 %	11-20 %
Psiquiátricos		
Depresión	16-36 %	25-34 %
Irritabilidad	13-27 %	18-34 %
Insomnio	21-28 %	33-41 %
Ansiedad	8-12 %	8-16 %
Disminución de la concentración	8-14 %	9-21 %
Labilidad emocional	5-8 %	5-11 %
Piel y faneras		
Alopecia	22-31 %	26-32 %
Prurito	6-9 %	18-27 %
Sequedad cutánea	5-8 %	10-21 %
Rash	5-7 %	15-24 %
Aparato respiratorio		
Faringitis	3-7 %	7-13 %
Tos	3-7 %	8-11 %
Disnea	2-9 %	10-22 %
Otros		
Mareo	8-18 %	10-22 %
Infección vírica	0-7 %	3-10 %

Las reacciones adversas comunicadas entre un 5 y 10 % en el grupo de tratamiento que recibía IntronA y ribavirina fueron sequedad de boca, aumento de la sudoración, dolor de pecho, malestar general, dispepsia, estomatitis, agitación, nerviosismo, visión borrosa y leucopenia.

Las reacciones adversas comunicadas entre un 2 y 5 % en el grupo de tratamiento que recibía IntronA y ribavirina fueron dolor en el punto de inyección, enrojecimiento facial, alteración de la glándula

lagrimal, eritema, dolor en el cuadrante superior derecho, hipertensión, confusión, hipoestesia, disminución de la libido, parestesia, vértigo, hipertiroidismo, hipotiroidismo, estreñimiento, glositis, heces blandas, tinnitus, palpitación, taquicardia, hepatomegalia, hiperuricemia, trombocitopenia, somnolencia, amenorrea, menorragia, alteración menstrual, herpes simple, tos no productiva, epistaxis, congestión nasal, alteración respiratoria, rinitis, sinusitis, rash eritematoso, rash maculopapular, alteraciones en el gusto, migraña, conjuntivitis, dolor ocular y visión anormal.

Las reacciones adversas observadas en hepatitis C son las mismas que aquellas comunicadas cuando IntronA se administra en otras indicaciones, con un aumento en la incidencia que se puede prever, relacionado con la dosis. Por ejemplo, en un ensayo de tratamiento con IntronA adyuvante a dosis alta en pacientes con melanoma, las incidencias de fatiga, fiebre, mialgia, neutropenia/anemia, anorexia, náuseas y vómitos, diarrea, escalofríos, síntomas pseudogripales, depresión, alopecia, alteración del gusto y mareo fueron mayores que en los ensayos en hepatitis C. La severidad también se incrementó con tratamiento de dosis alta (Grados 3 y 4 de la OMS, en el 66 % y 14 % de los pacientes, respectivamente) en comparación con la gravedad de leve a moderada generalmente asociada con dosis bajas. Las reacciones adversas fueron generalmente manejadas mediante un ajuste de dosis.

Los acontecimientos adversos adicionales se observaron escasamente o muy escasamente durante ensayos clínicos en otras indicaciones o después de la comercialización del interferón alfa-2b. Estos incluyen: **Organismo en general:** edema facial; **Cardiovascular:** hipotensión; **Sistema nervioso central y periférico:** alteraciones de la consciencia, neuropatía, polineuropatía, crisis epiléptica; **Auditivos y laberínticos:** trastorno auditivo; **Transtornos endocrinos:** diabetes, diabetes agravada; **Gastrointestinal:** pancreatitis, aumento del apetito, sangrado gingival; **Sistema hepático y biliar:** hepatotoxicidad, incluyendo fatalidad; **Trastornos metabólicos y nutricionales:** hiperglicemia, hipertrigliceridemia; **Musculosquelético:** rabdomiólisis, algunas veces grave, calambres en las piernas, dolor de espalda; **Psiquiátrico:** comportamiento agresivo, ideación suicida, intentos de suicidio, suicidio, psicosis, incluyendo alucinaciones; **Sistema respiratorio:** infiltrados pulmonares, neumonitis, neumonía; **Sistema urinario:** síndrome nefrótico, insuficiencia renal, fallo renal; **Vascular (alteraciones extracardíacas):** isquemia periférica.

Muy escasamente IntronA utilizado solo o en combinación con ribavirina se puede asociar con anemia aplásica.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis o exacerbación de la sarcoidosis.

Los acontecimientos adversos cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver 4.4). En raras ocasiones, se ha comunicado el desarrollo de una miocardiopatía pasajera reversible en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca. Muy escasamente también se ha comunicado isquemia cardíaca e infarto de miocardio.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluido IntronA se han observado raramente hemorragias retinianas, manchas algodonosas y obstrucción de una arteria o vena retinianas (ver 4.4).

Las anomalías clínicamente significativas de las determinaciones de laboratorio, aparecidas por lo común con dosis superiores a los 10 millones de UI al día, incluyen reducción de las cifras de granulocitos y leucocitos; disminución de los valores de hemoglobina y de la cifra de plaquetas; elevaciones de fosfatasa alcalina, LDH, creatinina y nitrógeno uréico séricos. Se han observado elevaciones anómalas de los niveles séricos de ALT/AST (SGPT/SGOT) en algunos pacientes sin hepatitis, y también en algunos otros con hepatitis B crónica coincidiendo con el aclaramiento de la DNAp vírica.

4.9 Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis que hayan derivado en manifestaciones clínicas agudas. Sin embargo, si se produjera, está indicado, como con cualquier otro producto farmacológicamente activo, el tratamiento sintomático, con control frecuente de los signos vitales y estrecha observación del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, citoquinas e inmunomoduladores, interferones, interferón alfa-2b, código ATC: L03A B05

IntronA es una formulación estéril y estable de interferón alfa-2b altamente purificado producido mediante técnicas de DNA recombinante. El interferón alfa-2b recombinante es una proteína hidrosoluble con un peso molecular de aproximadamente 19.300 daltons. Se obtiene a partir de una clona de *E. coli* que contiene un plásmido hibridado mediante ingeniería genética incluyendo un gen de interferón alfa-2b de leucocitos humanos.

La actividad de IntronA se expresa en términos de UI, 1 mg de proteína de interferón alfa-2b recombinante equivale a $2,6 \times 10^8$ UI. Las Unidades Internacionales se determinan por comparación de la actividad del interferón alfa-2b recombinante con la actividad de la preparación de referencia internacional de interferón leucocitario humano establecida por la Organización Mundial de la Salud.

Los interferones son una familia de pequeñas moléculas proteicas con unos pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. Son producidos y segregados por las células en respuesta a infecciones víricas o a diferentes inductores de origen sintético y biológico. Se han identificado tres clases principales de interferones: alfa, beta y gamma. Estas tres clases principales no son dentro de sí homogéneas, sino que pueden contener diversas especies moleculares de interferón. Se han identificado más de 14 interferones alfa humanos genéticamente distintos. IntronA se ha clasificado como interferón alfa-2b recombinante.

Los interferones ejercen sus actividades celulares mediante su unión a receptores de membrana específicos en la superficie celular. Los receptores de los interferones humanos, aislados a partir de células linfoblastoides humanas (células de Daudi), muestran ser proteínas altamente asimétricas. Presentan selectividad por los interferones humanos pero no por los murinos, lo que sugiere una especificidad de especie. Los estudios con otros interferones han demostrado dicha especificidad de especie. Sin embargo, ciertas especies del mono, por ejemplo, el mono rhesus, son susceptibles a la estimulación farmacodinámica por la exposición a los interferones tipo 1 humanos.

Los resultados de diversos estudios sugieren que, una vez que se ha unido a la membrana celular, el interferón inicia una compleja secuencia de eventos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se considera que este proceso es responsable, al menos en parte, de las distintas respuestas celulares al interferón, incluida la inhibición de la replicación vírica en las células infectadas por virus, la supresión de la proliferación celular y el desarrollo de actividades inmunomoduladoras tales como la estimulación de la actividad fagocitaria de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos frente a las células diana. Algunas de, o todas, estas actividades pueden contribuir a los efectos terapéuticos del interferón.

El interferón alfa-2b recombinante ha mostrado efectos antiproliferativos en estudios que han empleado sistemas de cultivo de células animales y humanas, así como en heteroinjertos de tumores humanos en el animal. Se ha demostrado una importante actividad inmunomoduladora *in vitro*.

El interferón alfa-2b recombinante también inhibe la replicación vírica *in vitro* e *in vivo*. Aunque se desconoce cuál es el mecanismo exacto de la acción antivírica del interferón alfa-2b recombinante, parece que el producto altera el metabolismo de la célula huésped. Esta acción inhibe la replicación vírica o, si ésta tiene lugar, la progenie de viriones es incapaz de abandonar la célula.

Hepatitis B crónica:

La experiencia clínica actual en pacientes que permanecen en tratamiento con interferón alfa-2b durante 4 a 6 meses, indica que el tratamiento puede producir aclaramiento del ADN-VHB sérico. Se ha observado una mejoría en la histología hepática. En pacientes adultos con pérdida del HBeAg y ADN-VHB, se ha observado una reducción significativa en morbilidad y mortalidad.

Se ha administrado interferón alfa-2b a niños con hepatitis B crónica activa (6 MUI/m² tres veces a la semana durante 6 meses). Debido a un defecto metodológico, la eficacia no pudo demostrarse. Además, los niños tratados con interferón alfa-2b experimentaron una tasa de crecimiento reducida y se observaron algunos casos de depresión.

Hepatitis C crónica:

Se ha estudiado IntronA solo o en combinación con ribavirina en 4 ensayos clínicos de Fase III aleatorizados en 2.552 pacientes no tratados con interferón con hepatitis C crónica. Los ensayos compararon la eficacia de IntronA utilizado solo o en combinación con ribavirina. La eficacia se definió como respuesta virológica mantenida, 6 meses después del final del tratamiento. Los pacientes elegibles para estos ensayos tenían hepatitis C crónica confirmada por un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) frente al ARN-VHC positivo (> 100 copias/ml), una biopsia hepática coherente con un diagnóstico histológico de hepatitis crónica con ninguna otra causa para la hepatitis crónica y ALT sérica anormal.

IntronA se administró a una dosis de 3 MUI tres veces a la semana como monoterapia o en combinación con ribavirina. La mayoría de los pacientes en estos ensayos clínicos fueron tratados durante un año. Todos los pacientes fueron monitorizados durante un periodo adicional de 6 meses después de finalizar el tratamiento para determinación de la respuesta virológica mantenida. Las tasas de respuesta virológica mantenida para los grupos de tratamiento tratados durante un año con IntronA solo o en combinación con ribavirina (de dos estudios) se muestran en la Tabla 2.

La co-administración de IntronA con ribavirina como mínimo duplicó la eficacia de IntronA para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes no tratados. El genotipo del VHC y la carga vírica inicial son factores pronóstico que se sabe que afectan a las tasas de respuesta. La tasa de respuesta incrementada para la combinación de Intron A + ribavirina, comparada con IntronA solo, se mantiene a través de todos los subgrupos. El beneficio relativo de la terapia de combinación con IntronA + ribavirina es particularmente significativo en el subgrupo de pacientes más difícil de tratar (genotipo 1 y alta carga viral) (Tabla 2).

Las tasas de respuesta en estos ensayos se incrementaron con el cumplimiento. Independientemente del genotipo, los pacientes tratados con IntronA en combinación con ribavirina que recibieron ≥ 80 % de su tratamiento presentaron una mayor respuesta mantenida a los 6 meses después de 1 año de tratamiento, con respecto a aquellos que recibieron < 80 % del tratamiento (56 % frente a 32 % en ensayo C/I98-580).

Tabla 2 Tasas de respuesta virológica mantenida con IntronA + ribavirina (un año de tratamiento) por genotipo y carga viral			
Genotipo del VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Todos los Genotipos	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 millones de copias/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 millones de copias/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MUI tres veces a la semana)

I/R IntronA (3 MUI tres veces a la semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día)

Pacientes con recidiva: Un total de 345 pacientes con recidiva al interferón alfa fueron tratados en dos ensayos clínicos con IntronA en monoterapia o en combinación con ribavirina. En estos pacientes, la adición de ribavirina a IntronA incrementó en 10 veces la eficacia de IntronA utilizado solo en el tratamiento de la hepatitis C crónica (48,6 % frente a 4,7 %). Este incremento en eficacia incluía pérdida del VHC sérico (< 100 copias/ml por PCR), mejoría en inflamación hepática y normalización de la ALT, y se mantuvo cuando se midió a los 6 meses después de finalizar el tratamiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética de IntronA en voluntarios sanos tras la administración de dosis únicas de 5 millones de UI/m² y 10 millones de UI administradas por vía subcutánea, 5 millones de UI/m² administradas por vía intramuscular y en perfusión intravenosa de 30 minutos. Las concentraciones séricas medias de interferón tras las inyecciones subcutánea e intramuscular fueron comparables. La C_{max} se produjo de tres a 12 horas después de la dosis más baja y de seis a ocho horas después en el caso de la dosis más alta. Las semividas de eliminación de las inyecciones de interferón fueron de aproximadamente dos a tres horas y seis a siete horas, respectivamente. Los niveles séricos se encontraron por debajo del límite de detección a las 16 y 24 horas, respectivamente, de la inyección. Tanto la administración subcutánea como la intramuscular resultaron en unas biodisponibilidades superiores al 100 %.

Tras la administración intravenosa, los niveles séricos de interferón alcanzaron su pico (135 a 273 UI/ml) al término de la perfusión, declinando después de forma ligeramente más rápida que tras las administraciones subcutánea o intramuscular del medicamento y haciéndose no detectables a las cuatro horas de la perfusión. La semivida de eliminación fue de aproximadamente dos horas.

En las tres vías de administración, los niveles urinarios de interferón se encontraron por debajo del límite de detección.

En ensayos clínicos monitorizados por Schering-Plough, en muestras séricas de pacientes tratados con IntronA se han llevado a cabo estudios de determinación de factores neutralizantes del interferón. Los factores neutralizantes del interferón son anticuerpos que neutralizan la actividad antivírica del interferón. La incidencia clínica de desarrollo de factores neutralizantes en pacientes tumorales tratados

sistémicamente fue del 2,9 %, y del 6,2 % en pacientes con hepatitis crónica. Los títulos detectados fueron bajos en casi todos los casos y, por lo común, no cursaron con pérdida de la respuesta o con cualquier otro fenómeno autoinmune. En los pacientes con hepatitis no se observó aparentemente una pérdida de la respuesta que se asociara a los bajos títulos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aunque se admite generalmente que los interferones son específicos de especie, se han llevado a cabo estudios de toxicidad en animales. Las inyecciones de interferón alfa-2b recombinante humano durante períodos de hasta tres meses no han mostrado evidencia de toxicidad en ratones, ratas y conejos. La dosificación diaria de monos cynomolgus con 20×10^6 UI/kg/día durante 3 meses no causó toxicidad notable. La toxicidad se demostró en monos a los que se les administró 100×10^6 UI/kg/día durante 3 meses.

En estudios sobre el empleo del interferón en primates se han observado trastornos del ciclo menstrual (ver 4.4).

Los resultados de los estudios de reproducción en el animal indican que el interferón alfa-2b recombinante no ha sido teratogénico en la rata o conejo, ni ha afectado de manera adversa la preñez, el desarrollo fetal o la capacidad reproductora de las crías de las ratas tratadas. Interferón alfa-2b ha demostrado tener efectos abortivos en *Macaca mulatta* (mono rhesus) a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m². El aborto se observó en todos los grupos de dosis (7,5 millones, 15 millones y 30 millones de UI/kg) y fue estadísticamente significativo frente al control en los grupos de dosis media y alta (correspondiendo a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m²). Se sabe que dosis altas de otras formas de interferones alfa y beta producen efectos anovulatorios y abortivos relacionados con la dosis en el mono rhesus.

Los estudios de mutagenia con interferón alfa-2b no revelaron acontecimientos adversos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glicina, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico y solución de albúmina humana.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en 6.6.

6.3 Periodo de validez

3 años

Tras reconstitución: En su uso, se ha demostrado su estabilidad química y física durante 24 horas a 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si, en su uso, no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación quedarán bajo la responsabilidad del usuario y normalmente no deberán superar las 24 horas entre 2°C – 8°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 2°C – 8°C (en nevera). No congelar. Para su transporte y/o para facilitar su uso ambulatorio, el producto no reconstituido puede mantenerse a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta cuatro semanas antes de su utilización. Si el producto no se reconstituye en el periodo de cuatro semanas, no puede refrigerarse otra vez para un nuevo periodo de conservación, por lo que deberá desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

5 millones de UI: vial de 2 ml, vidrio flint de tipo I:

- 1 vial de polvo para solución inyectable, 1 ampolla de agua para preparaciones inyectables, 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora
- 6 viales de polvo para solución inyectable, 6 ampollas de agua para preparaciones inyectables

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Reconstitución de IntronA, polvo para solución inyectable, para su administración parenteral: IntronA se presenta en forma de polvo, en viales monodosis con 5 millones de UI. Los viales deben reconstituirse con 1 ml de agua para preparaciones inyectables. Las soluciones reconstituidas son isotónicas para su administración parenteral.

Con una jeringa para inyección y aguja de inyección estériles, introducir 1 ml de agua para preparaciones inyectables en el vial de IntronA. Agitar suavemente para facilitar la completa disolución del polvo. A continuación, retirar la dosis apropiada con una jeringa para inyección estéril e inyectar.

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, antes de su administración, la solución reconstituida deberá examinarse visualmente en cuanto a partículas y cambio de color.

Preparación de IntronA para su perfusión intravenosa: La perfusión deberá prepararse inmediatamente antes de su empleo. El polvo liofilizado de IntronA debe reconstituirse mediante la adición al vial de 1 ml de agua para preparaciones inyectables. A continuación, extraer del (de los) vial(es) la cantidad previamente calculada de interferón que equivalga a la dosis adecuada, añadirla a 100 ml de solución de cloruro sódico al 0,9 % y administrar a lo largo de 20 minutos. La concentración final de interferón en la solución de cloruro sódico no deberá ser menor de 1×10^5 UI/ml.

CON INTRONA NO PUEDE PERFUNDIRSE CONCOMITANTEMENTE NINGÚN OTRO MEDICAMENTO.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/127/004
EU/1/99/127/005

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

9 de marzo de 2000

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

IntronA 10 millones de UI polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de IntronA, polvo para solución inyectable contiene 10 millones de UI de interferón alfa-2b recombinante y proporciona 10 millones de UI por ml cuando se reconstituye como se recomienda.

Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hepatitis B Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis B crónica asociada con evidencia de replicación viral de la hepatitis B (presencia de ADN-VHB y HBeAg), ALT elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica probada histológicamente que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean ARN-VHC o anti-VHC séricos positivos.

El mejor modo de usar IntronA en esta indicación es en combinación con ribavirina.

Tricoleucemia: Tratamiento de pacientes con tricoleucemia.

Leucemia Mieloide Crónica:

Monoterapia: Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica cromosoma Filadelfia o translocación bcr/abl positiva.

La experiencia clínica indica que se puede conseguir una respuesta hematológica y citogenética mayor/menor en la mayoría de los pacientes tratados. Una respuesta citogenética mayor se define por < 34 % de células leucémicas Ph⁺ en la médula ósea, mientras que una respuesta menor es ≥ 34 %, pero < 90 % de células Ph⁺ en la médula.

Tratamiento de combinación: La combinación de interferón alfa-2b y citarabina (Ara-C) administrada durante los primeros 12 meses del tratamiento ha demostrado un incremento significativo en la tasa de las respuestas citogenéticas mayores y prolongar significativamente la supervivencia global a los tres años en comparación a la monoterapia de interferón alfa-2b.

Mieloma Múltiple: Como tratamiento de mantenimiento en pacientes que han alcanzado una remisión objetiva (reducción de más del 50 % de la proteína monoclonal) después de la quimioterapia de inducción inicial.

La experiencia clínica actual indica que el tratamiento de mantenimiento con interferón alfa-2b prolonga la fase plateau; sin embargo, no se han demostrado concluyentemente los efectos sobre la supervivencia global.

Linfoma Folicular: Tratamiento del linfoma folicular de alta carga tumoral concomitantemente con la poliquimioterapia de inducción apropiada, como los regímenes de tipo CHOP. La alta carga tumoral se define por tener al menos una de las siguientes características: masa tumoral voluminosa (> 7 cm), afectación de tres o más ganglios linfáticos (cada uno > 3 cm), síntomas sistémicos (pérdida de peso > 10 %, fiebre > 38°C durante más de 8 días, o sudores nocturnos), esplenomegalia más allá del ombligo, obstrucción de órganos principales o síndrome de compresión, compromiso orbital o epidural, efusión grave o leucemia.

Tumor Carcinoide: Tratamiento de tumores carcinoideos con afectación linfática o metástasis hepática y con “síndrome carcinoide”.

Melanoma Maligno: Como tratamiento adyuvante en pacientes que están libres de la enfermedad después de la cirugía pero que tienen alto riesgo de recidiva sistémica, por ejemplo, pacientes con afectación de los ganglios linfáticos primaria o recurrente (clínica o patológica).

4.2 Posología y forma de administración

IntronA puede administrarse empleando jeringas para inyección desechables de cristal o plástico.

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la enfermedad.

Si, durante el curso del tratamiento con IntronA en cualquiera de sus indicaciones, se desarrollaran reacciones adversas, modificar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento hasta que aquéllas desaparezcan. Si, tras el adecuado ajuste de dosis, se produjera una intolerancia persistente o recurrente, o la enfermedad progresara, suspender el tratamiento con IntronA. A criterio del médico, el paciente podrá auto-administrarse la dosis en los regímenes con dosis de mantenimiento administradas por vía subcutánea.

Hepatitis B Crónica: La dosis recomendada está en el intervalo de 5 a 10 millones de UI administrados subcutáneamente tres veces a la semana (días alternos) durante un período de 4 a 6 meses.

La dosis administrada se deberá reducir un 50 % en el caso de ocurrir trastornos hematológicos (leucocitos < 1.500/mm³, granulocitos < 1.000/mm³, trombocitos < 100.000/mm³). El tratamiento deberá interrumpirse en el caso de leucopenia severa (< 1.200/mm³), neutropenia severa (< 750/mm³) o trombocitopenia severa (< 70.000/mm³).

En todos los pacientes, si no se observa mejoría en el ADN-VHB sérico después de 3 a 4 meses de tratamiento (a la dosis tolerada máxima), suspender el tratamiento con IntronA.

Hepatitis C Crónica: IntronA se administra por vía subcutánea a la dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (días alternos), se administre como monoterapia o en combinación con ribavirina (véanse en la Ficha Técnica de la ribavirina la dosis de las cápsulas de ribavirina y las normas de modificación de la dosis para el tratamiento de combinación).

Pacientes con recidiva:

IntronA se administra en combinación con ribavirina.

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 6 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA en combinación con ribavirina durante 6 meses.

Pacientes no tratados:

La eficacia de IntronA se aumenta cuando se administra en combinación con ribavirina. IntronA se deberá administrar solo únicamente en caso de intolerancia o contraindicación a ribavirina.

IntronA en combinación con ribavirina:

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 12 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA en combinación con ribavirina durante al menos 6 meses.

El tratamiento deberá continuarse durante otro período de 6 meses (por ejemplo, un total de 12 meses) en pacientes que presentan ARN-VHC negativo a los 6 meses y con genotipo viral 1 (como se determinó en una muestra pretratamiento) y alta carga viral pretratamiento.

Otros factores de pronóstico negativo (edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente) deberán tenerse en cuenta en orden a extender el tratamiento a 12 meses.

Durante los ensayos clínicos, los pacientes que no mostraban una respuesta virológica tras 6 meses de tratamiento (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección) no llegaron a tener unas respuestas virológicas mantenidas (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección seis meses después de la retirada del tratamiento).

IntronA solo:

Todavía no está completamente establecida la duración óptima del tratamiento con IntronA solo, pero se aconseja un tratamiento de entre 12 y 18 meses.

Se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA solo durante por lo menos 3 a 4 meses, llegado a este punto deberá determinarse el estado ARN-VHC. El tratamiento deberá continuarse en pacientes que manifiesten ARN-VHC negativo.

Tricoleucemia: La dosis recomendada es de 2 millones de UI/m² administrada por vía subcutánea tres veces por semana (días alternos), tanto en pacientes esplenectomizados como no esplenectomizados. En la mayoría de los pacientes con Tricoleucemia, la normalización de una o más de las variables hematológicas comienza en el plazo de uno a dos meses de tratamiento con IntronA. La mejoría de las tres variables hematológicas (recuento de granulocitos, recuento de plaquetas y cifra de hemoglobina) puede requerir seis o más meses. Este régimen debe mantenerse, salvo que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste una intolerancia severa.

Leucemia Mieloide Crónica: La dosis recomendada de IntronA es de 4 a 5 millones de UI/m² administrada una vez al día por vía subcutánea. Algunos pacientes han demostrado beneficiarse de IntronA 5 millones de UI/m² administrado una vez al día por vía subcutánea en asociación con 20 mg/m² de citarabina (Ara-C) administrados por vía subcutánea una vez al día durante 10 días por mes (hasta una dosis diaria máxima de 40 mg). Cuando el recuento de leucocitos esté controlado, administrar la dosis máxima tolerada de IntronA (de 4 a 10 millones de UI/m² al día) para mantener la remisión hematológica.

El tratamiento con IntronA deberá suspenderse si después de 8 a 12 semanas de tratamiento no se ha obtenido al menos una remisión hematológica parcial o una citorreducción clínicamente significativa.

Mieloma Múltiple: Tratamiento de mantenimiento: En los pacientes que tras la quimioterapia de inducción inicial se encuentran en la fase plateau (reducción de más del 50 % de la proteína monoclonal), puede administrarse interferón alfa-2b en monoterapia, por vía subcutánea, a la dosis de 3 millones de UI/m² tres veces por semana (días alternos).

Linfoma Folicular: Adicionalmente a la quimioterapia, puede administrarse interferón alfa-2b por vía subcutánea, a la dosis de 5 millones de UI tres veces por semana (días alternos) durante 18 meses. Se recomiendan los regímenes de tipo CHOP, pero sólo se tiene experiencia clínica con CHVP (combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido y prednisolona).

Tumor Carcinoide: La dosis habitual es de 5 millones de UI (3 a 9 millones de UI) administrada por vía subcutánea tres veces por semana (días alternos). Los pacientes con enfermedad avanzada pueden precisar una dosis diaria de 5 millones de UI. El tratamiento se suspenderá temporalmente durante la

cirugía y tras ella. El tratamiento podrá proseguirse mientras dure la respuesta del paciente al tratamiento con interferón alfa-2b.

Melanoma Maligno: Como tratamiento de inducción, interferón alfa-2b se administra por vía intravenosa a la dosis de 20 millones de UI/m² una vez al día cinco días por semana durante cuatro semanas; la dosis calculada de interferón alfa-2b se añade a una solución de cloruro sódico al 0,9 % y se administra en perfusión de 20 minutos (ver 6.6). Como tratamiento de mantenimiento, la dosis recomendada es de 10 millones de UI/m² por vía subcutánea, tres veces por semana (días alternos), durante 48 semanas.

Si, durante el tratamiento con interferón alfa-2b, se desarrollaran reacciones adversas severas, en especial si la cifra de granulocitos desciende a $< 500/\text{mm}^3$ o los valores de ALT/AST se elevan a > 5 veces el límite superior de la normalidad, suspender temporalmente el tratamiento hasta que desaparezca la reacción adversa en cuestión. El tratamiento con interferón alfa-2b se reiniciará al 50 % de la dosis previa. Si la intolerancia persistiera tras el ajuste de la dosis o la cifra de granulocitos disminuyera a $< 250/\text{mm}^3$ o los valores de ALT/AST se elevaran a > 10 veces el límite superior de la normalidad, suspender el tratamiento con interferón alfa-2b.

Aunque se desconoce la dosis óptima (mínima) para un beneficio clínico completo, los pacientes deben ser tratados a la dosis recomendada, con la reducción de dosis por toxicidad como se ha descrito.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Enfermedad cardíaca severa preexistente, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio reciente, alteraciones arrítmicas severas
- Disfunción renal o hepática severas, incluida la debida a metástasis
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC) (ver 4.4)
- Condición psiquiátrica severa preexistente o una historia de alteración psiquiátrica severa
- Hepatitis crónica con cirrosis hepática descompensada
- Hepatitis crónica en pacientes que están siendo tratados, o lo han sido recientemente, con inmunosupresores, excluyendo el tratamiento previo con corticosteroides
- Hepatitis autoinmune; o historia de enfermedad autoinmune; pacientes que han recibido un trasplante y que se encuentran inmunosuprimidos
- Enfermedad tiroidea preexistente, salvo que pueda controlarse con tratamiento convencional

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si el interferón alfa-2b se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véase también el etiquetado de la ribavirina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para todos los pacientes:

Durante el tratamiento con IntronA se han observado en raras ocasiones reacciones agudas de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia) al interferón alfa-2b. En caso de que se produjera una reacción de este tipo, suspender el medicamento e instituir el tratamiento médico adecuado. Los rashes pasajeros no precisan la interrupción del tratamiento.

Las experiencias adversas de grado moderado a severo pueden precisar la modificación del régimen de dosis administrado al paciente o, en algunos casos, la terminación del tratamiento con IntronA. Todo paciente que durante el tratamiento con IntronA desarrolle una anomalía de las pruebas de función hepática deberá ser controlado estrechamente, con suspensión del tratamiento si progresaran los signos y síntomas.

Durante el tratamiento con IntronA, o hasta transcurridos dos días de él, puede presentarse hipotensión, que puede precisar la institución de tratamiento de soporte.

Dado que en algunos pacientes se ha observado el desarrollo de hipotensión por depleción de fluidos, en los pacientes tratados con IntronA deberá mantenerse una hidratación adecuada. Puede precisarse fluidoterapia.

Aunque, en caso de fiebre, ésta puede asociarse con el síndrome pseudogripal que se ha comunicado con frecuencia durante el tratamiento con interferón, si ésta fuera persistente deberán descartarse otras causas.

Para el alivio de los síntomas de fiebre y cefalea que pueden aparecer durante el tratamiento con IntronA se ha utilizado con éxito el paracetamol. La dosis recomendada de paracetamol es de 500 mg a 1 g, 30 minutos antes de la administración de IntronA. La dosis máxima de paracetamol a administrar es de 1 g cuatro veces al día.

IntronA debe emplearse con precaución en pacientes con procesos médicos debilitantes, tales como historia de enfermedad pulmonar (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o diabetes mellitus con tendencia a la cetoacidosis. También deberá tenerse precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación (por ejemplo, tromboflebitis, embolia pulmonar) o mielosupresión severa.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con IntronA, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han comunicado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver 4.5). Todo paciente que desarrolle fiebre, tos, disnea u otros síntomas respiratorios deberá ser sometido a estudio radiológico de tórax. Si la placa de tórax muestra infiltrados pulmonares o existe evidencia de afectación de la función pulmonar, el paciente debe ser estrechamente controlado y, si se precisa, suspender el tratamiento con el interferón alfa. Aunque este cuadro se ha comunicado con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón alfa, también se ha comunicado en pacientes con enfermedades oncológicas tratadas con interferón alfa. La pronta suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides han mostrado conllevar la resolución de los acontecimientos adversos pulmonares.

Los acontecimientos adversos oculares (ver 4.8) aunque parecen ocurrir tras el empleo del medicamento durante varios meses, también se han comunicado tras períodos más breves de tratamiento. Se recomienda que todo paciente que, durante el tratamiento con IntronA, aqueje alteraciones de la agudeza visual o de los campos visuales o que comunique cualquier otro síntoma oftalmológico, sea sometido a exploración oftalmológica. En los pacientes con diabetes mellitus o con hipertensión, antes del tratamiento con interferón se recomienda la práctica de una exploración oftalmológica basal para diferenciar los eventos retinianos de los cuadros hallados en las retinopatías diabética o hipertensiva.

Se han observado en algunos pacientes durante el tratamiento con IntronA efectos severos sobre el SNC, en especial depresión, ideación suicida e intento de suicidio. Se han observado con alfa interferones otros efectos sobre el SNC que incluyen comportamiento agresivo, confusión y alteraciones del estado mental. Si los pacientes presentan problemas psiquiátricos o del SNC, incluyendo depresión clínica, se recomienda que el paciente sea monitorizado cuidadosamente debido a la gravedad potencial de estas reacciones adversas. Si los síntomas de efectos severos sobre el SNC persisten o empeoran, suspender el tratamiento con IntronA.

En algunos pacientes, por lo común de edad avanzada y tratados con dosis más elevadas, se ha evidenciado torpeza mental de grado más importante y coma. Aunque estos efectos adversos son generalmente reversibles, en algunos pacientes su resolución completa ha requerido hasta tres semanas. En muy raras ocasiones, con dosis elevadas de IntronA se han registrado convulsiones.

Los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales que requieran tratamiento con IntronA deberán ser observados cuidadosamente. En los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes y/o con enfermedad tumoral en estadio avanzado se recomienda la obtención de electrocardiogramas antes de y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente al tratamiento convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento con IntronA.

Se han observado hipertrigliceridemia y empeoramiento de la hipertrigliceridemia, algunas veces grave. Se recomienda, por tanto, controlar los niveles de lípidos.

Debido a la comunicación de casos de exacerbación de psoriasis preexistente y sarcoidosis debidos a interferón alfa, el uso de IntronA en pacientes con estas patologías sólo se recomienda si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Datos preliminares pueden indicar que el tratamiento con interferón alfa está asociado con un aumento de la tasa de rechazo del injerto (trasplantes de hígado y riñón).

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos durante el tratamiento con interferones alfa. Las manifestaciones clínicas de enfermedad autoinmune durante el tratamiento con interferón pueden tener lugar más frecuentemente en pacientes predisuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes.

Suspender el tratamiento con IntronA en pacientes con hepatitis crónica que desarrollen prolongación de los marcadores de coagulación, lo cual puede indicar descompensación hepática.

Hepatitis C Crónica:

Tratamiento de combinación con ribavirina: Véase también el etiquetado de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

Monoterapia: De manera infrecuente, pacientes tratados con IntronA por una hepatitis C crónica han desarrollado trastornos tiroideos, tanto del tipo de hipotiroidismo como de hipertiroidismo. En los ensayos clínicos donde se utilizó IntronA como terapia, el 2,8 % de los pacientes desarrolló trastornos tiroideos. Los mencionados trastornos se controlaron mediante tratamiento convencional de la disfunción tiroidea en cuestión. Se desconoce cuál es el mecanismo por el que IntronA puede alterar el estado del tiroides. Antes del comienzo del tratamiento con IntronA por una hepatitis C crónica, evaluar los niveles séricos de la hormona tiroestimulante (TSH). Toda anomalía tiroidea detectada en ese momento deberá ser tratada mediante tratamiento convencional. Puede iniciarse la administración de IntronA si, con el tratamiento oportuno, los niveles de TSH se mantienen dentro del rango normal. Determinar los niveles de TSH si, durante el curso del tratamiento con IntronA, un paciente desarrollara síntomas compatibles con una posible disfunción tiroidea. En caso de disfunción tiroidea, podrá continuarse el tratamiento con IntronA si los niveles de TSH pueden mantenerse dentro del rango normal con el tratamiento oportuno. La suspensión del tratamiento con IntronA no ha revertido la disfunción tiroidea surgida durante el tratamiento.

Quimioterapia concomitante: La administración de IntronA en combinación con otros agentes quimioterápicos (por ejemplo, Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido) puede resultar en un aumento del riesgo de toxicidad (en cuanto a severidad y duración), que puede ser amenazante para la vida o de desenlace fatal como consecuencia de los medicamentos administrados concomitantemente. Los eventos adversos potencialmente amenazantes para la vida o de desenlace fatal comunicados con mayor frecuencia son mucositis, diarrea, neutropenia, afectación renal y trastornos electrolíticos. Debido al riesgo de aumento de la toxicidad, es preciso el ajuste cuidadoso de las dosis de IntronA y de los agentes quimioterápicos administrados concomitantemente (ver 4.5).

Determinaciones de Laboratorio: Antes de, y periódicamente durante el tratamiento sistémico con IntronA, deberá llevarse a cabo en todos los pacientes la práctica de exámenes hematológicos y de bioquímica sanguínea estándar (recuento hemático completo con diferencial, recuento de plaquetas, electrolitos, enzimas hepáticas, proteínas séricas, bilirrubina y creatinina séricas).

Durante el tratamiento de la hepatitis B o C el ritmo recomendado de exámenes es en las semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16 y posteriormente, cada dos meses durante el tratamiento. Si, durante el tratamiento con IntronA, la ALT se eleva 2 o más veces sobre su valor basal, podrá proseguirse la administración de IntronA siempre que no se observen signos y síntomas de insuficiencia hepática. Durante la elevación de la ALT, deberán controlarse a intervalos de dos semanas las pruebas de función hepática: ALT, tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubina.

En los pacientes tratados por un melanoma maligno, deberá controlarse la función hepática y la cifra de leucocitos con diferencial de manera semanal durante la fase de inducción del tratamiento y mensualmente durante la fase de mantenimiento del tratamiento.

Efecto sobre la fertilidad: El interferón puede afectar la fertilidad (ver 4.6 y 5.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los fármacos narcóticos, hipnóticos o sedantes deberán administrarse con precaución en su empleo concomitante con IntronA.

No se han evaluado de manera plena las posibles interacciones entre IntronA y otros medicamentos. Deberá tenerse precaución en la administración de IntronA en combinación con otros agentes potencialmente mielosupresores.

Los interferones pueden afectar los procesos metabólicos oxidativos. Esto deberá tenerse en cuenta durante el tratamiento concomitante con medicamentos que se metabolizan por esta vía, como los derivados de la xantina, teofilina o aminofilina. Durante el tratamiento concomitante con xantinas deberán monitorizarse los niveles séricos de teofilina y ajustarse su dosis si fuera preciso.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con IntronA, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han comunicado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver 4.4).

La administración de IntronA en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido) puede conducir a incrementar el riesgo de toxicidad (severidad y duración) (ver 4.4).

(Véase también el etiquetado de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica).

4.6 Embarazo y lactancia

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véase también el etiquetado de la ribavirina.

En mujeres tratadas con interferón leucocitario humano se ha comunicado la disminución de las concentraciones séricas de estradiol y progesterona. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. IntronA deberá emplearse con precaución en el hombre fértil.

No hay datos clínicos disponibles en embarazadas expuestas con interferón alfa-2b.

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver 5.3). Se desconoce la importancia de estos datos para los humanos. IntronA solamente se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si los componentes de este medicamento se eliminan por la leche humana. Dada la posibilidad de reacciones adversas de IntronA en los lactantes, deberá decidirse si suspender la lactancia materna o suspender el medicamento, tras consideración de la importancia del tratamiento para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que pueden mostrar fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento con IntronA y por lo tanto se recomienda que eviten la conducción o el uso de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véanse en el etiquetado de la ribavirina las reacciones adversas asociadas a ribavirina.

En ensayos clínicos realizados en un amplio intervalo de indicaciones y con un gran intervalo de dosis, (desde 6 MUI/m²/semana en tricoleucemia hasta 100 MUI/m²/semana en melanoma) las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia fueron fiebre, fatiga, cefalea y mialgias. La fiebre y la fatiga desaparecieron a menudo dentro de las 72 horas de la interrupción o suspensión del tratamiento.

El perfil de seguridad que se muestra se determinó a partir de 4 ensayos clínicos en hepatitis C en los que se trataron a los pacientes con IntronA solo o en combinación con ribavirina durante un año. Todos los pacientes de estos ensayos recibieron 3 MUI de IntronA tres veces a la semana. En la Tabla 1 se presenta el porcentaje de pacientes $\geq 10\%$ que comunicaron reacciones adversas (relacionadas con el tratamiento) como intervalo para representar las incidencias comunicadas en grupos de tratamiento individuales de estos ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente durante un año. La gravedad fue generalmente de leve a moderada.

Tabla 1: Reacciones adversas comunicadas en ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente tratados durante un año ($\geq 10\%$ de pacientes)		
	IntronA (n = 806)	IntronA + ribavirina (n = 1.010)
Trastornos en el punto de inyección		
Inflamación en el punto de inyección	9-16 %	6-17 %
Reacción en el punto de inyección	5-8 %	3-36 %
Organismo en general		
Cefalea	51-64 %	48-64 %
Fatiga	42-70 %	43-68 %
Escalofríos	15-39 %	19-41 %
Fiebre	29-39 %	29-41 %
Síntomas pseudogripales	19-37 %	18-29 %
Astenia	9-30 %	9-30 %
Pérdida de peso	6-11 %	9-19 %
Aparato gastrointestinal		
Náuseas	18-31 %	25-44 %
Anorexia	14-19 %	19-26 %
Diarrea	12-22 %	13-18 %
Dolor abdominal	9-17 %	9-14 %
Vómitos	3-10 %	6-10 %
Aparato músculo-esquelético		
Mialgias	41-61 %	30-62 %
Artralgias	25-31 %	21-29 %
Dolor músculo-esquelético	15-20 %	11-20 %
Psiquiátricos		
Depresión	16-36 %	25-34 %
Irritabilidad	13-27 %	18-34 %
Insomnio	21-28 %	33-41 %
Ansiedad	8-12 %	8-16 %
Disminución de la concentración	8-14 %	9-21 %
Labilidad emocional	5-8 %	5-11 %
Piel y faneras		
Alopecia	22-31 %	26-32 %
Prurito	6-9 %	18-27 %
Sequedad cutánea	5-8 %	10-21 %
Rash	5-7 %	15-24 %
Aparato respiratorio		
Faringitis	3-7 %	7-13 %
Tos	3-7 %	8-11 %
Disnea	2-9 %	10-22 %
Otros		
Mareo	8-18 %	10-22 %
Infección vírica	0-7 %	3-10 %

Las reacciones adversas comunicadas entre un 5 y 10 % en el grupo de tratamiento que recibía IntronA y ribavirina fueron sequedad de boca, aumento de la sudoración, dolor de pecho, malestar general, dispepsia, estomatitis, agitación, nerviosismo, visión borrosa y leucopenia.

Las reacciones adversas comunicadas entre un 2 y 5 % en el grupo de tratamiento que recibía IntronA y ribavirina fueron dolor en el punto de inyección, enrojecimiento facial, alteración de la glándula

lagrimal, eritema, dolor en el cuadrante superior derecho, hipertensión, confusión, hipoestesia, disminución de la libido, parestesia, vértigo, hipertiroidismo, hipotiroidismo, estreñimiento, glositis, heces blandas, tinnitus, palpitación, taquicardia, hepatomegalia, hiperuricemia, trombocitopenia, somnolencia, amenorrea, menorragia, alteración menstrual, herpes simple, tos no productiva, epistaxis, congestión nasal, alteración respiratoria, rinitis, sinusitis, rash eritematoso, rash maculopapular, alteraciones en el gusto, migraña, conjuntivitis, dolor ocular y visión anormal.

Las reacciones adversas observadas en hepatitis C son las mismas que aquellas comunicadas cuando IntronA se administra en otras indicaciones, con un aumento en la incidencia que se puede prever, relacionado con la dosis. Por ejemplo, en un ensayo de tratamiento con IntronA adyuvante a dosis alta en pacientes con melanoma, las incidencias de fatiga, fiebre, mialgia, neutropenia/anemia, anorexia, náuseas y vómitos, diarrea, escalofríos, síntomas pseudogripales, depresión, alopecia, alteración del gusto y mareo fueron mayores que en los ensayos en hepatitis C. La severidad también se incrementó con tratamiento de dosis alta (Grados 3 y 4 de la OMS, en el 66 % y 14 % de los pacientes, respectivamente) en comparación con la gravedad de leve a moderada generalmente asociada con dosis bajas. Las reacciones adversas fueron generalmente manejadas mediante un ajuste de dosis.

Los acontecimientos adversos adicionales se observaron escasamente o muy escasamente durante ensayos clínicos en otras indicaciones o después de la comercialización del interferón alfa-2b. Estos incluyen: **Organismo en general:** edema facial; **Cardiovascular:** hipotensión; **Sistema nervioso central y periférico:** alteraciones de la consciencia, neuropatía, polineuropatía, crisis epiléptica; **Auditivos y laberínticos:** trastorno auditivo; **Transtornos endocrinos:** diabetes, diabetes agravada; **Gastrointestinal:** pancreatitis, aumento del apetito, sangrado gingival; **Sistema hepático y biliar:** hepatotoxicidad, incluyendo fatalidad; **Trastornos metabólicos y nutricionales:** hiperglicemia, hipertrigliceridemia; **Musculoesquelético:** rabdomiólisis, algunas veces grave, calambres en las piernas, dolor de espalda; **Psiquiátrico:** comportamiento agresivo, ideación suicida, intentos de suicidio, suicidio, psicosis, incluyendo alucinaciones; **Sistema respiratorio:** infiltrados pulmonares, neumonitis, neumonía; **Sistema urinario:** síndrome nefrótico, insuficiencia renal, fallo renal; **Vascular (alteraciones extracardíacas):** isquemia periférica.

Muy escasamente IntronA utilizado solo o en combinación con ribavirina se puede asociar con anemia aplásica.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis o exacerbación de la sarcoidosis.

Los acontecimientos adversos cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver 4.4). En raras ocasiones, se ha comunicado el desarrollo de una miocardiopatía pasajera reversible en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca. Muy escasamente también se ha comunicado isquemia cardíaca e infarto de miocardio.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluido IntronA se han observado raramente hemorragias retinianas, manchas algodonosas y obstrucción de una arteria o vena retinianas (ver 4.4).

Las anomalías clínicamente significativas de las determinaciones de laboratorio, aparecidas por lo común con dosis superiores a los 10 millones de UI al día, incluyen reducción de las cifras de granulocitos y leucocitos; disminución de los valores de hemoglobina y de la cifra de plaquetas; elevaciones de fosfatasa alcalina, LDH, creatinina y nitrógeno uréico séricos. Se han observado elevaciones anómalas de los niveles séricos de ALT/AST (SGPT/SGOT) en algunos pacientes sin hepatitis, y también en algunos otros con hepatitis B crónica coincidiendo con el aclaramiento de la DNAp vírica.

4.9 Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis que hayan derivado en manifestaciones clínicas agudas. Sin embargo, si se produjera, está indicado, como con cualquier otro producto farmacológicamente activo, el tratamiento sintomático, con control frecuente de los signos vitales y estrecha observación del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, citoquinas e inmunomoduladores, interferones, interferón alfa-2b, código ATC: L03A B05

IntronA es una formulación estéril y estable de interferón alfa-2b altamente purificado producido mediante técnicas de DNA recombinante. El interferón alfa-2b recombinante es una proteína hidrosoluble con un peso molecular de aproximadamente 19.300 daltons. Se obtiene a partir de una clona de *E. coli* que contiene un plásmido hibridado mediante ingeniería genética incluyendo un gen de interferón alfa-2b de leucocitos humanos.

La actividad de IntronA se expresa en términos de UI, 1 mg de proteína de interferón alfa-2b recombinante equivale a $2,6 \times 10^8$ UI. Las Unidades Internacionales se determinan por comparación de la actividad del interferón alfa-2b recombinante con la actividad de la preparación de referencia internacional de interferón leucocitario humano establecida por la Organización Mundial de la Salud.

Los interferones son una familia de pequeñas moléculas proteicas con unos pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. Son producidos y segregados por las células en respuesta a infecciones víricas o a diferentes inductores de origen sintético y biológico. Se han identificado tres clases principales de interferones: alfa, beta y gamma. Estas tres clases principales no son dentro de sí homogéneas, sino que pueden contener diversas especies moleculares de interferón. Se han identificado más de 14 interferones alfa humanos genéticamente distintos. IntronA se ha clasificado como interferón alfa-2b recombinante.

Los interferones ejercen sus actividades celulares mediante su unión a receptores de membrana específicos en la superficie celular. Los receptores de los interferones humanos, aislados a partir de células linfoblastoides humanas (células de Daudi), muestran ser proteínas altamente asimétricas. Presentan selectividad por los interferones humanos pero no por los murinos, lo que sugiere una especificidad de especie. Los estudios con otros interferones han demostrado dicha especificidad de especie. Sin embargo, ciertas especies del mono, por ejemplo, el mono rhesus, son susceptibles a la estimulación farmacodinámica por la exposición a los interferones tipo 1 humanos.

Los resultados de diversos estudios sugieren que, una vez que se ha unido a la membrana celular, el interferón inicia una compleja secuencia de eventos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se considera que este proceso es responsable, al menos en parte, de las distintas respuestas celulares al interferón, incluida la inhibición de la replicación vírica en las células infectadas por virus, la supresión de la proliferación celular y el desarrollo de actividades inmunomoduladoras tales como la estimulación de la actividad fagocitaria de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos frente a las células diana. Algunas de, o todas, estas actividades pueden contribuir a los efectos terapéuticos del interferón.

El interferón alfa-2b recombinante ha mostrado efectos antiproliferativos en estudios que han empleado sistemas de cultivo de células animales y humanas, así como en heteroinjertos de tumores humanos en el animal. Se ha demostrado una importante actividad inmunomoduladora *in vitro*.

El interferón alfa-2b recombinante también inhibe la replicación vírica *in vitro* e *in vivo*. Aunque se desconoce cuál es el mecanismo exacto de la acción antivírica del interferón alfa-2b recombinante, parece que el producto altera el metabolismo de la célula huésped. Esta acción inhibe la replicación vírica o, si ésta tiene lugar, la progenie de viriones es incapaz de abandonar la célula.

Hepatitis B crónica:

La experiencia clínica actual en pacientes que permanecen en tratamiento con interferón alfa-2b durante 4 a 6 meses, indica que el tratamiento puede producir aclaramiento del ADN-VHB sérico. Se ha observado una mejoría en la histología hepática. En pacientes adultos con pérdida del HBeAg y ADN-VHB, se ha observado una reducción significativa en morbilidad y mortalidad.

Se ha administrado interferón alfa-2b a niños con hepatitis B crónica activa (6 MUI/m² tres veces a la semana durante 6 meses). Debido a un defecto metodológico, la eficacia no pudo demostrarse. Además, los niños tratados con interferón alfa-2b experimentaron una tasa de crecimiento reducida y se observaron algunos casos de depresión.

Hepatitis C crónica:

Se ha estudiado IntronA solo o en combinación con ribavirina en 4 ensayos clínicos de Fase III aleatorizados en 2.552 pacientes no tratados con interferón con hepatitis C crónica. Los ensayos compararon la eficacia de IntronA utilizado solo o en combinación con ribavirina. La eficacia se definió como respuesta virológica mantenida, 6 meses después del final del tratamiento. Los pacientes elegibles para estos ensayos tenían hepatitis C crónica confirmada por un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) frente al ARN-VHC positivo (> 100 copias/ml), una biopsia hepática coherente con un diagnóstico histológico de hepatitis crónica con ninguna otra causa para la hepatitis crónica y ALT sérica anormal.

IntronA se administró a una dosis de 3 MUI tres veces a la semana como monoterapia o en combinación con ribavirina. La mayoría de los pacientes en estos ensayos clínicos fueron tratados durante un año. Todos los pacientes fueron monitorizados durante un periodo adicional de 6 meses después de finalizar el tratamiento para determinación de la respuesta virológica mantenida. Las tasas de respuesta virológica mantenida para los grupos de tratamiento tratados durante un año con IntronA solo o en combinación con ribavirina (de dos estudios) se muestran en la Tabla 2.

La co-administración de IntronA con ribavirina como mínimo duplicó la eficacia de IntronA para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes no tratados. El genotipo del VHC y la carga vírica inicial son factores pronóstico que se sabe que afectan a las tasas de respuesta. La tasa de respuesta incrementada para la combinación de Intron A + ribavirina, comparada con IntronA solo, se mantiene a través de todos los subgrupos. El beneficio relativo de la terapia de combinación con IntronA + ribavirina es particularmente significativo en el subgrupo de pacientes más difícil de tratar (genotipo 1 y alta carga viral) (Tabla 2).

Las tasas de respuesta en estos ensayos se incrementaron con el cumplimiento. Independientemente del genotipo, los pacientes tratados con IntronA en combinación con ribavirina que recibieron ≥ 80 % de su tratamiento presentaron una mayor respuesta mantenida a los 6 meses después de 1 año de tratamiento, con respecto a aquellos que recibieron < 80 % del tratamiento (56 % frente a 32 % en ensayo C/I98-580).

Tabla 2 Tasas de respuesta virológica mantenida con IntronA + ribavirina (un año de tratamiento) por genotipo y carga viral			
Genotipo del VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Todos los Genotipos	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 millones de copias/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 millones de copias/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MUI tres veces a la semana)

I/R IntronA (3 MUI tres veces a la semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día)

Pacientes con recidiva: Un total de 345 pacientes con recidiva al interferón alfa fueron tratados en dos ensayos clínicos con IntronA en monoterapia o en combinación con ribavirina. En estos pacientes, la adición de ribavirina a IntronA incrementó en 10 veces la eficacia de IntronA utilizado solo en el tratamiento de la hepatitis C crónica (48,6 % frente a 4,7 %). Este incremento en eficacia incluía pérdida del VHC sérico (< 100 copias/ml por PCR), mejoría en inflamación hepática y normalización de la ALT, y se mantuvo cuando se midió a los 6 meses después de finalizar el tratamiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética de IntronA en voluntarios sanos tras la administración de dosis únicas de 5 millones de UI/m² y 10 millones de UI administradas por vía subcutánea, 5 millones de UI/m² administradas por vía intramuscular y en perfusión intravenosa de 30 minutos. Las concentraciones séricas medias de interferón tras las inyecciones subcutánea e intramuscular fueron comparables. La C_{max} se produjo de tres a 12 horas después de la dosis más baja y de seis a ocho horas después en el caso de la dosis más alta. Las semividas de eliminación de las inyecciones de interferón fueron de aproximadamente dos a tres horas y seis a siete horas, respectivamente. Los niveles séricos se encontraron por debajo del límite de detección a las 16 y 24 horas, respectivamente, de la inyección. Tanto la administración subcutánea como la intramuscular resultaron en unas biodisponibilidades superiores al 100 %.

Tras la administración intravenosa, los niveles séricos de interferón alcanzaron su pico (135 a 273 UI/ml) al término de la perfusión, declinando después de forma ligeramente más rápida que tras las administraciones subcutánea o intramuscular del medicamento y haciéndose no detectables a las cuatro horas de la perfusión. La semivida de eliminación fue de aproximadamente dos horas.

En las tres vías de administración, los niveles urinarios de interferón se encontraron por debajo del límite de detección.

En ensayos clínicos monitorizados por Schering-Plough, en muestras séricas de pacientes tratados con IntronA se han llevado a cabo estudios de determinación de factores neutralizantes del interferón. Los factores neutralizantes del interferón son anticuerpos que neutralizan la actividad antivírica del interferón. La incidencia clínica de desarrollo de factores neutralizantes en pacientes tumorales tratados

sistémicamente fue del 2,9 %, y del 6,2 % en pacientes con hepatitis crónica. Los títulos detectados fueron bajos en casi todos los casos y, por lo común, no cursaron con pérdida de la respuesta o con cualquier otro fenómeno autoinmune. En los pacientes con hepatitis no se observó aparentemente una pérdida de la respuesta que se asociara a los bajos títulos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aunque se admite generalmente que los interferones son específicos de especie, se han llevado a cabo estudios de toxicidad en animales. Las inyecciones de interferón alfa-2b recombinante humano durante períodos de hasta tres meses no han mostrado evidencia de toxicidad en ratones, ratas y conejos. La dosificación diaria de monos cynomolgus con 20×10^6 UI/kg/día durante 3 meses no causó toxicidad notable. La toxicidad se demostró en monos a los que se les administró 100×10^6 UI/kg/día durante 3 meses.

En estudios sobre el empleo del interferón en primates se han observado trastornos del ciclo menstrual (ver 4.4).

Los resultados de los estudios de reproducción en el animal indican que el interferón alfa-2b recombinante no ha sido teratogénico en la rata o conejo, ni ha afectado de manera adversa la preñez, el desarrollo fetal o la capacidad reproductora de las crías de las ratas tratadas. Interferón alfa-2b ha demostrado tener efectos abortivos en *Macaca mulatta* (mono rhesus) a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m². El aborto se observó en todos los grupos de dosis (7,5 millones, 15 millones y 30 millones de UI/kg) y fue estadísticamente significativo frente al control en los grupos de dosis media y alta (correspondiendo a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m²). Se sabe que dosis altas de otras formas de interferones alfa y beta producen efectos anovulatorios y abortivos relacionados con la dosis en el mono rhesus.

Los estudios de mutagenia con interferón alfa-2b no revelaron acontecimientos adversos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glicina, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico y solución de albúmina humana.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en 6.6.

6.3 Periodo de validez

3 años

Tras reconstitución: En su uso, se ha demostrado su estabilidad química y física durante 24 horas a 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si, en su uso, no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación quedarán bajo la responsabilidad del usuario y normalmente no deberán superar las 24 horas entre 2°C – 8°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 2°C – 8°C (en nevera). No congelar. Para su transporte y/o para facilitar su uso ambulatorio, el producto no reconstituido puede mantenerse a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta cuatro semanas antes de su utilización. Si el producto no se reconstituye en el periodo de cuatro semanas, no puede refrigerarse otra vez para un nuevo periodo de conservación, por lo que deberá desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

10 millones de UI: vial de 2 ml, vidrio flint de tipo I:

- 1 vial de polvo para solución inyectable, 1 ampolla de agua para preparaciones inyectables, 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora
- 6 viales de polvo para solución inyectable, 6 ampollas de agua para preparaciones inyectables
- 10 viales de polvo para solución inyectable, 10 ampollas de agua para preparaciones inyectables, 10 jeringas para inyección, 20 agujas de inyección y 10 toallitas limpiadoras

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Reconstitución de IntronA, polvo para solución inyectable, para su administración parenteral: IntronA se presenta en forma de polvo, en viales monodosis con 10 millones de UI. Los viales deben reconstituirse con 1 ml de agua para preparaciones inyectables. Las soluciones reconstituidas son isotónicas para su administración parenteral.

Con una jeringa para inyección y aguja de inyección estériles, introducir 1 ml de agua para preparaciones inyectables en el vial de IntronA. Agitar suavemente para facilitar la completa disolución del polvo. A continuación, retirar la dosis apropiada con una jeringa para inyección estéril e inyectar.

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, antes de su administración, la solución reconstituida deberá examinarse visualmente en cuanto a partículas y cambio de color.

Preparación de IntronA para su perfusión intravenosa: La perfusión deberá prepararse inmediatamente antes de su empleo. El polvo liofilizado de IntronA debe reconstituirse mediante la adición al vial de 1 ml de agua para preparaciones inyectables. A continuación, extraer del (de los) vial(es) la cantidad previamente calculada de interferón que equivalga a la dosis adecuada, añadirla a 100 ml de solución de cloruro sódico al 0,9 % y administrar a lo largo de 20 minutos. La concentración final de interferón en la solución de cloruro sódico no deberá ser menor de 1×10^5 UI/ml.

CON INTRONA NO PUEDE PERFUNDIRSE CONCOMITANTEMENTE NINGÚN OTRO MEDICAMENTO.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/127/006

EU/1/99/127/007

EU/1/99/127/008

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

9 de marzo de 2000

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

IntronA 18 millones de UI polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de IntronA, polvo para solución inyectable contiene 18 millones de UI de interferón alfa-2b recombinante y proporciona 18 millones de UI por ml cuando se reconstituye como se recomienda.

Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hepatitis B Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis B crónica asociada con evidencia de replicación viral de la hepatitis B (presencia de ADN-VHB y HBeAg), ALT elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica probada histológicamente que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean ARN-VHC o anti-VHC séricos positivos.

El mejor modo de usar IntronA en esta indicación es en combinación con ribavirina.

Tricoleucemia: Tratamiento de pacientes con tricoleucemia.

Leucemia Mieloide Crónica:

Monoterapia: Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica cromosoma Filadelfia o translocación bcr/abl positiva.

La experiencia clínica indica que se puede conseguir una respuesta hematológica y citogenética mayor/menor en la mayoría de los pacientes tratados. Una respuesta citogenética mayor se define por < 34 % de células leucémicas Ph⁺ en la médula ósea, mientras que una respuesta menor es ≥ 34 %, pero < 90 % de células Ph⁺ en la médula.

Tratamiento de combinación: La combinación de interferón alfa-2b y citarabina (Ara-C) administrada durante los primeros 12 meses del tratamiento ha demostrado un incremento significativo en la tasa de las respuestas citogenéticas mayores y prolongar significativamente la supervivencia global a los tres años en comparación a la monoterapia de interferón alfa-2b.

Mieloma Múltiple: Como tratamiento de mantenimiento en pacientes que han alcanzado una remisión objetiva (reducción de más del 50 % de la proteína monoclonal) después de la quimioterapia de inducción inicial.

La experiencia clínica actual indica que el tratamiento de mantenimiento con interferón alfa-2b prolonga la fase plateau; sin embargo, no se han demostrado concluyentemente los efectos sobre la supervivencia global.

Linfoma Folicular: Tratamiento del linfoma folicular de alta carga tumoral concomitantemente con la poliquimioterapia de inducción apropiada, como los regímenes de tipo CHOP. La alta carga tumoral se define por tener al menos una de las siguientes características: masa tumoral voluminosa (> 7 cm), afectación de tres o más ganglios linfáticos (cada uno > 3 cm), síntomas sistémicos (pérdida de peso > 10 %, fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$ durante más de 8 días, o sudores nocturnos), esplenomegalia más allá del ombligo, obstrucción de órganos principales o síndrome de compresión, compromiso orbital o epidural, efusión grave o leucemia.

Tumor Carcinoide: Tratamiento de tumores carcinoideos con afectación linfática o metástasis hepática y con “síndrome carcinoide”.

Melanoma Maligno: Como tratamiento adyuvante en pacientes que están libres de la enfermedad después de la cirugía pero que tienen alto riesgo de recidiva sistémica, por ejemplo, pacientes con afectación de los ganglios linfáticos primaria o recurrente (clínica o patológica).

4.2 Posología y forma de administración

IntronA puede administrarse empleando jeringas para inyección desechables de cristal o plástico.

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la enfermedad.

Si, durante el curso del tratamiento con IntronA en cualquiera de sus indicaciones, se desarrollaran reacciones adversas, modificar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento hasta que aquéllas desaparezcan. Si, tras el adecuado ajuste de dosis, se produjera una intolerancia persistente o recurrente, o la enfermedad progresara, suspender el tratamiento con IntronA. A criterio del médico, el paciente podrá auto-administrarse la dosis en los regímenes con dosis de mantenimiento administradas por vía subcutánea.

Hepatitis B Crónica: La dosis recomendada está en el intervalo de 5 a 10 millones de UI administrados subcutáneamente tres veces a la semana (días alternos) durante un período de 4 a 6 meses.

La dosis administrada se deberá reducir un 50 % en el caso de ocurrir trastornos hematológicos (leucocitos $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocitos $< 1.000/\text{mm}^3$, trombocitos $< 100.000/\text{mm}^3$). El tratamiento deberá interrumpirse en el caso de leucopenia severa ($< 1.200/\text{mm}^3$), neutropenia severa ($< 750/\text{mm}^3$) o trombocitopenia severa ($< 70.000/\text{mm}^3$).

En todos los pacientes, si no se observa mejoría en el ADN-VHB sérico después de 3 a 4 meses de tratamiento (a la dosis tolerada máxima), suspender el tratamiento con IntronA.

Hepatitis C Crónica: IntronA se administra por vía subcutánea a la dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (días alternos), se administre como monoterapia o en combinación con ribavirina (véanse en la Ficha Técnica de la ribavirina la dosis de las cápsulas de ribavirina y las normas de modificación de la dosis para el tratamiento de combinación).

Pacientes con recidiva:

IntronA se administra en combinación con ribavirina.

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 6 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA en combinación con ribavirina durante 6 meses.

Pacientes no tratados:

La eficacia de IntronA se aumenta cuando se administra en combinación con ribavirina. IntronA se deberá administrar solo únicamente en caso de intolerancia o contraindicación a ribavirina.

IntronA en combinación con ribavirina:

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 12 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA en combinación con ribavirina durante al menos 6 meses.

El tratamiento deberá continuarse durante otro período de 6 meses (por ejemplo, un total de 12 meses) en pacientes que presentan ARN-VHC negativo a los 6 meses y con genotipo viral 1 (como se determinó en una muestra pretratamiento) y alta carga viral pretratamiento.

Otros factores de pronóstico negativo (edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente) deberán tenerse en cuenta en orden a extender el tratamiento a 12 meses.

Durante los ensayos clínicos, los pacientes que no mostraban una respuesta virológica tras 6 meses de tratamiento (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección) no llegaron a tener unas respuestas virológicas mantenidas (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección seis meses después de la retirada del tratamiento).

IntronA solo:

Todavía no está completamente establecida la duración óptima del tratamiento con IntronA solo, pero se aconseja un tratamiento de entre 12 y 18 meses.

Se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA solo durante por lo menos 3 a 4 meses, llegado a este punto deberá determinarse el estado ARN-VHC. El tratamiento deberá continuarse en pacientes que manifiesten ARN-VHC negativo.

Tricoleucemia: La dosis recomendada es de 2 millones de UI/m² administrada por vía subcutánea tres veces por semana (días alternos), tanto en pacientes esplenectomizados como no esplenectomizados. En la mayoría de los pacientes con Tricoleucemia, la normalización de una o más de las variables hematológicas comienza en el plazo de uno a dos meses de tratamiento con IntronA. La mejoría de las tres variables hematológicas (recuento de granulocitos, recuento de plaquetas y cifra de hemoglobina) puede requerir seis o más meses. Este régimen debe mantenerse, salvo que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste una intolerancia severa.

Leucemia Mieloide Crónica: La dosis recomendada de IntronA es de 4 a 5 millones de UI/m² administrada una vez al día por vía subcutánea. Algunos pacientes han demostrado beneficiarse de IntronA 5 millones de UI/m² administrado una vez al día por vía subcutánea en asociación con 20 mg/m² de citarabina (Ara-C) administrados por vía subcutánea una vez al día durante 10 días por mes (hasta una dosis diaria máxima de 40 mg). Cuando el recuento de leucocitos esté controlado, administrar la dosis máxima tolerada de IntronA (de 4 a 10 millones de UI/m² al día) para mantener la remisión hematológica.

El tratamiento con IntronA deberá suspenderse si después de 8 a 12 semanas de tratamiento no se ha obtenido al menos una remisión hematológica parcial o una citorreducción clínicamente significativa.

Mieloma Múltiple: Tratamiento de mantenimiento: En los pacientes que tras la quimioterapia de inducción inicial se encuentran en la fase plateau (reducción de más del 50 % de la proteína monoclonal), puede administrarse interferón alfa-2b en monoterapia, por vía subcutánea, a la dosis de 3 millones de UI/m² tres veces por semana (días alternos).

Linfoma Folicular: Adicionalmente a la quimioterapia, puede administrarse interferón alfa-2b por vía subcutánea, a la dosis de 5 millones de UI tres veces por semana (días alternos) durante 18 meses. Se recomiendan los regímenes de tipo CHOP, pero sólo se tiene experiencia clínica con CHVP (combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido y prednisolona).

Tumor Carcinoide: La dosis habitual es de 5 millones de UI (3 a 9 millones de UI) administrada por vía subcutánea tres veces por semana (días alternos). Los pacientes con enfermedad avanzada pueden precisar una dosis diaria de 5 millones de UI. El tratamiento se suspenderá temporalmente durante la

cirugía y tras ella. El tratamiento podrá proseguirse mientras dure la respuesta del paciente al tratamiento con interferón alfa-2b.

Melanoma Maligno: Como tratamiento de inducción, interferón alfa-2b se administra por vía intravenosa a la dosis de 20 millones de UI/m² una vez al día cinco días por semana durante cuatro semanas; la dosis calculada de interferón alfa-2b se añade a una solución de cloruro sódico al 0,9 % y se administra en perfusión de 20 minutos (ver 6.6). Como tratamiento de mantenimiento, la dosis recomendada es de 10 millones de UI/m² por vía subcutánea, tres veces por semana (días alternos), durante 48 semanas.

Si, durante el tratamiento con interferón alfa-2b, se desarrollaran reacciones adversas severas, en especial si la cifra de granulocitos desciende a $< 500/\text{mm}^3$ o los valores de ALT/AST se elevan a > 5 veces el límite superior de la normalidad, suspender temporalmente el tratamiento hasta que desaparezca la reacción adversa en cuestión. El tratamiento con interferón alfa-2b se reiniciará al 50 % de la dosis previa. Si la intolerancia persistiera tras el ajuste de la dosis o la cifra de granulocitos disminuyera a $< 250/\text{mm}^3$ o los valores de ALT/AST se elevaran a > 10 veces el límite superior de la normalidad, suspender el tratamiento con interferón alfa-2b.

Aunque se desconoce la dosis óptima (mínima) para un beneficio clínico completo, los pacientes deben ser tratados a la dosis recomendada, con la reducción de dosis por toxicidad como se ha descrito.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Enfermedad cardíaca severa preexistente, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio reciente, alteraciones arrítmicas severas
- Disfunción renal o hepática severas, incluida la debida a metástasis
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC) (ver 4.4)
- Condición psiquiátrica severa preexistente o una historia de alteración psiquiátrica severa
- Hepatitis crónica con cirrosis hepática descompensada
- Hepatitis crónica en pacientes que están siendo tratados, o lo han sido recientemente, con inmunosupresores, excluyendo el tratamiento previo con corticosteroides
- Hepatitis autoinmune; o historia de enfermedad autoinmune; pacientes que han recibido un trasplante y que se encuentran inmunosuprimidos
- Enfermedad tiroidea preexistente, salvo que pueda controlarse con tratamiento convencional

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si el interferón alfa-2b se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véase también el etiquetado de la ribavirina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para todos los pacientes:

Durante el tratamiento con IntronA se han observado en raras ocasiones reacciones agudas de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia) al interferón alfa-2b. En caso de que se produjera una reacción de este tipo, suspender el medicamento e instituir el tratamiento médico adecuado. Los rashes pasajeros no precisan la interrupción del tratamiento.

Las experiencias adversas de grado moderado a severo pueden precisar la modificación del régimen de dosis administrado al paciente o, en algunos casos, la terminación del tratamiento con IntronA. Todo paciente que durante el tratamiento con IntronA desarrolle una anomalía de las pruebas de función hepática deberá ser controlado estrechamente, con suspensión del tratamiento si progresaran los signos y síntomas.

Durante el tratamiento con IntronA, o hasta transcurridos dos días de él, puede presentarse hipotensión, que puede precisar la institución de tratamiento de soporte.

Dado que en algunos pacientes se ha observado el desarrollo de hipotensión por depleción de fluidos, en los pacientes tratados con IntronA deberá mantenerse una hidratación adecuada. Puede precisarse fluidoterapia.

Aunque, en caso de fiebre, ésta puede asociarse con el síndrome pseudogripal que se ha comunicado con frecuencia durante el tratamiento con interferón, si ésta fuera persistente deberán descartarse otras causas.

Para el alivio de los síntomas de fiebre y cefalea que pueden aparecer durante el tratamiento con IntronA se ha utilizado con éxito el paracetamol. La dosis recomendada de paracetamol es de 500 mg a 1 g, 30 minutos antes de la administración de IntronA. La dosis máxima de paracetamol a administrar es de 1 g cuatro veces al día.

IntronA debe emplearse con precaución en pacientes con procesos médicos debilitantes, tales como historia de enfermedad pulmonar (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o diabetes mellitus con tendencia a la cetoacidosis. También deberá tenerse precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación (por ejemplo, tromboflebitis, embolia pulmonar) o mielosupresión severa.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con IntronA, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han comunicado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver 4.5). Todo paciente que desarrolle fiebre, tos, disnea u otros síntomas respiratorios deberá ser sometido a estudio radiológico de tórax. Si la placa de tórax muestra infiltrados pulmonares o existe evidencia de afectación de la función pulmonar, el paciente debe ser estrechamente controlado y, si se precisa, suspender el tratamiento con el interferón alfa. Aunque este cuadro se ha comunicado con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón alfa, también se ha comunicado en pacientes con enfermedades oncológicas tratadas con interferón alfa. La pronta suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides han mostrado conllevar la resolución de los acontecimientos adversos pulmonares.

Los acontecimientos adversos oculares (ver 4.8) aunque parecen ocurrir tras el empleo del medicamento durante varios meses, también se han comunicado tras períodos más breves de tratamiento. Se recomienda que todo paciente que, durante el tratamiento con IntronA, aqueje alteraciones de la agudeza visual o de los campos visuales o que comunique cualquier otro síntoma oftalmológico, sea sometido a exploración oftalmológica. En los pacientes con diabetes mellitus o con hipertensión, antes del tratamiento con interferón se recomienda la práctica de una exploración oftalmológica basal para diferenciar los eventos retinianos de los cuadros hallados en las retinopatías diabética o hipertensiva.

Se han observado en algunos pacientes durante el tratamiento con IntronA efectos severos sobre el SNC, en especial depresión, ideación suicida e intento de suicidio. Se han observado con alfa interferones otros efectos sobre el SNC que incluyen comportamiento agresivo, confusión y alteraciones del estado mental. Si los pacientes presentan problemas psiquiátricos o del SNC, incluyendo depresión clínica, se recomienda que el paciente sea monitorizado cuidadosamente debido a la gravedad potencial de estas reacciones adversas. Si los síntomas de efectos severos sobre el SNC persisten o empeoran, suspender el tratamiento con IntronA.

En algunos pacientes, por lo común de edad avanzada y tratados con dosis más elevadas, se ha evidenciado torpeza mental de grado más importante y coma. Aunque estos efectos adversos son generalmente reversibles, en algunos pacientes su resolución completa ha requerido hasta tres semanas. En muy raras ocasiones, con dosis elevadas de IntronA se han registrado convulsiones.

Los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales que requieran tratamiento con IntronA deberán ser observados cuidadosamente. En los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes y/o con enfermedad tumoral en estadio avanzado se recomienda la obtención de electrocardiogramas antes de y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente al tratamiento convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento con IntronA.

Se han observado hipertrigliceridemia y empeoramiento de la hipertrigliceridemia, algunas veces grave. Se recomienda, por tanto, controlar los niveles de lípidos.

Debido a la comunicación de casos de exacerbación de psoriasis preexistente y sarcoidosis debidos a interferón alfa, el uso de IntronA en pacientes con estas patologías sólo se recomienda si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Datos preliminares pueden indicar que el tratamiento con interferón alfa está asociado con un aumento de la tasa de rechazo del injerto (trasplantes de hígado y riñón).

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos durante el tratamiento con interferones alfa. Las manifestaciones clínicas de enfermedad autoinmune durante el tratamiento con interferón pueden tener lugar más frecuentemente en pacientes predisuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes.

Suspender el tratamiento con IntronA en pacientes con hepatitis crónica que desarrollen prolongación de los marcadores de coagulación, lo cual puede indicar descompensación hepática.

Hepatitis C Crónica:

Tratamiento de combinación con ribavirina: Véase también el etiquetado de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

Monoterapia: De manera infrecuente, pacientes tratados con IntronA por una hepatitis C crónica han desarrollado trastornos tiroideos, tanto del tipo de hipotiroidismo como de hipertiroidismo. En los ensayos clínicos donde se utilizó IntronA como terapia, el 2,8 % de los pacientes desarrolló trastornos tiroideos. Los mencionados trastornos se controlaron mediante tratamiento convencional de la disfunción tiroidea en cuestión. Se desconoce cuál es el mecanismo por el que IntronA puede alterar el estado del tiroides. Antes del comienzo del tratamiento con IntronA por una hepatitis C crónica, evaluar los niveles séricos de la hormona tiroestimulante (TSH). Toda anomalía tiroidea detectada en ese momento deberá ser tratada mediante tratamiento convencional. Puede iniciarse la administración de IntronA si, con el tratamiento oportuno, los niveles de TSH se mantienen dentro del rango normal. Determinar los niveles de TSH si, durante el curso del tratamiento con IntronA, un paciente desarrollara síntomas compatibles con una posible disfunción tiroidea. En caso de disfunción tiroidea, podrá continuarse el tratamiento con IntronA si los niveles de TSH pueden mantenerse dentro del rango normal con el tratamiento oportuno. La suspensión del tratamiento con IntronA no ha revertido la disfunción tiroidea surgida durante el tratamiento.

Quimioterapia concomitante: La administración de IntronA en combinación con otros agentes quimioterápicos (por ejemplo, Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido) puede resultar en un aumento del riesgo de toxicidad (en cuanto a severidad y duración), que puede ser amenazante para la vida o de desenlace fatal como consecuencia de los medicamentos administrados concomitantemente. Los eventos adversos potencialmente amenazantes para la vida o de desenlace fatal comunicados con mayor frecuencia son mucositis, diarrea, neutropenia, afectación renal y trastornos electrolíticos. Debido al riesgo de aumento de la toxicidad, es preciso el ajuste cuidadoso de las dosis de IntronA y de los agentes quimioterápicos administrados concomitantemente (ver 4.5).

Determinaciones de Laboratorio: Antes de, y periódicamente durante el tratamiento sistémico con IntronA, deberá llevarse a cabo en todos los pacientes la práctica de exámenes hematológicos y de bioquímica sanguínea estándar (recuento hemático completo con diferencial, recuento de plaquetas, electrolitos, enzimas hepáticas, proteínas séricas, bilirrubina y creatinina séricas).

Durante el tratamiento de la hepatitis B o C el ritmo recomendado de exámenes es en las semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16 y posteriormente, cada dos meses durante el tratamiento. Si, durante el tratamiento con IntronA, la ALT se eleva 2 o más veces sobre su valor basal, podrá proseguirse la administración de IntronA siempre que no se observen signos y síntomas de insuficiencia hepática. Durante la elevación de la ALT, deberán controlarse a intervalos de dos semanas las pruebas de función hepática: ALT, tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubina.

En los pacientes tratados por un melanoma maligno, deberá controlarse la función hepática y la cifra de leucocitos con diferencial de manera semanal durante la fase de inducción del tratamiento y mensualmente durante la fase de mantenimiento del tratamiento.

Efecto sobre la fertilidad: El interferón puede afectar la fertilidad (ver 4.6 y 5.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los fármacos narcóticos, hipnóticos o sedantes deberán administrarse con precaución en su empleo concomitante con IntronA.

No se han evaluado de manera plena las posibles interacciones entre IntronA y otros medicamentos. Deberá tenerse precaución en la administración de IntronA en combinación con otros agentes potencialmente mielosupresores.

Los interferones pueden afectar los procesos metabólicos oxidativos. Esto deberá tenerse en cuenta durante el tratamiento concomitante con medicamentos que se metabolizan por esta vía, como los derivados de la xantina, teofilina o aminofilina. Durante el tratamiento concomitante con xantinas deberán monitorizarse los niveles séricos de teofilina y ajustarse su dosis si fuera preciso.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con IntronA, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han comunicado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver 4.4).

La administración de IntronA en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido) puede conducir a incrementar el riesgo de toxicidad (severidad y duración) (ver 4.4).

(Véase también el etiquetado de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica).

4.6 Embarazo y lactancia

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véase también el etiquetado de la ribavirina.

En mujeres tratadas con interferón leucocitario humano se ha comunicado la disminución de las concentraciones séricas de estradiol y progesterona. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. IntronA deberá emplearse con precaución en el hombre fértil.

No hay datos clínicos disponibles en embarazadas expuestas con interferón alfa-2b.

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver 5.3). Se desconoce la importancia de estos datos para los humanos. IntronA solamente se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si los componentes de este medicamento se eliminan por la leche humana. Dada la posibilidad de reacciones adversas de IntronA en los lactantes, deberá decidirse si suspender la lactancia materna o suspender el medicamento, tras consideración de la importancia del tratamiento para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que pueden mostrar fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento con IntronA y por lo tanto se recomienda que eviten la conducción o el uso de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véanse en el etiquetado de la ribavirina las reacciones adversas asociadas a ribavirina.

En ensayos clínicos realizados en un amplio intervalo de indicaciones y con un gran intervalo de dosis, (desde 6 MUI/m²/semana en tricoleucemia hasta 100 MUI/m²/semana en melanoma) las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia fueron fiebre, fatiga, cefalea y mialgias. La fiebre y la fatiga desaparecieron a menudo dentro de las 72 horas de la interrupción o suspensión del tratamiento.

El perfil de seguridad que se muestra se determinó a partir de 4 ensayos clínicos en hepatitis C en los que se trataron a los pacientes con IntronA solo o en combinación con ribavirina durante un año. Todos los pacientes de estos ensayos recibieron 3 MUI de IntronA tres veces a la semana. En la Tabla 1 se presenta el porcentaje de pacientes $\geq 10\%$ que comunicaron reacciones adversas (relacionadas con el tratamiento) como intervalo para representar las incidencias comunicadas en grupos de tratamiento individuales de estos ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente durante un año. La gravedad fue generalmente de leve a moderada.

Tabla 1: Reacciones adversas comunicadas en ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente tratados durante un año ($\geq 10\%$ de pacientes)		
	IntronA (n = 806)	IntronA + ribavirina (n = 1.010)
Trastornos en el punto de inyección		
Inflamación en el punto de inyección	9-16 %	6-17 %
Reacción en el punto de inyección	5-8 %	3-36 %
Organismo en general		
Cefalea	51-64 %	48-64 %
Fatiga	42-70 %	43-68 %
Escalofríos	15-39 %	19-41 %
Fiebre	29-39 %	29-41 %
Síntomas pseudogripales	19-37 %	18-29 %
Astenia	9-30 %	9-30 %
Pérdida de peso	6-11 %	9-19 %
Aparato gastrointestinal		
Náuseas	18-31 %	25-44 %
Anorexia	14-19 %	19-26 %
Diarrea	12-22 %	13-18 %
Dolor abdominal	9-17 %	9-14 %
Vómitos	3-10 %	6-10 %
Aparato músculo-esquelético		
Mialgias	41-61 %	30-62 %
Artralgias	25-31 %	21-29 %
Dolor músculo-esquelético	15-20 %	11-20 %
Psiquiátricos		
Depresión	16-36 %	25-34 %
Irritabilidad	13-27 %	18-34 %
Insomnio	21-28 %	33-41 %
Ansiedad	8-12 %	8-16 %
Disminución de la concentración	8-14 %	9-21 %
Labilidad emocional	5-8 %	5-11 %
Piel y faneras		
Alopecia	22-31 %	26-32 %
Prurito	6-9 %	18-27 %
Sequedad cutánea	5-8 %	10-21 %
Rash	5-7 %	15-24 %
Aparato respiratorio		
Faringitis	3-7 %	7-13 %
Tos	3-7 %	8-11 %
Disnea	2-9 %	10-22 %
Otros		
Mareo	8-18 %	10-22 %
Infección vírica	0-7 %	3-10 %

Las reacciones adversas comunicadas entre un 5 y 10 % en el grupo de tratamiento que recibía IntronA y ribavirina fueron sequedad de boca, aumento de la sudoración, dolor de pecho, malestar general, dispepsia, estomatitis, agitación, nerviosismo, visión borrosa y leucopenia.

Las reacciones adversas comunicadas entre un 2 y 5 % en el grupo de tratamiento que recibía IntronA y ribavirina fueron dolor en el punto de inyección, enrojecimiento facial, alteración de la glándula

lagrimal, eritema, dolor en el cuadrante superior derecho, hipertensión, confusión, hipoestesia, disminución de la libido, parestesia, vértigo, hipertiroidismo, hipotiroidismo, estreñimiento, glositis, heces blandas, tinnitus, palpitación, taquicardia, hepatomegalia, hiperuricemia, trombocitopenia, somnolencia, amenorrea, menorragia, alteración menstrual, herpes simple, tos no productiva, epistaxis, congestión nasal, alteración respiratoria, rinitis, sinusitis, rash eritematoso, rash maculopapular, alteraciones en el gusto, migraña, conjuntivitis, dolor ocular y visión anormal.

Las reacciones adversas observadas en hepatitis C son las mismas que aquellas comunicadas cuando IntronA se administra en otras indicaciones, con un aumento en la incidencia que se puede prever, relacionado con la dosis. Por ejemplo, en un ensayo de tratamiento con IntronA adyuvante a dosis alta en pacientes con melanoma, las incidencias de fatiga, fiebre, mialgia, neutropenia/anemia, anorexia, náuseas y vómitos, diarrea, escalofríos, síntomas pseudogripales, depresión, alopecia, alteración del gusto y mareo fueron mayores que en los ensayos en hepatitis C. La severidad también se incrementó con tratamiento de dosis alta (Grados 3 y 4 de la OMS, en el 66 % y 14 % de los pacientes, respectivamente) en comparación con la gravedad de leve a moderada generalmente asociada con dosis bajas. Las reacciones adversas fueron generalmente manejadas mediante un ajuste de dosis.

Los acontecimientos adversos adicionales se observaron escasamente o muy escasamente durante ensayos clínicos en otras indicaciones o después de la comercialización del interferón alfa-2b. Estos incluyen: **Organismo en general:** edema facial; **Cardiovascular:** hipotensión; **Sistema nervioso central y periférico:** alteraciones de la consciencia, neuropatía, polineuropatía, crisis epiléptica; **Auditivos y laberínticos:** trastorno auditivo; **Transtornos endocrinos:** diabetes, diabetes agravada; **Gastrointestinal:** pancreatitis, aumento del apetito, sangrado gingival; **Sistema hepático y biliar:** hepatotoxicidad, incluyendo fatalidad; **Trastornos metabólicos y nutricionales:** hiperglicemia, hipertrigliceridemia; **Musculoesquelético:** rabdomiólisis, algunas veces grave, calambres en las piernas, dolor de espalda; **Psiquiátrico:** comportamiento agresivo, ideación suicida, intentos de suicidio, suicidio, psicosis, incluyendo alucinaciones; **Sistema respiratorio:** infiltrados pulmonares, neumonitis, neumonía; **Sistema urinario:** síndrome nefrótico, insuficiencia renal, fallo renal; **Vascular (alteraciones extracardíacas):** isquemia periférica.

Muy escasamente IntronA utilizado solo o en combinación con ribavirina se puede asociar con anemia aplásica.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis o exacerbación de la sarcoidosis.

Los acontecimientos adversos cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver 4.4). En raras ocasiones, se ha comunicado el desarrollo de una miocardiopatía pasajera reversible en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca. Muy escasamente también se ha comunicado isquemia cardíaca e infarto de miocardio.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluido IntronA se han observado raramente hemorragias retinianas, manchas algodonosas y obstrucción de una arteria o vena retinianas (ver 4.4).

Las anomalías clínicamente significativas de las determinaciones de laboratorio, aparecidas por lo común con dosis superiores a los 10 millones de UI al día, incluyen reducción de las cifras de granulocitos y leucocitos; disminución de los valores de hemoglobina y de la cifra de plaquetas; elevaciones de fosfatasa alcalina, LDH, creatinina y nitrógeno uréico séricos. Se han observado elevaciones anómalas de los niveles séricos de ALT/AST (SGPT/SGOT) en algunos pacientes sin hepatitis, y también en algunos otros con hepatitis B crónica coincidiendo con el aclaramiento de la DNAp vírica.

4.9 Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis que hayan derivado en manifestaciones clínicas agudas. Sin embargo, si se produjera, está indicado, como con cualquier otro producto farmacológicamente activo, el tratamiento sintomático, con control frecuente de los signos vitales y estrecha observación del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, citoquinas e inmunomoduladores, interferones, interferón alfa-2b, código ATC: L03A B05

IntronA es una formulación estéril y estable de interferón alfa-2b altamente purificado producido mediante técnicas de DNA recombinante. El interferón alfa-2b recombinante es una proteína hidrosoluble con un peso molecular de aproximadamente 19.300 daltons. Se obtiene a partir de una clona de *E. coli* que contiene un plásmido hibridado mediante ingeniería genética incluyendo un gen de interferón alfa-2b de leucocitos humanos.

La actividad de IntronA se expresa en términos de UI, 1 mg de proteína de interferón alfa-2b recombinante equivale a $2,6 \times 10^8$ UI. Las Unidades Internacionales se determinan por comparación de la actividad del interferón alfa-2b recombinante con la actividad de la preparación de referencia internacional de interferón leucocitario humano establecida por la Organización Mundial de la Salud.

Los interferones son una familia de pequeñas moléculas proteicas con unos pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. Son producidos y segregados por las células en respuesta a infecciones víricas o a diferentes inductores de origen sintético y biológico. Se han identificado tres clases principales de interferones: alfa, beta y gamma. Estas tres clases principales no son dentro de sí homogéneas, sino que pueden contener diversas especies moleculares de interferón. Se han identificado más de 14 interferones alfa humanos genéticamente distintos. IntronA se ha clasificado como interferón alfa-2b recombinante.

Los interferones ejercen sus actividades celulares mediante su unión a receptores de membrana específicos en la superficie celular. Los receptores de los interferones humanos, aislados a partir de células linfoblastoides humanas (células de Daudi), muestran ser proteínas altamente asimétricas. Presentan selectividad por los interferones humanos pero no por los murinos, lo que sugiere una especificidad de especie. Los estudios con otros interferones han demostrado dicha especificidad de especie. Sin embargo, ciertas especies del mono, por ejemplo, el mono rhesus, son susceptibles a la estimulación farmacodinámica por la exposición a los interferones tipo 1 humanos.

Los resultados de diversos estudios sugieren que, una vez que se ha unido a la membrana celular, el interferón inicia una compleja secuencia de eventos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se considera que este proceso es responsable, al menos en parte, de las distintas respuestas celulares al interferón, incluida la inhibición de la replicación vírica en las células infectadas por virus, la supresión de la proliferación celular y el desarrollo de actividades inmunomoduladoras tales como la estimulación de la actividad fagocitaria de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos frente a las células diana. Algunas de, o todas, estas actividades pueden contribuir a los efectos terapéuticos del interferón.

El interferón alfa-2b recombinante ha mostrado efectos antiproliferativos en estudios que han empleado sistemas de cultivo de células animales y humanas, así como en heteroinjertos de tumores humanos en el animal. Se ha demostrado una importante actividad inmunomoduladora *in vitro*.

El interferón alfa-2b recombinante también inhibe la replicación vírica *in vitro* e *in vivo*. Aunque se desconoce cuál es el mecanismo exacto de la acción antivírica del interferón alfa-2b recombinante, parece que el producto altera el metabolismo de la célula huésped. Esta acción inhibe la replicación vírica o, si ésta tiene lugar, la progenie de viriones es incapaz de abandonar la célula.

Hepatitis B crónica:

La experiencia clínica actual en pacientes que permanecen en tratamiento con interferón alfa-2b durante 4 a 6 meses, indica que el tratamiento puede producir aclaramiento del ADN-VHB sérico. Se ha observado una mejoría en la histología hepática. En pacientes adultos con pérdida del HBeAg y ADN-VHB, se ha observado una reducción significativa en morbilidad y mortalidad.

Se ha administrado interferón alfa-2b a niños con hepatitis B crónica activa (6 MUI/m² tres veces a la semana durante 6 meses). Debido a un defecto metodológico, la eficacia no pudo demostrarse. Además, los niños tratados con interferón alfa-2b experimentaron una tasa de crecimiento reducida y se observaron algunos casos de depresión.

Hepatitis C crónica:

Se ha estudiado IntronA solo o en combinación con ribavirina en 4 ensayos clínicos de Fase III aleatorizados en 2.552 pacientes no tratados con interferón con hepatitis C crónica. Los ensayos compararon la eficacia de IntronA utilizado solo o en combinación con ribavirina. La eficacia se definió como respuesta virológica mantenida, 6 meses después del final del tratamiento. Los pacientes elegibles para estos ensayos tenían hepatitis C crónica confirmada por un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) frente al ARN-VHC positivo (> 100 copias/ml), una biopsia hepática coherente con un diagnóstico histológico de hepatitis crónica con ninguna otra causa para la hepatitis crónica y ALT sérica anormal.

IntronA se administró a una dosis de 3 MUI tres veces a la semana como monoterapia o en combinación con ribavirina. La mayoría de los pacientes en estos ensayos clínicos fueron tratados durante un año. Todos los pacientes fueron monitorizados durante un periodo adicional de 6 meses después de finalizar el tratamiento para determinación de la respuesta virológica mantenida. Las tasas de respuesta virológica mantenida para los grupos de tratamiento tratados durante un año con IntronA solo o en combinación con ribavirina (de dos estudios) se muestran en la Tabla 2.

La co-administración de IntronA con ribavirina como mínimo duplicó la eficacia de IntronA para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes no tratados. El genotipo del VHC y la carga vírica inicial son factores pronóstico que se sabe que afectan a las tasas de respuesta. La tasa de respuesta incrementada para la combinación de Intron A + ribavirina, comparada con IntronA solo, se mantiene a través de todos los subgrupos. El beneficio relativo de la terapia de combinación con IntronA + ribavirina es particularmente significativo en el subgrupo de pacientes más difícil de tratar (genotipo 1 y alta carga viral) (Tabla 2).

Las tasas de respuesta en estos ensayos se incrementaron con el cumplimiento. Independientemente del genotipo, los pacientes tratados con IntronA en combinación con ribavirina que recibieron ≥ 80 % de su tratamiento presentaron una mayor respuesta mantenida a los 6 meses después de 1 año de tratamiento, con respecto a aquellos que recibieron < 80 % del tratamiento (56 % frente a 32 % en ensayo C/I98-580).

Tabla 2 Tasas de respuesta virológica mantenida con IntronA + ribavirina (un año de tratamiento) por genotipo y carga viral			
Genotipo del VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Todos los Genotipos	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 millones de copias/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 millones de copias/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MUI tres veces a la semana)

I/R IntronA (3 MUI tres veces a la semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día)

Pacientes con recidiva: Un total de 345 pacientes con recidiva al interferón alfa fueron tratados en dos ensayos clínicos con IntronA en monoterapia o en combinación con ribavirina. En estos pacientes, la adición de ribavirina a IntronA incrementó en 10 veces la eficacia de IntronA utilizado solo en el tratamiento de la hepatitis C crónica (48,6 % frente a 4,7 %). Este incremento en eficacia incluía pérdida del VHC sérico (< 100 copias/ml por PCR), mejoría en inflamación hepática y normalización de la ALT, y se mantuvo cuando se midió a los 6 meses después de finalizar el tratamiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética de IntronA en voluntarios sanos tras la administración de dosis únicas de 5 millones de UI/m² y 10 millones de UI administradas por vía subcutánea, 5 millones de UI/m² administradas por vía intramuscular y en perfusión intravenosa de 30 minutos. Las concentraciones séricas medias de interferón tras las inyecciones subcutánea e intramuscular fueron comparables. La C_{max} se produjo de tres a 12 horas después de la dosis más baja y de seis a ocho horas después en el caso de la dosis más alta. Las semividas de eliminación de las inyecciones de interferón fueron de aproximadamente dos a tres horas y seis a siete horas, respectivamente. Los niveles séricos se encontraron por debajo del límite de detección a las 16 y 24 horas, respectivamente, de la inyección. Tanto la administración subcutánea como la intramuscular resultaron en unas biodisponibilidades superiores al 100 %.

Tras la administración intravenosa, los niveles séricos de interferón alcanzaron su pico (135 a 273 UI/ml) al término de la perfusión, declinando después de forma ligeramente más rápida que tras las administraciones subcutánea o intramuscular del medicamento y haciéndose no detectables a las cuatro horas de la perfusión. La semivida de eliminación fue de aproximadamente dos horas.

En las tres vías de administración, los niveles urinarios de interferón se encontraron por debajo del límite de detección.

En ensayos clínicos monitorizados por Schering-Plough, en muestras séricas de pacientes tratados con IntronA se han llevado a cabo estudios de determinación de factores neutralizantes del interferón. Los factores neutralizantes del interferón son anticuerpos que neutralizan la actividad antivírica del interferón. La incidencia clínica de desarrollo de factores neutralizantes en pacientes tumorales tratados

sistémicamente fue del 2,9 %, y del 6,2 % en pacientes con hepatitis crónica. Los títulos detectados fueron bajos en casi todos los casos y, por lo común, no cursaron con pérdida de la respuesta o con cualquier otro fenómeno autoinmune. En los pacientes con hepatitis no se observó aparentemente una pérdida de la respuesta que se asociara a los bajos títulos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aunque se admite generalmente que los interferones son específicos de especie, se han llevado a cabo estudios de toxicidad en animales. Las inyecciones de interferón alfa-2b recombinante humano durante períodos de hasta tres meses no han mostrado evidencia de toxicidad en ratones, ratas y conejos. La dosificación diaria de monos cynomolgus con 20×10^6 UI/kg/día durante 3 meses no causó toxicidad notable. La toxicidad se demostró en monos a los que se les administró 100×10^6 UI/kg/día durante 3 meses.

En estudios sobre el empleo del interferón en primates se han observado trastornos del ciclo menstrual (ver 4.4).

Los resultados de los estudios de reproducción en el animal indican que el interferón alfa-2b recombinante no ha sido teratogénico en la rata o conejo, ni ha afectado de manera adversa la preñez, el desarrollo fetal o la capacidad reproductora de las crías de las ratas tratadas. Interferón alfa-2b ha demostrado tener efectos abortivos en *Macaca mulatta* (mono rhesus) a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m². El aborto se observó en todos los grupos de dosis (7,5 millones, 15 millones y 30 millones de UI/kg) y fue estadísticamente significativo frente al control en los grupos de dosis media y alta (correspondiendo a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m²). Se sabe que dosis altas de otras formas de interferones alfa y beta producen efectos anovulatorios y abortivos relacionados con la dosis en el mono rhesus.

Los estudios de mutagenia con interferón alfa-2b no revelaron acontecimientos adversos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glicina, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico y solución de albúmina humana.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en 6.6.

6.3 Periodo de validez

3 años

Tras reconstitución: En su uso, se ha demostrado su estabilidad química y física durante 24 horas a 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si, en su uso, no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación quedarán bajo la responsabilidad del usuario y normalmente no deberán superar las 24 horas entre 2°C – 8°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 2°C – 8°C (en nevera). No congelar. Para su transporte y/o para facilitar su uso ambulatorio, el producto no reconstituido puede mantenerse a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta cuatro semanas antes de su utilización. Si el producto no se reconstituye en el periodo de cuatro semanas, no puede refrigerarse otra vez para un nuevo periodo de conservación, por lo que deberá desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

18 millones de UI: vial de 2 ml, vidrio flint de tipo I:

- 1 vial de polvo para solución inyectable, 1 ampolla de agua para preparaciones inyectables, 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Reconstitución de IntronA, polvo para solución inyectable, para su administración parenteral: IntronA se presenta en forma de polvo, en viales monodosis con 18 millones de UI. Los viales deben reconstituirse con 1 ml de agua para preparaciones inyectables. Las soluciones reconstituidas son isotónicas para su administración parenteral.

Con una jeringa para inyección y aguja de inyección estériles, introducir 1 ml de agua para preparaciones inyectables en el vial de IntronA. Agitar suavemente para facilitar la completa disolución del polvo. A continuación, retirar la dosis apropiada con una jeringa para inyección estéril e inyectar.

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, antes de su administración, la solución reconstituida deberá examinarse visualmente en cuanto a partículas y cambio de color.

Preparación de IntronA para su perfusión intravenosa: La perfusión deberá prepararse inmediatamente antes de su empleo. El polvo liofilizado de IntronA debe reconstituirse mediante la adición al vial de 1 ml de agua para preparaciones inyectables. A continuación, extraer del (de los) vial(es) la cantidad previamente calculada de interferón que equivalga a la dosis adecuada, añadirla a 100 ml de solución de cloruro sódico al 0,9 % y administrar a lo largo de 20 minutos. La concentración final de interferón en la solución de cloruro sódico no deberá ser menor de 1×10^5 UI/ml.

CON INTRONA NO PUEDE PERFUNDIRSE CONCOMITANTEMENTE NINGÚN OTRO MEDICAMENTO.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/127/009

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

9 de marzo de 2000

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

IntronA 30 millones de UI polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de IntronA, polvo para solución inyectable contiene 30 millones de UI de interferón alfa-2b recombinante y proporciona 30 millones de UI por ml cuando se reconstituye como se recomienda.

Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hepatitis B Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis B crónica asociada con evidencia de replicación viral de la hepatitis B (presencia de ADN-VHB y HBeAg), ALT elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica probada histológicamente que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean ARN-VHC o anti-VHC séricos positivos.

El mejor modo de usar IntronA en esta indicación es en combinación con ribavirina.

Tricoleucemia: Tratamiento de pacientes con tricoleucemia.

Leucemia Mieloide Crónica:

Monoterapia: Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica cromosoma Filadelfia o translocación bcr/abl positiva.

La experiencia clínica indica que se puede conseguir una respuesta hematológica y citogenética mayor/menor en la mayoría de los pacientes tratados. Una respuesta citogenética mayor se define por < 34 % de células leucémicas Ph⁺ en la médula ósea, mientras que una respuesta menor es ≥ 34 %, pero < 90 % de células Ph⁺ en la médula.

Tratamiento de combinación: La combinación de interferón alfa-2b y citarabina (Ara-C) administrada durante los primeros 12 meses del tratamiento ha demostrado un incremento significativo en la tasa de las respuestas citogenéticas mayores y prolongar significativamente la supervivencia global a los tres años en comparación a la monoterapia de interferón alfa-2b.

Mieloma Múltiple: Como tratamiento de mantenimiento en pacientes que han alcanzado una remisión objetiva (reducción de más del 50 % de la proteína monoclonal) después de la quimioterapia de inducción inicial.

La experiencia clínica actual indica que el tratamiento de mantenimiento con interferón alfa-2b prolonga la fase plateau; sin embargo, no se han demostrado concluyentemente los efectos sobre la supervivencia global.

Linfoma Folicular: Tratamiento del linfoma folicular de alta carga tumoral concomitantemente con la poliquimioterapia de inducción apropiada, como los regímenes de tipo CHOP. La alta carga tumoral se define por tener al menos una de las siguientes características: masa tumoral voluminosa (> 7 cm), afectación de tres o más ganglios linfáticos (cada uno > 3 cm), síntomas sistémicos (pérdida de peso > 10 %, fiebre > 38°C durante más de 8 días, o sudores nocturnos), esplenomegalia más allá del ombligo, obstrucción de órganos principales o síndrome de compresión, compromiso orbital o epidural, efusión grave o leucemia.

Tumor Carcinoide: Tratamiento de tumores carcinoideos con afectación linfática o metástasis hepática y con “síndrome carcinoide”.

Melanoma Maligno: Como tratamiento adyuvante en pacientes que están libres de la enfermedad después de la cirugía pero que tienen alto riesgo de recidiva sistémica, por ejemplo, pacientes con afectación de los ganglios linfáticos primaria o recurrente (clínica o patológica).

4.2 Posología y forma de administración

IntronA puede administrarse empleando jeringas para inyección desechables de cristal o plástico.

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la enfermedad.

Si, durante el curso del tratamiento con IntronA en cualquiera de sus indicaciones, se desarrollaran reacciones adversas, modificar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento hasta que aquéllas desaparezcan. Si, tras el adecuado ajuste de dosis, se produjera una intolerancia persistente o recurrente, o la enfermedad progresara, suspender el tratamiento con IntronA. A criterio del médico, el paciente podrá auto-administrarse la dosis en los regímenes con dosis de mantenimiento administradas por vía subcutánea.

Hepatitis B Crónica: La dosis recomendada está en el intervalo de 5 a 10 millones de UI administrados subcutáneamente tres veces a la semana (días alternos) durante un período de 4 a 6 meses.

La dosis administrada se deberá reducir un 50 % en el caso de ocurrir trastornos hematológicos (leucocitos < 1.500/mm³, granulocitos < 1.000/mm³, trombocitos < 100.000/mm³). El tratamiento deberá interrumpirse en el caso de leucopenia severa (< 1.200/mm³), neutropenia severa (< 750/mm³) o trombocitopenia severa (< 70.000/mm³).

En todos los pacientes, si no se observa mejoría en el ADN-VHB sérico después de 3 a 4 meses de tratamiento (a la dosis tolerada máxima), suspender el tratamiento con IntronA.

Hepatitis C Crónica: IntronA se administra por vía subcutánea a la dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (días alternos), se administre como monoterapia o en combinación con ribavirina (véanse en la Ficha Técnica de la ribavirina la dosis de las cápsulas de ribavirina y las normas de modificación de la dosis para el tratamiento de combinación).

Pacientes con recidiva:

IntronA se administra en combinación con ribavirina.

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 6 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA en combinación con ribavirina durante 6 meses.

Pacientes no tratados:

La eficacia de IntronA se aumenta cuando se administra en combinación con ribavirina. IntronA se deberá administrar solo únicamente en caso de intolerancia o contraindicación a ribavirina.

IntronA en combinación con ribavirina:

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 12 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA en combinación con ribavirina durante al menos 6 meses.

El tratamiento deberá continuarse durante otro período de 6 meses (por ejemplo, un total de 12 meses) en pacientes que presentan ARN-VHC negativo a los 6 meses y con genotipo viral 1 (como se determinó en una muestra pretratamiento) y alta carga viral pretratamiento.

Otros factores de pronóstico negativo (edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente) deberán tenerse en cuenta en orden a extender el tratamiento a 12 meses.

Durante los ensayos clínicos, los pacientes que no mostraban una respuesta virológica tras 6 meses de tratamiento (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección) no llegaron a tener unas respuestas virológicas mantenidas (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección seis meses después de la retirada del tratamiento).

IntronA solo:

Todavía no está completamente establecida la duración óptima del tratamiento con IntronA solo, pero se aconseja un tratamiento de entre 12 y 18 meses.

Se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA solo durante por lo menos 3 a 4 meses, llegado a este punto deberá determinarse el estado ARN-VHC. El tratamiento deberá continuarse en pacientes que manifiesten ARN-VHC negativo.

Tricoleucemia: La dosis recomendada es de 2 millones de UI/m² administrada por vía subcutánea tres veces por semana (días alternos), tanto en pacientes esplenectomizados como no esplenectomizados. En la mayoría de los pacientes con Tricoleucemia, la normalización de una o más de las variables hematológicas comienza en el plazo de uno a dos meses de tratamiento con IntronA. La mejoría de las tres variables hematológicas (recuento de granulocitos, recuento de plaquetas y cifra de hemoglobina) puede requerir seis o más meses. Este régimen debe mantenerse, salvo que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste una intolerancia severa.

Leucemia Mieloide Crónica: La dosis recomendada de IntronA es de 4 a 5 millones de UI/m² administrada una vez al día por vía subcutánea. Algunos pacientes han demostrado beneficiarse de IntronA 5 millones de UI/m² administrado una vez al día por vía subcutánea en asociación con 20 mg/m² de citarabina (Ara-C) administrados por vía subcutánea una vez al día durante 10 días por mes (hasta una dosis diaria máxima de 40 mg). Cuando el recuento de leucocitos esté controlado, administrar la dosis máxima tolerada de IntronA (de 4 a 10 millones de UI/m² al día) para mantener la remisión hematológica.

El tratamiento con IntronA deberá suspenderse si después de 8 a 12 semanas de tratamiento no se ha obtenido al menos una remisión hematológica parcial o una citorreducción clínicamente significativa.

Mieloma Múltiple: Tratamiento de mantenimiento: En los pacientes que tras la quimioterapia de inducción inicial se encuentran en la fase plateau (reducción de más del 50 % de la proteína monoclonal), puede administrarse interferón alfa-2b en monoterapia, por vía subcutánea, a la dosis de 3 millones de UI/m² tres veces por semana (días alternos).

Linfoma Folicular: Adicionalmente a la quimioterapia, puede administrarse interferón alfa-2b por vía subcutánea, a la dosis de 5 millones de UI tres veces por semana (días alternos) durante 18 meses. Se recomiendan los regímenes de tipo CHOP, pero sólo se tiene experiencia clínica con CHVP (combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido y prednisolona).

Tumor Carcinoide: La dosis habitual es de 5 millones de UI (3 a 9 millones de UI) administrada por vía subcutánea tres veces por semana (días alternos). Los pacientes con enfermedad avanzada pueden precisar una dosis diaria de 5 millones de UI. El tratamiento se suspenderá temporalmente durante la

cirugía y tras ella. El tratamiento podrá proseguirse mientras dure la respuesta del paciente al tratamiento con interferón alfa-2b.

Melanoma Maligno: Como tratamiento de inducción, interferón alfa-2b se administra por vía intravenosa a la dosis de 20 millones de UI/m² una vez al día cinco días por semana durante cuatro semanas; la dosis calculada de interferón alfa-2b se añade a una solución de cloruro sódico al 0,9 % y se administra en perfusión de 20 minutos (ver 6.6). Como tratamiento de mantenimiento, la dosis recomendada es de 10 millones de UI/m² por vía subcutánea, tres veces por semana (días alternos), durante 48 semanas.

Si, durante el tratamiento con interferón alfa-2b, se desarrollaran reacciones adversas severas, en especial si la cifra de granulocitos desciende a $< 500/\text{mm}^3$ o los valores de ALT/AST se elevan a > 5 veces el límite superior de la normalidad, suspender temporalmente el tratamiento hasta que desaparezca la reacción adversa en cuestión. El tratamiento con interferón alfa-2b se reiniciará al 50 % de la dosis previa. Si la intolerancia persistiera tras el ajuste de la dosis o la cifra de granulocitos disminuyera a $< 250/\text{mm}^3$ o los valores de ALT/AST se elevaran a > 10 veces el límite superior de la normalidad, suspender el tratamiento con interferón alfa-2b.

Aunque se desconoce la dosis óptima (mínima) para un beneficio clínico completo, los pacientes deben ser tratados a la dosis recomendada, con la reducción de dosis por toxicidad como se ha descrito.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Enfermedad cardíaca severa preexistente, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio reciente, alteraciones arrítmicas severas
- Disfunción renal o hepática severas, incluida la debida a metástasis
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC) (ver 4.4)
- Condición psiquiátrica severa preexistente o una historia de alteración psiquiátrica severa
- Hepatitis crónica con cirrosis hepática descompensada
- Hepatitis crónica en pacientes que están siendo tratados, o lo han sido recientemente, con inmunosupresores, excluyendo el tratamiento previo con corticosteroides
- Hepatitis autoinmune; o historia de enfermedad autoinmune; pacientes que han recibido un trasplante y que se encuentran inmunosuprimidos
- Enfermedad tiroidea preexistente, salvo que pueda controlarse con tratamiento convencional

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si el interferón alfa-2b se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véase también el etiquetado de la ribavirina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para todos los pacientes:

Durante el tratamiento con IntronA se han observado en raras ocasiones reacciones agudas de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia) al interferón alfa-2b. En caso de que se produjera una reacción de este tipo, suspender el medicamento e instituir el tratamiento médico adecuado. Los rashes pasajeros no precisan la interrupción del tratamiento.

Las experiencias adversas de grado moderado a severo pueden precisar la modificación del régimen de dosis administrado al paciente o, en algunos casos, la terminación del tratamiento con IntronA. Todo paciente que durante el tratamiento con IntronA desarrolle una anomalía de las pruebas de función hepática deberá ser controlado estrechamente, con suspensión del tratamiento si progresaran los signos y síntomas.

Durante el tratamiento con IntronA, o hasta transcurridos dos días de él, puede presentarse hipotensión, que puede precisar la institución de tratamiento de soporte.

Dado que en algunos pacientes se ha observado el desarrollo de hipotensión por depleción de fluidos, en los pacientes tratados con IntronA deberá mantenerse una hidratación adecuada. Puede precisarse fluidoterapia.

Aunque, en caso de fiebre, ésta puede asociarse con el síndrome pseudogripal que se ha comunicado con frecuencia durante el tratamiento con interferón, si ésta fuera persistente deberán descartarse otras causas.

Para el alivio de los síntomas de fiebre y cefalea que pueden aparecer durante el tratamiento con IntronA se ha utilizado con éxito el paracetamol. La dosis recomendada de paracetamol es de 500 mg a 1 g, 30 minutos antes de la administración de IntronA. La dosis máxima de paracetamol a administrar es de 1 g cuatro veces al día.

IntronA debe emplearse con precaución en pacientes con procesos médicos debilitantes, tales como historia de enfermedad pulmonar (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o diabetes mellitus con tendencia a la cetoacidosis. También deberá tenerse precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación (por ejemplo, tromboflebitis, embolia pulmonar) o mielosupresión severa.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con IntronA, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han comunicado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver 4.5). Todo paciente que desarrolle fiebre, tos, disnea u otros síntomas respiratorios deberá ser sometido a estudio radiológico de tórax. Si la placa de tórax muestra infiltrados pulmonares o existe evidencia de afectación de la función pulmonar, el paciente debe ser estrechamente controlado y, si se precisa, suspender el tratamiento con el interferón alfa. Aunque este cuadro se ha comunicado con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón alfa, también se ha comunicado en pacientes con enfermedades oncológicas tratadas con interferón alfa. La pronta suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides han mostrado conllevar la resolución de los acontecimientos adversos pulmonares.

Los acontecimientos adversos oculares (ver 4.8) aunque parecen ocurrir tras el empleo del medicamento durante varios meses, también se han comunicado tras períodos más breves de tratamiento. Se recomienda que todo paciente que, durante el tratamiento con IntronA, aqueje alteraciones de la agudeza visual o de los campos visuales o que comunique cualquier otro síntoma oftalmológico, sea sometido a exploración oftalmológica. En los pacientes con diabetes mellitus o con hipertensión, antes del tratamiento con interferón se recomienda la práctica de una exploración oftalmológica basal para diferenciar los eventos retinianos de los cuadros hallados en las retinopatías diabética o hipertensiva.

Se han observado en algunos pacientes durante el tratamiento con IntronA efectos severos sobre el SNC, en especial depresión, ideación suicida e intento de suicidio. Se han observado con alfa interferones otros efectos sobre el SNC que incluyen comportamiento agresivo, confusión y alteraciones del estado mental. Si los pacientes presentan problemas psiquiátricos o del SNC, incluyendo depresión clínica, se recomienda que el paciente sea monitorizado cuidadosamente debido a la gravedad potencial de estas reacciones adversas. Si los síntomas de efectos severos sobre el SNC persisten o empeoran, suspender el tratamiento con IntronA.

En algunos pacientes, por lo común de edad avanzada y tratados con dosis más elevadas, se ha evidenciado torpeza mental de grado más importante y coma. Aunque estos efectos adversos son generalmente reversibles, en algunos pacientes su resolución completa ha requerido hasta tres semanas. En muy raras ocasiones, con dosis elevadas de IntronA se han registrado convulsiones.

Los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales que requieran tratamiento con IntronA deberán ser observados cuidadosamente. En los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes y/o con enfermedad tumoral en estadio avanzado se recomienda la obtención de electrocardiogramas antes de y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente al tratamiento convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento con IntronA.

Se han observado hipertrigliceridemia y empeoramiento de la hipertrigliceridemia, algunas veces grave. Se recomienda, por tanto, controlar los niveles de lípidos.

Debido a la comunicación de casos de exacerbación de psoriasis preexistente y sarcoidosis debidos a interferón alfa, el uso de IntronA en pacientes con estas patologías sólo se recomienda si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Datos preliminares pueden indicar que el tratamiento con interferón alfa está asociado con un aumento de la tasa de rechazo del injerto (trasplantes de hígado y riñón).

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos durante el tratamiento con interferones alfa. Las manifestaciones clínicas de enfermedad autoinmune durante el tratamiento con interferón pueden tener lugar más frecuentemente en pacientes predisuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes.

Suspender el tratamiento con IntronA en pacientes con hepatitis crónica que desarrollen prolongación de los marcadores de coagulación, lo cual puede indicar descompensación hepática.

Hepatitis C Crónica:

Tratamiento de combinación con ribavirina: Véase también el etiquetado de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

Monoterapia: De manera infrecuente, pacientes tratados con IntronA por una hepatitis C crónica han desarrollado trastornos tiroideos, tanto del tipo de hipotiroidismo como de hipertiroidismo. En los ensayos clínicos donde se utilizó IntronA como terapia, el 2,8 % de los pacientes desarrolló trastornos tiroideos. Los mencionados trastornos se controlaron mediante tratamiento convencional de la disfunción tiroidea en cuestión. Se desconoce cuál es el mecanismo por el que IntronA puede alterar el estado del tiroides. Antes del comienzo del tratamiento con IntronA por una hepatitis C crónica, evaluar los niveles séricos de la hormona tiroestimulante (TSH). Toda anomalía tiroidea detectada en ese momento deberá ser tratada mediante tratamiento convencional. Puede iniciarse la administración de IntronA si, con el tratamiento oportuno, los niveles de TSH se mantienen dentro del rango normal. Determinar los niveles de TSH si, durante el curso del tratamiento con IntronA, un paciente desarrollara síntomas compatibles con una posible disfunción tiroidea. En caso de disfunción tiroidea, podrá continuarse el tratamiento con IntronA si los niveles de TSH pueden mantenerse dentro del rango normal con el tratamiento oportuno. La suspensión del tratamiento con IntronA no ha revertido la disfunción tiroidea surgida durante el tratamiento.

Quimioterapia concomitante: La administración de IntronA en combinación con otros agentes quimioterápicos (por ejemplo, Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido) puede resultar en un aumento del riesgo de toxicidad (en cuanto a severidad y duración), que puede ser amenazante para la vida o de desenlace fatal como consecuencia de los medicamentos administrados concomitantemente. Los eventos adversos potencialmente amenazantes para la vida o de desenlace fatal comunicados con mayor frecuencia son mucositis, diarrea, neutropenia, afectación renal y trastornos electrolíticos. Debido al riesgo de aumento de la toxicidad, es preciso el ajuste cuidadoso de las dosis de IntronA y de los agentes quimioterápicos administrados concomitantemente (ver 4.5).

Determinaciones de Laboratorio: Antes de, y periódicamente durante el tratamiento sistémico con IntronA, deberá llevarse a cabo en todos los pacientes la práctica de exámenes hematológicos y de bioquímica sanguínea estándar (recuento hemático completo con diferencial, recuento de plaquetas, electrolitos, enzimas hepáticas, proteínas séricas, bilirrubina y creatinina séricas).

Durante el tratamiento de la hepatitis B o C el ritmo recomendado de exámenes es en las semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16 y posteriormente, cada dos meses durante el tratamiento. Si, durante el tratamiento con IntronA, la ALT se eleva 2 o más veces sobre su valor basal, podrá proseguirse la administración de IntronA siempre que no se observen signos y síntomas de insuficiencia hepática. Durante la elevación de la ALT, deberán controlarse a intervalos de dos semanas las pruebas de función hepática: ALT, tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubina.

En los pacientes tratados por un melanoma maligno, deberá controlarse la función hepática y la cifra de leucocitos con diferencial de manera semanal durante la fase de inducción del tratamiento y mensualmente durante la fase de mantenimiento del tratamiento.

Efecto sobre la fertilidad: El interferón puede afectar la fertilidad (ver 4.6 y 5.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los fármacos narcóticos, hipnóticos o sedantes deberán administrarse con precaución en su empleo concomitante con IntronA.

No se han evaluado de manera plena las posibles interacciones entre IntronA y otros medicamentos. Deberá tenerse precaución en la administración de IntronA en combinación con otros agentes potencialmente mielosupresores.

Los interferones pueden afectar los procesos metabólicos oxidativos. Esto deberá tenerse en cuenta durante el tratamiento concomitante con medicamentos que se metabolizan por esta vía, como los derivados de la xantina, teofilina o aminofilina. Durante el tratamiento concomitante con xantinas deberán monitorizarse los niveles séricos de teofilina y ajustarse su dosis si fuera preciso.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con IntronA, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han comunicado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver 4.4).

La administración de IntronA en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido) puede conducir a incrementar el riesgo de toxicidad (severidad y duración) (ver 4.4).

(Véase también el etiquetado de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica).

4.6 Embarazo y lactancia

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véase también el etiquetado de la ribavirina.

En mujeres tratadas con interferón leucocitario humano se ha comunicado la disminución de las concentraciones séricas de estradiol y progesterona. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. IntronA deberá emplearse con precaución en el hombre fértil.

No hay datos clínicos disponibles en embarazadas expuestas con interferón alfa-2b.

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver 5.3). Se desconoce la importancia de estos datos para los humanos. IntronA solamente se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si los componentes de este medicamento se eliminan por la leche humana. Dada la posibilidad de reacciones adversas de IntronA en los lactantes, deberá decidirse si suspender la lactancia materna o suspender el medicamento, tras consideración de la importancia del tratamiento para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que pueden mostrar fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento con IntronA y por lo tanto se recomienda que eviten la conducción o el uso de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véanse en el etiquetado de la ribavirina las reacciones adversas asociadas a ribavirina.

En ensayos clínicos realizados en un amplio intervalo de indicaciones y con un gran intervalo de dosis, (desde 6 MUI/m²/semana en tricoleucemia hasta 100 MUI/m²/semana en melanoma) las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia fueron fiebre, fatiga, cefalea y mialgias. La fiebre y la fatiga desaparecieron a menudo dentro de las 72 horas de la interrupción o suspensión del tratamiento.

El perfil de seguridad que se muestra se determinó a partir de 4 ensayos clínicos en hepatitis C en los que se trataron a los pacientes con IntronA solo o en combinación con ribavirina durante un año. Todos los pacientes de estos ensayos recibieron 3 MUI de IntronA tres veces a la semana. En la Tabla 1 se presenta el porcentaje de pacientes $\geq 10\%$ que comunicaron reacciones adversas (relacionadas con el tratamiento) como intervalo para representar las incidencias comunicadas en grupos de tratamiento individuales de estos ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente durante un año. La gravedad fue generalmente de leve a moderada.

Tabla 1: Reacciones adversas comunicadas en ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente tratados durante un año ($\geq 10\%$ de pacientes)		
	IntronA (n = 806)	IntronA + ribavirina (n = 1.010)
Trastornos en el punto de inyección		
Inflamación en el punto de inyección	9-16 %	6-17 %
Reacción en el punto de inyección	5-8 %	3-36 %
Organismo en general		
Cefalea	51-64 %	48-64 %
Fatiga	42-70 %	43-68 %
Escalofríos	15-39 %	19-41 %
Fiebre	29-39 %	29-41 %
Síntomas pseudogripales	19-37 %	18-29 %
Astenia	9-30 %	9-30 %
Pérdida de peso	6-11 %	9-19 %
Aparato gastrointestinal		
Náuseas	18-31 %	25-44 %
Anorexia	14-19 %	19-26 %
Diarrea	12-22 %	13-18 %
Dolor abdominal	9-17 %	9-14 %
Vómitos	3-10 %	6-10 %
Aparato músculo-esquelético		
Mialgias	41-61 %	30-62 %
Artralgias	25-31 %	21-29 %
Dolor músculo-esquelético	15-20 %	11-20 %
Psiquiátricos		
Depresión	16-36 %	25-34 %
Irritabilidad	13-27 %	18-34 %
Insomnio	21-28 %	33-41 %
Ansiedad	8-12 %	8-16 %
Disminución de la concentración	8-14 %	9-21 %
Labilidad emocional	5-8 %	5-11 %
Piel y faneras		
Alopecia	22-31 %	26-32 %
Prurito	6-9 %	18-27 %
Sequedad cutánea	5-8 %	10-21 %
Rash	5-7 %	15-24 %
Aparato respiratorio		
Faringitis	3-7 %	7-13 %
Tos	3-7 %	8-11 %
Disnea	2-9 %	10-22 %
Otros		
Mareo	8-18 %	10-22 %
Infección vírica	0-7 %	3-10 %

Las reacciones adversas comunicadas entre un 5 y 10 % en el grupo de tratamiento que recibía IntronA y ribavirina fueron sequedad de boca, aumento de la sudoración, dolor de pecho, malestar general, dispepsia, estomatitis, agitación, nerviosismo, visión borrosa y leucopenia.

Las reacciones adversas comunicadas entre un 2 y 5 % en el grupo de tratamiento que recibía IntronA y ribavirina fueron dolor en el punto de inyección, enrojecimiento facial, alteración de la glándula

lagrimal, eritema, dolor en el cuadrante superior derecho, hipertensión, confusión, hipoestesia, disminución de la libido, parestesia, vértigo, hipertiroidismo, hipotiroidismo, estreñimiento, glositis, heces blandas, tinnitus, palpitación, taquicardia, hepatomegalia, hiperuricemia, trombocitopenia, somnolencia, amenorrea, menorragia, alteración menstrual, herpes simple, tos no productiva, epistaxis, congestión nasal, alteración respiratoria, rinitis, sinusitis, rash eritematoso, rash maculopapular, alteraciones en el gusto, migraña, conjuntivitis, dolor ocular y visión anormal.

Las reacciones adversas observadas en hepatitis C son las mismas que aquellas comunicadas cuando IntronA se administra en otras indicaciones, con un aumento en la incidencia que se puede prever, relacionado con la dosis. Por ejemplo, en un ensayo de tratamiento con IntronA adyuvante a dosis alta en pacientes con melanoma, las incidencias de fatiga, fiebre, mialgia, neutropenia/anemia, anorexia, náuseas y vómitos, diarrea, escalofríos, síntomas pseudogripales, depresión, alopecia, alteración del gusto y mareo fueron mayores que en los ensayos en hepatitis C. La severidad también se incrementó con tratamiento de dosis alta (Grados 3 y 4 de la OMS, en el 66 % y 14 % de los pacientes, respectivamente) en comparación con la gravedad de leve a moderada generalmente asociada con dosis bajas. Las reacciones adversas fueron generalmente manejadas mediante un ajuste de dosis.

Los acontecimientos adversos adicionales se observaron escasamente o muy escasamente durante ensayos clínicos en otras indicaciones o después de la comercialización del interferón alfa-2b. Estos incluyen: **Organismo en general:** edema facial; **Cardiovascular:** hipotensión; **Sistema nervioso central y periférico:** alteraciones de la consciencia, neuropatía, polineuropatía, crisis epiléptica; **Auditivos y laberínticos:** trastorno auditivo; **Transtornos endocrinos:** diabetes, diabetes agravada; **Gastrointestinal:** pancreatitis, aumento del apetito, sangrado gingival; **Sistema hepático y biliar:** hepatotoxicidad, incluyendo fatalidad; **Trastornos metabólicos y nutricionales:** hiperglicemia, hipertrigliceridemia; **Musculoesquelético:** rabdomiólisis, algunas veces grave, calambres en las piernas, dolor de espalda; **Psiquiátrico:** comportamiento agresivo, ideación suicida, intentos de suicidio, suicidio, psicosis, incluyendo alucinaciones; **Sistema respiratorio:** infiltrados pulmonares, neumonitis, neumonía; **Sistema urinario:** síndrome nefrótico, insuficiencia renal, fallo renal; **Vascular (alteraciones extracardíacas):** isquemia periférica.

Muy escasamente IntronA utilizado solo o en combinación con ribavirina se puede asociar con anemia aplásica.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis o exacerbación de la sarcoidosis.

Los acontecimientos adversos cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver 4.4). En raras ocasiones, se ha comunicado el desarrollo de una miocardiopatía pasajera reversible en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca. Muy escasamente también se ha comunicado isquemia cardíaca e infarto de miocardio.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluido IntronA se han observado raramente hemorragias retinianas, manchas algodonosas y obstrucción de una arteria o vena retinianas (ver 4.4).

Las anomalías clínicamente significativas de las determinaciones de laboratorio, aparecidas por lo común con dosis superiores a los 10 millones de UI al día, incluyen reducción de las cifras de granulocitos y leucocitos; disminución de los valores de hemoglobina y de la cifra de plaquetas; elevaciones de fosfatasa alcalina, LDH, creatinina y nitrógeno uréico séricos. Se han observado elevaciones anómalas de los niveles séricos de ALT/AST (SGPT/SGOT) en algunos pacientes sin hepatitis, y también en algunos otros con hepatitis B crónica coincidiendo con el aclaramiento de la DNAp vírica.

4.9 Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis que hayan derivado en manifestaciones clínicas agudas. Sin embargo, si se produjera, está indicado, como con cualquier otro producto farmacológicamente activo, el tratamiento sintomático, con control frecuente de los signos vitales y estrecha observación del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, citoquinas e inmunomoduladores, interferones, interferón alfa-2b, código ATC: L03A B05

IntronA es una formulación estéril y estable de interferón alfa-2b altamente purificado producido mediante técnicas de DNA recombinante. El interferón alfa-2b recombinante es una proteína hidrosoluble con un peso molecular de aproximadamente 19.300 daltons. Se obtiene a partir de una clona de *E. coli* que contiene un plásmido hibridado mediante ingeniería genética incluyendo un gen de interferón alfa-2b de leucocitos humanos.

La actividad de IntronA se expresa en términos de UI, 1 mg de proteína de interferón alfa-2b recombinante equivale a $2,6 \times 10^8$ UI. Las Unidades Internacionales se determinan por comparación de la actividad del interferón alfa-2b recombinante con la actividad de la preparación de referencia internacional de interferón leucocitario humano establecida por la Organización Mundial de la Salud.

Los interferones son una familia de pequeñas moléculas proteicas con unos pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. Son producidos y segregados por las células en respuesta a infecciones víricas o a diferentes inductores de origen sintético y biológico. Se han identificado tres clases principales de interferones: alfa, beta y gamma. Estas tres clases principales no son dentro de sí homogéneas, sino que pueden contener diversas especies moleculares de interferón. Se han identificado más de 14 interferones alfa humanos genéticamente distintos. IntronA se ha clasificado como interferón alfa-2b recombinante.

Los interferones ejercen sus actividades celulares mediante su unión a receptores de membrana específicos en la superficie celular. Los receptores de los interferones humanos, aislados a partir de células linfoblastoides humanas (células de Daudi), muestran ser proteínas altamente asimétricas. Presentan selectividad por los interferones humanos pero no por los murinos, lo que sugiere una especificidad de especie. Los estudios con otros interferones han demostrado dicha especificidad de especie. Sin embargo, ciertas especies del mono, por ejemplo, el mono rhesus, son susceptibles a la estimulación farmacodinámica por la exposición a los interferones tipo 1 humanos.

Los resultados de diversos estudios sugieren que, una vez que se ha unido a la membrana celular, el interferón inicia una compleja secuencia de eventos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se considera que este proceso es responsable, al menos en parte, de las distintas respuestas celulares al interferón, incluida la inhibición de la replicación vírica en las células infectadas por virus, la supresión de la proliferación celular y el desarrollo de actividades inmunomoduladoras tales como la estimulación de la actividad fagocitaria de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos frente a las células diana. Algunas de, o todas, estas actividades pueden contribuir a los efectos terapéuticos del interferón.

El interferón alfa-2b recombinante ha mostrado efectos antiproliferativos en estudios que han empleado sistemas de cultivo de células animales y humanas, así como en heteroinjertos de tumores humanos en el animal. Se ha demostrado una importante actividad inmunomoduladora *in vitro*.

El interferón alfa-2b recombinante también inhibe la replicación vírica *in vitro* e *in vivo*. Aunque se desconoce cuál es el mecanismo exacto de la acción antivírica del interferón alfa-2b recombinante, parece que el producto altera el metabolismo de la célula huésped. Esta acción inhibe la replicación vírica o, si ésta tiene lugar, la progenie de viriones es incapaz de abandonar la célula.

Hepatitis B crónica:

La experiencia clínica actual en pacientes que permanecen en tratamiento con interferón alfa-2b durante 4 a 6 meses, indica que el tratamiento puede producir aclaramiento del ADN-VHB sérico. Se ha observado una mejoría en la histología hepática. En pacientes adultos con pérdida del HBeAg y ADN-VHB, se ha observado una reducción significativa en morbilidad y mortalidad.

Se ha administrado interferón alfa-2b a niños con hepatitis B crónica activa (6 MUI/m² tres veces a la semana durante 6 meses). Debido a un defecto metodológico, la eficacia no pudo demostrarse. Además, los niños tratados con interferón alfa-2b experimentaron una tasa de crecimiento reducida y se observaron algunos casos de depresión.

Hepatitis C crónica:

Se ha estudiado IntronA solo o en combinación con ribavirina en 4 ensayos clínicos de Fase III aleatorizados en 2.552 pacientes no tratados con interferón con hepatitis C crónica. Los ensayos compararon la eficacia de IntronA utilizado solo o en combinación con ribavirina. La eficacia se definió como respuesta virológica mantenida, 6 meses después del final del tratamiento. Los pacientes elegibles para estos ensayos tenían hepatitis C crónica confirmada por un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) frente al ARN-VHC positivo (> 100 copias/ml), una biopsia hepática coherente con un diagnóstico histológico de hepatitis crónica con ninguna otra causa para la hepatitis crónica y ALT sérica anormal.

IntronA se administró a una dosis de 3 MUI tres veces a la semana como monoterapia o en combinación con ribavirina. La mayoría de los pacientes en estos ensayos clínicos fueron tratados durante un año. Todos los pacientes fueron monitorizados durante un periodo adicional de 6 meses después de finalizar el tratamiento para determinación de la respuesta virológica mantenida. Las tasas de respuesta virológica mantenida para los grupos de tratamiento tratados durante un año con IntronA solo o en combinación con ribavirina (de dos estudios) se muestran en la Tabla 2.

La co-administración de IntronA con ribavirina como mínimo duplicó la eficacia de IntronA para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes no tratados. El genotipo del VHC y la carga vírica inicial son factores pronóstico que se sabe que afectan a las tasas de respuesta. La tasa de respuesta incrementada para la combinación de Intron A + ribavirina, comparada con IntronA solo, se mantiene a través de todos los subgrupos. El beneficio relativo de la terapia de combinación con IntronA + ribavirina es particularmente significativo en el subgrupo de pacientes más difícil de tratar (genotipo 1 y alta carga viral) (Tabla 2).

Las tasas de respuesta en estos ensayos se incrementaron con el cumplimiento. Independientemente del genotipo, los pacientes tratados con IntronA en combinación con ribavirina que recibieron ≥ 80 % de su tratamiento presentaron una mayor respuesta mantenida a los 6 meses después de 1 año de tratamiento, con respecto a aquellos que recibieron < 80 % del tratamiento (56 % frente a 32 % en ensayo C/I98-580).

Tabla 2 Tasas de respuesta virológica mantenida con IntronA + ribavirina (un año de tratamiento) por genotipo y carga viral			
Genotipo del VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Todos los Genotipos	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 millones de copias/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 millones de copias/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MUI tres veces a la semana)

I/R IntronA (3 MUI tres veces a la semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día)

Pacientes con recidiva: Un total de 345 pacientes con recidiva al interferón alfa fueron tratados en dos ensayos clínicos con IntronA en monoterapia o en combinación con ribavirina. En estos pacientes, la adición de ribavirina a IntronA incrementó en 10 veces la eficacia de IntronA utilizado solo en el tratamiento de la hepatitis C crónica (48,6 % frente a 4,7 %). Este incremento en eficacia incluía pérdida del VHC sérico (< 100 copias/ml por PCR), mejoría en inflamación hepática y normalización de la ALT, y se mantuvo cuando se midió a los 6 meses después de finalizar el tratamiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética de IntronA en voluntarios sanos tras la administración de dosis únicas de 5 millones de UI/m² y 10 millones de UI administradas por vía subcutánea, 5 millones de UI/m² administradas por vía intramuscular y en perfusión intravenosa de 30 minutos. Las concentraciones séricas medias de interferón tras las inyecciones subcutánea e intramuscular fueron comparables. La C_{max} se produjo de tres a 12 horas después de la dosis más baja y de seis a ocho horas después en el caso de la dosis más alta. Las semividas de eliminación de las inyecciones de interferón fueron de aproximadamente dos a tres horas y seis a siete horas, respectivamente. Los niveles séricos se encontraron por debajo del límite de detección a las 16 y 24 horas, respectivamente, de la inyección. Tanto la administración subcutánea como la intramuscular resultaron en unas biodisponibilidades superiores al 100 %.

Tras la administración intravenosa, los niveles séricos de interferón alcanzaron su pico (135 a 273 UI/ml) al término de la perfusión, declinando después de forma ligeramente más rápida que tras las administraciones subcutánea o intramuscular del medicamento y haciéndose no detectables a las cuatro horas de la perfusión. La semivida de eliminación fue de aproximadamente dos horas.

En las tres vías de administración, los niveles urinarios de interferón se encontraron por debajo del límite de detección.

En ensayos clínicos monitorizados por Schering-Plough, en muestras séricas de pacientes tratados con IntronA se han llevado a cabo estudios de determinación de factores neutralizantes del interferón. Los factores neutralizantes del interferón son anticuerpos que neutralizan la actividad antivírica del interferón. La incidencia clínica de desarrollo de factores neutralizantes en pacientes tumorales tratados

sistémicamente fue del 2,9 %, y del 6,2 % en pacientes con hepatitis crónica. Los títulos detectados fueron bajos en casi todos los casos y, por lo común, no cursaron con pérdida de la respuesta o con cualquier otro fenómeno autoinmune. En los pacientes con hepatitis no se observó aparentemente una pérdida de la respuesta que se asociara a los bajos títulos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aunque se admite generalmente que los interferones son específicos de especie, se han llevado a cabo estudios de toxicidad en animales. Las inyecciones de interferón alfa-2b recombinante humano durante períodos de hasta tres meses no han mostrado evidencia de toxicidad en ratones, ratas y conejos. La dosificación diaria de monos cynomolgus con 20×10^6 UI/kg/día durante 3 meses no causó toxicidad notable. La toxicidad se demostró en monos a los que se les administró 100×10^6 UI/kg/día durante 3 meses.

En estudios sobre el empleo del interferón en primates se han observado trastornos del ciclo menstrual (ver 4.4).

Los resultados de los estudios de reproducción en el animal indican que el interferón alfa-2b recombinante no ha sido teratogénico en la rata o conejo, ni ha afectado de manera adversa la preñez, el desarrollo fetal o la capacidad reproductora de las crías de las ratas tratadas. Interferón alfa-2b ha demostrado tener efectos abortivos en *Macaca mulatta* (mono rhesus) a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m². El aborto se observó en todos los grupos de dosis (7,5 millones, 15 millones y 30 millones de UI/kg) y fue estadísticamente significativo frente al control en los grupos de dosis media y alta (correspondiendo a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m²). Se sabe que dosis altas de otras formas de interferones alfa y beta producen efectos anovulatorios y abortivos relacionados con la dosis en el mono rhesus.

Los estudios de mutagenia con interferón alfa-2b no revelaron acontecimientos adversos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glicina, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico y solución de albúmina humana.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en 6.6.

6.3 Periodo de validez

3 años

Tras reconstitución: En su uso, se ha demostrado su estabilidad química y física durante 24 horas a 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si, en su uso, no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación quedarán bajo la responsabilidad del usuario y normalmente no deberán superar las 24 horas entre 2°C – 8°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 2°C – 8°C (en nevera). No congelar. Para su transporte y/o para facilitar su uso ambulatorio, el producto no reconstituido puede mantenerse a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta cuatro semanas antes de su utilización. Si el producto no se reconstituye en el periodo de cuatro semanas, no puede refrigerarse otra vez para un nuevo periodo de conservación, por lo que deberá desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

30 millones de UI: vial de 2 ml, vidrio flint de tipo I:

- 1 vial de polvo para solución inyectable, 1 ampolla de agua para preparaciones inyectables, 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Reconstitución de IntronA, polvo para solución inyectable, para su administración parenteral: IntronA se presenta en forma de polvo, en viales monodosis con 30 millones de UI. Los viales deben reconstituirse con 1 ml de agua para preparaciones inyectables. Las soluciones reconstituidas son isotónicas para su administración parenteral.

Con una jeringa para inyección y aguja de inyección estériles, introducir 1 ml de agua para preparaciones inyectables en el vial de IntronA. Agitar suavemente para facilitar la completa disolución del polvo. A continuación, retirar la dosis apropiada con una jeringa para inyección estéril e inyectar.

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, antes de su administración, la solución reconstituida deberá examinarse visualmente en cuanto a partículas y cambio de color.

Preparación de IntronA para su perfusión intravenosa: La perfusión deberá prepararse inmediatamente antes de su empleo. El polvo liofilizado de IntronA debe reconstituirse mediante la adición al vial de 1 ml de agua para preparaciones inyectables. A continuación, extraer del (de los) vial(es) la cantidad previamente calculada de interferón que equivalga a la dosis adecuada, añadirla a 100 ml de solución de cloruro sódico al 0,9 % y administrar a lo largo de 20 minutos. La concentración final de interferón en la solución de cloruro sódico no deberá ser menor de 1×10^5 UI/ml.

CON INTRONA NO PUEDE PERFUNDIRSE CONCOMITANTEMENTE NINGÚN OTRO MEDICAMENTO.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/127/010

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

9 de marzo de 2000

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

IntronA 3 millones de UI solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de IntronA solución inyectable, vial monodosis, contiene 3 millones de UI de interferón alfa-2b recombinante en 0,5 ml de solución.

Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

La solución es clara e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hepatitis B Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis B crónica asociada con evidencia de replicación viral de la hepatitis B (presencia de ADN-VHB y HBeAg), ALT elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica probada histológicamente que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean ARN-VHC o anti-VHC séricos positivos.

El mejor modo de usar IntronA en esta indicación es en combinación con ribavirina.

Tricoleucemia: Tratamiento de pacientes con tricoleucemia.

Leucemia Mieloide Crónica:

Monoterapia: Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica cromosoma Filadelfia o translocación bcr/abl positiva.

La experiencia clínica indica que se puede conseguir una respuesta hematológica y citogenética mayor/menor en la mayoría de los pacientes tratados. Una respuesta citogenética mayor se define por < 34 % de células leucémicas Ph⁺ en la médula ósea, mientras que una respuesta menor es ≥ 34 %, pero < 90 % de células Ph⁺ en la médula.

Tratamiento de combinación: La combinación de interferón alfa-2b y citarabina (Ara-C) administrada durante los primeros 12 meses del tratamiento ha demostrado un incremento significativo en la tasa de las respuestas citogenéticas mayores y prolongar significativamente la supervivencia global a los tres años en comparación a la monoterapia de interferón alfa-2b.

Mieloma Múltiple: Como tratamiento de mantenimiento en pacientes que han alcanzado una remisión objetiva (reducción de más del 50 % de la proteína monoclonal) después de la quimioterapia de inducción inicial.

La experiencia clínica actual indica que el tratamiento de mantenimiento con interferón alfa-2b prolonga la fase plateau; sin embargo, no se han demostrado concluyentemente los efectos sobre la supervivencia global.

Linfoma Folicular: Tratamiento del linfoma folicular de alta carga tumoral concomitantemente con la poliquimioterapia de inducción apropiada, como los regímenes de tipo CHOP. La alta carga tumoral se define por tener al menos una de las siguientes características: masa tumoral voluminosa (> 7 cm), afectación de tres o más ganglios linfáticos (cada uno > 3 cm), síntomas sistémicos (pérdida de peso > 10 %, fiebre > 38°C durante más de 8 días, o sudores nocturnos), esplenomegalia más allá del ombligo, obstrucción de órganos principales o síndrome de compresión, compromiso orbital o epidural, efusión grave o leucemia.

Tumor Carcinoide: Tratamiento de tumores carcinoideos con afectación linfática o metástasis hepática y con “síndrome carcinoide”.

Melanoma Maligno: Como tratamiento adyuvante en pacientes que están libres de la enfermedad después de la cirugía pero que tienen alto riesgo de recidiva sistémica, por ejemplo, pacientes con afectación de los ganglios linfáticos primaria o recurrente (clínica o patológica).

4.2 Posología y forma de administración

IntronA puede administrarse empleando jeringas para inyección desechables de cristal o plástico.

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la enfermedad.

Si, durante el curso del tratamiento con IntronA en cualquiera de sus indicaciones, se desarrollaran reacciones adversas, modificar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento hasta que aquéllas desaparezcan. Si, tras el adecuado ajuste de dosis, se produjera una intolerancia persistente o recurrente, o la enfermedad progresara, suspender el tratamiento con IntronA. A criterio del médico, el paciente podrá auto-administrarse la dosis en los regímenes con dosis de mantenimiento administradas por vía subcutánea.

Hepatitis B Crónica: La dosis recomendada está en el intervalo de 5 a 10 millones de UI administrados subcutáneamente tres veces a la semana (días alternos) durante un período de 4 a 6 meses.

La dosis administrada se deberá reducir un 50 % en el caso de ocurrir trastornos hematológicos (leucocitos < 1.500/mm³, granulocitos < 1.000/mm³, trombocitos < 100.000/mm³). El tratamiento deberá interrumpirse en el caso de leucopenia severa (< 1.200/mm³), neutropenia severa (< 750/mm³) o trombocitopenia severa (< 70.000/mm³).

En todos los pacientes, si no se observa mejoría en el ADN-VHB sérico después de 3 a 4 meses de tratamiento (a la dosis tolerada máxima), suspender el tratamiento con IntronA.

Hepatitis C Crónica: IntronA se administra por vía subcutánea a la dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (días alternos), se administre como monoterapia o en combinación con ribavirina (véanse en la Ficha Técnica de la ribavirina la dosis de las cápsulas de ribavirina y las normas de modificación de la dosis para el tratamiento de combinación).

Pacientes con recidiva:

IntronA se administra en combinación con ribavirina.

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 6 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA en combinación con ribavirina durante 6 meses.

Pacientes no tratados:

La eficacia de IntronA se aumenta cuando se administra en combinación con ribavirina. IntronA se deberá administrar solo únicamente en caso de intolerancia o contraindicación a ribavirina.

IntronA en combinación con ribavirina:

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 12 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA en combinación con ribavirina durante al menos 6 meses.

El tratamiento deberá continuarse durante otro período de 6 meses (por ejemplo, un total de 12 meses) en pacientes que presentan ARN-VHC negativo a los 6 meses y con genotipo viral 1 (como se determinó en una muestra pretratamiento) y alta carga viral pretratamiento.

Otros factores de pronóstico negativo (edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente) deberán tenerse en cuenta en orden a extender el tratamiento a 12 meses.

Durante los ensayos clínicos, los pacientes que no mostraban una respuesta virológica tras 6 meses de tratamiento (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección) no llegaron a tener unas respuestas virológicas mantenidas (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección seis meses después de la retirada del tratamiento).

IntronA solo:

Todavía no está completamente establecida la duración óptima del tratamiento con IntronA solo, pero se aconseja un tratamiento de entre 12 y 18 meses.

Se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA solo durante por lo menos 3 a 4 meses, llegado a este punto deberá determinarse el estado ARN-VHC. El tratamiento deberá continuarse en pacientes que manifiesten ARN-VHC negativo.

Tricoleucemia: La dosis recomendada es de 2 millones de UI/m² administrada por vía subcutánea tres veces por semana (días alternos), tanto en pacientes esplenectomizados como no esplenectomizados. En la mayoría de los pacientes con Tricoleucemia, la normalización de una o más de las variables hematológicas comienza en el plazo de uno a dos meses de tratamiento con IntronA. La mejoría de las tres variables hematológicas (recuento de granulocitos, recuento de plaquetas y cifra de hemoglobina) puede requerir seis o más meses. Este régimen debe mantenerse, salvo que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste una intolerancia severa.

Leucemia Mieloide Crónica: La dosis recomendada de IntronA es de 4 a 5 millones de UI/m² administrada una vez al día por vía subcutánea. Algunos pacientes han demostrado beneficiarse de IntronA 5 millones de UI/m² administrado una vez al día por vía subcutánea en asociación con 20 mg/m² de citarabina (Ara-C) administrados por vía subcutánea una vez al día durante 10 días por mes (hasta una dosis diaria máxima de 40 mg). Cuando el recuento de leucocitos esté controlado, administrar la dosis máxima tolerada de IntronA (de 4 a 10 millones de UI/m² al día) para mantener la remisión hematológica.

El tratamiento con IntronA deberá suspenderse si después de 8 a 12 semanas de tratamiento no se ha obtenido al menos una remisión hematológica parcial o una citorreducción clínicamente significativa.

Mieloma Múltiple: Tratamiento de mantenimiento: En los pacientes que tras la quimioterapia de inducción inicial se encuentran en la fase plateau (reducción de más del 50 % de la proteína monoclonal), puede administrarse interferón alfa-2b en monoterapia, por vía subcutánea, a la dosis de 3 millones de UI/m² tres veces por semana (días alternos).

Linfoma Folicular: Adicionalmente a la quimioterapia, puede administrarse interferón alfa-2b por vía subcutánea, a la dosis de 5 millones de UI tres veces por semana (días alternos) durante 18 meses. Se recomiendan los regímenes de tipo CHOP, pero sólo se tiene experiencia clínica con CHVP (combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido y prednisolona).

Tumor Carcinoide: La dosis habitual es de 5 millones de UI (3 a 9 millones de UI) administrada por vía subcutánea tres veces por semana (días alternos). Los pacientes con enfermedad avanzada pueden precisar una dosis diaria de 5 millones de UI. El tratamiento se suspenderá temporalmente durante la cirugía y tras ella. El tratamiento podrá proseguirse mientras dure la respuesta del paciente al tratamiento con interferón alfa-2b.

Melanoma Maligno: Como tratamiento de inducción, interferón alfa-2b se administra por vía intravenosa a la dosis de 20 millones de UI/m² una vez al día cinco días por semana durante cuatro semanas; la dosis calculada de interferón alfa-2b se añade a una solución de cloruro sódico al 0,9 % y se administra en perfusión de 20 minutos (ver 6.6). Como tratamiento de mantenimiento, la dosis recomendada es de 10 millones de UI/m² por vía subcutánea, tres veces por semana (días alternos), durante 48 semanas.

Si, durante el tratamiento con interferón alfa-2b, se desarrollaran reacciones adversas severas, en especial si la cifra de granulocitos desciende a $< 500/\text{mm}^3$ o los valores de ALT/AST se elevan a > 5 veces el límite superior de la normalidad, suspender temporalmente el tratamiento hasta que desaparezca la reacción adversa en cuestión. El tratamiento con interferón alfa-2b se reiniciará al 50 % de la dosis previa. Si la intolerancia persistiera tras el ajuste de la dosis o la cifra de granulocitos disminuyera a $< 250/\text{mm}^3$ o los valores de ALT/AST se elevaran a > 10 veces el límite superior de la normalidad, suspender el tratamiento con interferón alfa-2b.

Aunque se desconoce la dosis óptima (mínima) para un beneficio clínico completo, los pacientes deben ser tratados a la dosis recomendada, con la reducción de dosis por toxicidad como se ha descrito.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Enfermedad cardíaca severa preexistente, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio reciente, alteraciones arrítmicas severas
- Disfunción renal o hepática severas, incluida la debida a metástasis
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC) (ver 4.4)
- Condición psiquiátrica severa preexistente o una historia de alteración psiquiátrica severa
- Hepatitis crónica con cirrosis hepática descompensada
- Hepatitis crónica en pacientes que están siendo tratados, o lo han sido recientemente, con inmunosupresores, excluyendo el tratamiento previo con corticosteroides
- Hepatitis autoinmune; o historia de enfermedad autoinmune; pacientes que han recibido un trasplante y que se encuentran inmunosuprimidos
- Enfermedad tiroidea preexistente, salvo que pueda controlarse con tratamiento convencional

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si el interferón alfa-2b se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véase también el etiquetado de la ribavirina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para todos los pacientes:

Durante el tratamiento con IntronA se han observado en raras ocasiones reacciones agudas de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia) al interferón alfa-2b. En caso de que se produjera una reacción de este tipo, suspender el medicamento e instituir el tratamiento médico adecuado. Los rashes pasajeros no precisan la interrupción del tratamiento.

Las experiencias adversas de grado moderado a severo pueden precisar la modificación del régimen de dosis administrado al paciente o, en algunos casos, la terminación del tratamiento con IntronA. Todo paciente que durante el tratamiento con IntronA desarrolle una anomalía de las pruebas de función

hepática deberá ser controlado estrechamente, con suspensión del tratamiento si progresaran los signos y síntomas.

Durante el tratamiento con IntronA, o hasta transcurridos dos días de él, puede presentarse hipotensión, que puede precisar la institución de tratamiento de soporte.

Dado que en algunos pacientes se ha observado el desarrollo de hipotensión por depleción de fluidos, en los pacientes tratados con IntronA deberá mantenerse una hidratación adecuada. Puede precisarse fluidoterapia.

Aunque, en caso de fiebre, ésta puede asociarse con el síndrome pseudogripal que se ha comunicado con frecuencia durante el tratamiento con interferón, si ésta fuera persistente deberán descartarse otras causas.

Para el alivio de los síntomas de fiebre y cefalea que pueden aparecer durante el tratamiento con IntronA se ha utilizado con éxito el paracetamol. La dosis recomendada de paracetamol es de 500 mg a 1 g, 30 minutos antes de la administración de IntronA. La dosis máxima de paracetamol a administrar es de 1 g cuatro veces al día.

IntronA debe emplearse con precaución en pacientes con procesos médicos debilitantes, tales como historia de enfermedad pulmonar (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o diabetes mellitus con tendencia a la cetoacidosis. También deberá tenerse precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación (por ejemplo, tromboflebitis, embolia pulmonar) o mielosupresión severa.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con IntronA, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han comunicado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver 4.5). Todo paciente que desarrolle fiebre, tos, disnea u otros síntomas respiratorios deberá ser sometido a estudio radiológico de tórax. Si la placa de tórax muestra infiltrados pulmonares o existe evidencia de afectación de la función pulmonar, el paciente debe ser estrechamente controlado y, si se precisa, suspender el tratamiento con el interferón alfa. Aunque este cuadro se ha comunicado con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón alfa, también se ha comunicado en pacientes con enfermedades oncológicas tratadas con interferón alfa. La pronta suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides han mostrado conllevar la resolución de los acontecimientos adversos pulmonares.

Los acontecimientos adversos oculares (ver 4.8) aunque parecen ocurrir tras el empleo del medicamento durante varios meses, también se han comunicado tras períodos más breves de tratamiento. Se recomienda que todo paciente que, durante el tratamiento con IntronA, aqueje alteraciones de la agudeza visual o de los campos visuales o que comunique cualquier otro síntoma oftalmológico, sea sometido a exploración oftalmológica. En los pacientes con diabetes mellitus o con hipertensión, antes del tratamiento con interferón se recomienda la práctica de una exploración oftalmológica basal para diferenciar los eventos retinianos de los cuadros hallados en las retinopatías diabética o hipertensiva.

Se han observado en algunos pacientes durante el tratamiento con IntronA efectos severos sobre el SNC, en especial depresión, ideación suicida e intento de suicidio. Se han observado con alfa interferones otros efectos sobre el SNC que incluyen comportamiento agresivo, confusión y alteraciones del estado mental. Si los pacientes presentan problemas psiquiátricos o del SNC, incluyendo depresión clínica, se recomienda que el paciente sea monitorizado cuidadosamente debido a la gravedad potencial de estas reacciones adversas. Si los síntomas de efectos severos sobre el SNC persisten o empeoran, suspender el tratamiento con IntronA.

En algunos pacientes, por lo común de edad avanzada y tratados con dosis más elevadas, se ha evidenciado torpeza mental de grado más importante y coma. Aunque estos efectos adversos son

generalmente reversibles, en algunos pacientes su resolución completa ha requerido hasta tres semanas. En muy raras ocasiones, con dosis elevadas de IntronA se han registrado convulsiones.

Los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales que requieran tratamiento con IntronA deberán ser observados cuidadosamente. En los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes y/o con enfermedad tumoral en estadio avanzado se recomienda la obtención de electrocardiogramas antes de y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente al tratamiento convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento con IntronA.

Se han observado hipertrigliceridemia y empeoramiento de la hipertrigliceridemia, algunas veces grave. Se recomienda, por tanto, controlar los niveles de lípidos.

Debido a la comunicación de casos de exacerbación de psoriasis preexistente y sarcoidosis debidos a interferón alfa, el uso de IntronA en pacientes con estas patologías sólo se recomienda si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Datos preliminares pueden indicar que el tratamiento con interferón alfa está asociado con un aumento de la tasa de rechazo del injerto (trasplantes de hígado y riñón).

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos durante el tratamiento con interferones alfa. Las manifestaciones clínicas de enfermedad autoinmune durante el tratamiento con interferón pueden tener lugar más frecuentemente en pacientes predispuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes.

Suspender el tratamiento con IntronA en pacientes con hepatitis crónica que desarrollen prolongación de los marcadores de coagulación, lo cual puede indicar descompensación hepática.

Hepatitis C Crónica:

Tratamiento de combinación con ribavirina: Véase también el etiquetado de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

Monoterapia: De manera infrecuente, pacientes tratados con IntronA por una hepatitis C crónica han desarrollado trastornos tiroideos, tanto del tipo de hipotiroidismo como de hipertiroidismo. En los ensayos clínicos donde se utilizó IntronA como terapia, el 2,8 % de los pacientes desarrolló trastornos tiroideos. Los mencionados trastornos se controlaron mediante tratamiento convencional de la disfunción tiroidea en cuestión. Se desconoce cuál es el mecanismo por el que IntronA puede alterar el estado del tiroides. Antes del comienzo del tratamiento con IntronA por una hepatitis C crónica, evaluar los niveles séricos de la hormona tiroestimulante (TSH). Toda anomalía tiroidea detectada en ese momento deberá ser tratada mediante tratamiento convencional. Puede iniciarse la administración de IntronA si, con el tratamiento oportuno, los niveles de TSH se mantienen dentro del rango normal. Determinar los niveles de TSH si, durante el curso del tratamiento con IntronA, un paciente desarrollara síntomas compatibles con una posible disfunción tiroidea. En caso de disfunción tiroidea, podrá continuarse el tratamiento con IntronA si los niveles de TSH pueden mantenerse dentro del rango normal con el tratamiento oportuno. La suspensión del tratamiento con IntronA no ha revertido la disfunción tiroidea surgida durante el tratamiento.

Quimioterapia concomitante: La administración de IntronA en combinación con otros agentes quimioterápicos (por ejemplo, Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido) puede resultar en un aumento del riesgo de toxicidad (en cuanto a severidad y duración), que puede ser amenazante para la vida o de desenlace fatal como consecuencia de los medicamentos administrados concomitantemente. Los eventos adversos potencialmente amenazantes para la vida o de desenlace fatal comunicados con mayor frecuencia son mucositis, diarrea, neutropenia, afectación renal y trastornos electrolíticos. Debido al riesgo de aumento de la toxicidad, es preciso el ajuste cuidadoso de las dosis de IntronA y de los agentes quimioterápicos administrados concomitantemente (ver 4.5).

Determinaciones de Laboratorio: Antes de, y periódicamente durante el tratamiento sistémico con IntronA, deberá llevarse a cabo en todos los pacientes la práctica de exámenes hematológicos y de

bioquímica sanguínea estándar (recuento hemático completo con diferencial, recuento de plaquetas, electrolitos, enzimas hepáticas, proteínas séricas, bilirrubina y creatinina séricas).

Durante el tratamiento de la hepatitis B o C el ritmo recomendado de exámenes es en las semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16 y posteriormente, cada dos meses durante el tratamiento. Si, durante el tratamiento con IntronA, la ALT se eleva 2 o más veces sobre su valor basal, podrá proseguirse la administración de IntronA siempre que no se observen signos y síntomas de insuficiencia hepática. Durante la elevación de la ALT, deberán controlarse a intervalos de dos semanas las pruebas de función hepática: ALT, tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubina.

En los pacientes tratados por un melanoma maligno, deberá controlarse la función hepática y la cifra de leucocitos con diferencial de manera semanal durante la fase de inducción del tratamiento y mensualmente durante la fase de mantenimiento del tratamiento.

Efecto sobre la fertilidad: El interferón puede afectar la fertilidad (ver 4.6 y 5.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los fármacos narcóticos, hipnóticos o sedantes deberán administrarse con precaución en su empleo concomitante con IntronA.

No se han evaluado de manera plena las posibles interacciones entre IntronA y otros medicamentos. Deberá tenerse precaución en la administración de IntronA en combinación con otros agentes potencialmente mielosupresores.

Los interferones pueden afectar los procesos metabólicos oxidativos. Esto deberá tenerse en cuenta durante el tratamiento concomitante con medicamentos que se metabolizan por esta vía, como los derivados de la xantina, teofilina o aminofilina. Durante el tratamiento concomitante con xantinas deberán monitorizarse los niveles séricos de teofilina y ajustarse su dosis si fuera preciso.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con IntronA, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han comunicado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver 4.4).

La administración de IntronA en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido) puede conducir a incrementar el riesgo de toxicidad (severidad y duración) (ver 4.4).

(Véase también el etiquetado de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica).

4.6 Embarazo y lactancia

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véase también el etiquetado de la ribavirina.

En mujeres tratadas con interferón leucocitario humano se ha comunicado la disminución de las concentraciones séricas de estradiol y progesterona. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. IntronA deberá emplearse con precaución en el hombre fértil.

No hay datos clínicos disponibles en embarazadas expuestas con interferón alfa-2b. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver 5.3). Se desconoce la importancia de estos datos para los humanos. IntronA solamente se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si los componentes de este medicamento se eliminan por la leche humana. Dada la posibilidad de reacciones adversas de IntronA en los lactantes, deberá decidirse si suspender la lactancia materna o suspender el medicamento, tras consideración de la importancia del tratamiento para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que pueden mostrar fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento con IntronA y por lo tanto se recomienda que eviten la conducción o el uso de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véanse en el etiquetado de la ribavirina las reacciones adversas asociadas a ribavirina.

En ensayos clínicos realizados en un amplio intervalo de indicaciones y con un gran intervalo de dosis, (desde 6 MUI/m²/semana en tricoleucemia hasta 100 MUI/m²/semana en melanoma) las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia fueron fiebre, fatiga, cefalea y mialgias. La fiebre y la fatiga desaparecieron a menudo dentro de las 72 horas de la interrupción o suspensión del tratamiento.

El perfil de seguridad que se muestra se determinó a partir de 4 ensayos clínicos en hepatitis C en los que se trataron a los pacientes con IntronA solo o en combinación con ribavirina durante un año. Todos los pacientes de estos ensayos recibieron 3 MUI de IntronA tres veces a la semana. En la Tabla 1 se presenta el porcentaje de pacientes $\geq 10\%$ que comunicaron reacciones adversas (relacionadas con el tratamiento) como intervalo para representar las incidencias comunicadas en grupos de tratamiento individuales de estos ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente tratados durante un año. La gravedad fue generalmente de leve a moderada.

Tabla 1: Reacciones adversas comunicadas en ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente tratados durante un año ($\geq 10\%$ de pacientes)		
	IntronA (n = 806)	IntronA + ribavirina (n = 1.010)
Trastornos en el punto de inyección		
Inflamación en el punto de inyección	9-16 %	6-17 %
Reacción en el punto de inyección	5-8 %	3-36 %
Organismo en general		
Cefalea	51-64 %	48-64 %
Fatiga	42-70 %	43-68 %
Escalofríos	15-39 %	19-41 %
Fiebre	29-39 %	29-41 %
Síntomas pseudogripales	19-37 %	18-29 %
Astenia	9-30 %	9-30 %
Pérdida de peso	6-11 %	9-19 %
Aparato gastrointestinal		
Náuseas	18-31 %	25-44 %
Anorexia	14-19 %	19-26 %
Diarrea	12-22 %	13-18 %
Dolor abdominal	9-17 %	9-14 %
Vómitos	3-10 %	6-10 %
Aparato músculo-esquelético		
Mialgias	41-61 %	30-62 %
Artralgias	25-31 %	21-29 %
Dolor músculo-esquelético	15-20 %	11-20 %
Psiquiátricos		
Depresión	16-36 %	25-34 %
Irritabilidad	13-27 %	18-34 %
Insomnio	21-28 %	33-41 %
Ansiedad	8-12 %	8-16 %
Disminución de la concentración	8-14 %	9-21 %
Labilidad emocional	5-8 %	5-11 %
Piel y faneras		
Alopecia	22-31 %	26-32 %
Prurito	6-9 %	18-27 %
Sequedad cutánea	5-8 %	10-21 %
Rash	5-7 %	15-24 %
Aparato respiratorio		
Faringitis	3-7 %	7-13 %
Tos	3-7 %	8-11 %
Disnea	2-9 %	10-22 %
Otros		
Mareo	8-18 %	10-22 %
Infección vírica	0-7 %	3-10 %

Las reacciones adversas comunicadas entre un 5 y 10 % en el grupo de tratamiento que recibía IntronA y ribavirina fueron sequedad de boca, aumento de la sudoración, dolor de pecho, malestar general, dispepsia, estomatitis, agitación, nerviosismo, visión borrosa y leucopenia.

Las reacciones adversas comunicadas entre un 2 y 5 % en el grupo de tratamiento que recibía IntronA y ribavirina fueron dolor en el punto de inyección, enrojecimiento facial, alteración de la glándula

lagrimal, eritema, dolor en el cuadrante superior derecho, hipertensión, confusión, hipoestesia, disminución de la libido, parestesia, vértigo, hipertiroidismo, hipotiroidismo, estreñimiento, glositis, heces blandas, tinnitus, palpitación, taquicardia, hepatomegalia, hiperuricemia, trombocitopenia, somnolencia, amenorrea, menorragia, alteración menstrual, herpes simple, tos no productiva, epistaxis, congestión nasal, alteración respiratoria, rinitis, sinusitis, rash eritematoso, rash maculopapular, alteraciones en el gusto, migraña, conjuntivitis, dolor ocular y visión anormal.

Las reacciones adversas observadas en hepatitis C son las mismas que aquellas comunicadas cuando IntronA se administra en otras indicaciones, con un aumento en la incidencia que se puede prever, relacionado con la dosis. Por ejemplo, en un ensayo de tratamiento con IntronA adyuvante a dosis alta en pacientes con melanoma, las incidencias de fatiga, fiebre, mialgia, neutropenia/anemia, anorexia, náuseas y vómitos, diarrea, escalofríos, síntomas pseudogripales, depresión, alopecia, alteración del gusto y mareo fueron mayores que en los ensayos en hepatitis C. La severidad también se incrementó con tratamiento de dosis alta (Grados 3 y 4 de la OMS, en el 66 % y 14 % de los pacientes, respectivamente) en comparación con la gravedad de leve a moderada generalmente asociada con dosis bajas. Las reacciones adversas fueron generalmente manejadas mediante un ajuste de dosis.

Los acontecimientos adversos adicionales se observaron escasamente o muy escasamente durante ensayos clínicos en otras indicaciones o después de la comercialización del interferón alfa-2b. Estos incluyen: **Organismo en general:** edema facial; **Cardiovascular:** hipotensión; **Sistema nervioso central y periférico:** alteraciones de la consciencia, neuropatía, polineuropatía, crisis epiléptica; **Auditivos y laberínticos:** trastorno auditivo; **Transtornos endocrinos:** diabetes, diabetes agravada; **Gastrointestinal:** pancreatitis, aumento del apetito, sangrado gingival; **Sistema hepático y biliar:** hepatotoxicidad, incluyendo fatalidad; **Trastornos metabólicos y nutricionales:** hiperglicemia, hipertrigliceridemia; **Musculosquelético:** rabdomiólisis, algunas veces grave, calambres en las piernas, dolor de espalda; **Psiquiátrico:** comportamiento agresivo, ideación suicida, intentos de suicidio, suicidio, psicosis, incluyendo alucinaciones; **Sistema respiratorio:** infiltrados pulmonares, neumonitis, neumonía; **Sistema urinario:** síndrome nefrótico, insuficiencia renal, fallo renal; **Vascular (alteraciones extracardíacas):** isquemia periférica.

Muy escasamente IntronA utilizado solo o en combinación con ribavirina se puede asociar con anemia aplásica.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis o exacerbación de la sarcoidosis.

Los acontecimientos adversos cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver 4.4). En raras ocasiones, se ha comunicado el desarrollo de una miocardiopatía pasajera reversible en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca. Muy escasamente también se ha comunicado isquemia cardíaca e infarto de miocardio.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluido IntronA se han observado raramente hemorragias retinianas, manchas algodonosas y obstrucción de una arteria o vena retinianas (ver 4.4).

Las anomalías clínicamente significativas de las determinaciones de laboratorio, aparecidas por lo común con dosis superiores a los 10 millones de UI al día, incluyen reducción de las cifras de granulocitos y leucocitos; disminución de los valores de hemoglobina y de la cifra de plaquetas; elevaciones de fosfatasa alcalina, LDH, creatinina y nitrógeno uréico séricos. Se han observado elevaciones anómalas de los niveles séricos de ALT/AST (SGPT/SGOT) en algunos pacientes sin hepatitis, y también en algunos otros con hepatitis B crónica coincidiendo con el aclaramiento de la DNAp vírica.

4.9 Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis que hayan derivado en manifestaciones clínicas agudas. Sin embargo, si se produjera, está indicado, como con cualquier otro producto farmacológicamente activo, el tratamiento sintomático, con control frecuente de los signos vitales y estrecha observación del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, citoquinas e inmunomoduladores, interferones, interferón alfa-2b, código ATC: L03A B05

IntronA es una formulación estéril y estable de interferón alfa-2b altamente purificado producido mediante técnicas de DNA recombinante. El interferón alfa-2b recombinante es una proteína hidrosoluble con un peso molecular de aproximadamente 19.300 daltons. Se obtiene a partir de una clona de *E. coli* que contiene un plásmido hibridado mediante ingeniería genética incluyendo un gen de interferón alfa-2b de leucocitos humanos.

La actividad de IntronA se expresa en términos de UI, 1 mg de proteína de interferón alfa-2b recombinante equivale a $2,6 \times 10^8$ UI. Las Unidades Internacionales se determinan por comparación de la actividad del interferón alfa-2b recombinante con la actividad de la preparación de referencia internacional de interferón leucocitario humano establecida por la Organización Mundial de la Salud.

Los interferones son una familia de pequeñas moléculas proteicas con unos pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. Son producidos y segregados por las células en respuesta a infecciones víricas o a diferentes inductores de origen sintético y biológico. Se han identificado tres clases principales de interferones: alfa, beta y gamma. Estas tres clases principales no son dentro de sí homogéneas, sino que pueden contener diversas especies moleculares de interferón. Se han identificado más de 14 interferones alfa humanos genéticamente distintos. IntronA se ha clasificado como interferón alfa-2b recombinante.

Los interferones ejercen sus actividades celulares mediante su unión a receptores de membrana específicos en la superficie celular. Los receptores de los interferones humanos, aislados a partir de células linfoblastoides humanas (células de Daudi), muestran ser proteínas altamente asimétricas. Presentan selectividad por los interferones humanos pero no por los murinos, lo que sugiere una especificidad de especie. Los estudios con otros interferones han demostrado dicha especificidad de especie. Sin embargo, ciertas especies del mono, por ejemplo, el mono rhesus, son susceptibles a la estimulación farmacodinámica por la exposición a los interferones tipo 1 humanos.

Los resultados de diversos estudios sugieren que, una vez que se ha unido a la membrana celular, el interferón inicia una compleja secuencia de eventos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se considera que este proceso es responsable, al menos en parte, de las distintas respuestas celulares al interferón, incluida la inhibición de la replicación vírica en las células infectadas por virus, la supresión de la proliferación celular y el desarrollo de actividades inmunomoduladoras tales como la estimulación de la actividad fagocitaria de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos frente a las células diana. Algunas de, o todas, estas actividades pueden contribuir a los efectos terapéuticos del interferón.

El interferón alfa-2b recombinante ha mostrado efectos antiproliferativos en estudios que han empleado sistemas de cultivo de células animales y humanas, así como en heteroinjertos de tumores humanos en el animal. Se ha demostrado una importante actividad inmunomoduladora *in vitro*.

El interferón alfa-2b recombinante también inhibe la replicación vírica *in vitro* e *in vivo*. Aunque se desconoce cuál es el mecanismo exacto de la acción antivírica del interferón alfa-2b recombinante, parece que el producto altera el metabolismo de la célula huésped. Esta acción inhibe la replicación vírica o, si ésta tiene lugar, la progenie de viriones es incapaz de abandonar la célula.

Hepatitis B crónica:

La experiencia clínica actual en pacientes que permanecen en tratamiento con interferón alfa-2b durante 4 a 6 meses, indica que el tratamiento puede producir aclaramiento del ADN-VHB sérico. Se ha observado una mejoría en la histología hepática. En pacientes adultos con pérdida del HBeAg y ADN-VHB, se ha observado una reducción significativa en morbilidad y mortalidad.

Se ha administrado interferón alfa-2b a niños con hepatitis B crónica activa (6 MUI/m² tres veces a la semana durante 6 meses). Debido a un defecto metodológico, la eficacia no pudo demostrarse. Además, los niños tratados con interferón alfa-2b experimentaron una tasa de crecimiento reducida y se observaron algunos casos de depresión.

Hepatitis C crónica:

Se ha estudiado IntronA solo o en combinación con ribavirina en 4 ensayos clínicos de Fase III aleatorizados en 2.552 pacientes no tratados con interferón con hepatitis C crónica. Los ensayos compararon la eficacia de IntronA utilizado solo o en combinación con ribavirina. La eficacia se definió como respuesta virológica mantenida, 6 meses después del final del tratamiento. Los pacientes elegibles para estos ensayos tenían hepatitis C crónica confirmada por un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) frente al ARN-VHC positivo (> 100 copias/ml), una biopsia hepática coherente con un diagnóstico histológico de hepatitis crónica con ninguna otra causa para la hepatitis crónica y ALT sérica anormal.

IntronA se administró a una dosis de 3 MUI tres veces a la semana como monoterapia o en combinación con ribavirina. La mayoría de los pacientes en estos ensayos clínicos fueron tratados durante un año. Todos los pacientes fueron monitorizados durante un periodo adicional de 6 meses después de finalizar el tratamiento para determinación de la respuesta virológica mantenida. Las tasas de respuesta virológica mantenida para los grupos de tratamiento tratados durante un año con IntronA solo o en combinación con ribavirina (de dos estudios) se muestran en la Tabla 2.

La co-administración de IntronA con ribavirina como mínimo duplicó la eficacia de IntronA para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes no tratados. El genotipo del VHC y la carga vírica inicial son factores pronóstico que se sabe que afectan a las tasas de respuesta. La tasa de respuesta incrementada para la combinación de Intron A + ribavirina, comparada con IntronA solo, se mantiene a través de todos los subgrupos. El beneficio relativo de la terapia de combinación con IntronA + ribavirina es particularmente significativo en el subgrupo de pacientes más difícil de tratar (genotipo 1 y alta carga viral) (Tabla 2).

Las tasas de respuesta en estos ensayos se incrementaron con el cumplimiento. Independientemente del genotipo, los pacientes tratados con IntronA en combinación con ribavirina que recibieron ≥ 80 % de su tratamiento presentaron una mayor respuesta mantenida a los 6 meses después de 1 año de tratamiento, con respecto a aquellos que recibieron < 80 % del tratamiento (56 % frente a 32 % en ensayo C/I98-580).

Tabla 2 Tasas de respuesta virológica mantenida con IntronA + ribavirina (un año de tratamiento) por genotipo y carga viral			
Genotipo del VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Todos los Genotipos	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 millones de copias/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 millones de copias/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MUI tres veces a la semana)

I/R IntronA (3 MUI tres veces a la semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día)

Pacientes con recidiva: Un total de 345 pacientes con recidiva al interferón alfa fueron tratados en dos ensayos clínicos con IntronA en monoterapia o en combinación con ribavirina. En estos pacientes, la adición de ribavirina a IntronA incrementó en 10 veces la eficacia de IntronA utilizado solo en el tratamiento de la hepatitis C crónica (48,6 % frente a 4,7 %). Este incremento en eficacia incluía pérdida del VHC sérico (< 100 copias/ml por PCR), mejoría en inflamación hepática y normalización de la ALT, y se mantuvo cuando se midió a los 6 meses después de finalizar el tratamiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética de IntronA en voluntarios sanos tras la administración de dosis únicas de 5 millones de UI/m² y 10 millones de UI administradas por vía subcutánea, 5 millones de UI/m² administradas por vía intramuscular y en perfusión intravenosa de 30 minutos. Las concentraciones séricas medias de interferón tras las inyecciones subcutánea e intramuscular fueron comparables. La C_{max} se produjo de tres a 12 horas después de la dosis más baja y de seis a ocho horas después en el caso de la dosis más alta. Las semividas de eliminación de las inyecciones de interferón fueron de aproximadamente dos a tres horas y seis a siete horas, respectivamente. Los niveles séricos se encontraron por debajo del límite de detección a las 16 y 24 horas, respectivamente, de la inyección. Tanto la administración subcutánea como la intramuscular resultaron en unas biodisponibilidades superiores al 100 %.

Tras la administración intravenosa, los niveles séricos de interferón alcanzaron su pico (135 a 273 UI/ml) al término de la perfusión, declinando después de forma ligeramente más rápida que tras las administraciones subcutánea o intramuscular del medicamento y haciéndose no detectables a las cuatro horas de la perfusión. La semivida de eliminación fue de aproximadamente dos horas.

En las tres vías de administración, los niveles urinarios de interferón se encontraron por debajo del límite de detección.

En ensayos clínicos monitorizados por Schering-Plough, en muestras séricas de pacientes tratados con IntronA se han llevado a cabo estudios de determinación de factores neutralizantes del interferón. Los factores neutralizantes del interferón son anticuerpos que neutralizan la actividad antivírica del interferón. La incidencia clínica de desarrollo de factores neutralizantes en pacientes tumorales tratados

sistémicamente fue del 2,9 %, y del 6,2 % en pacientes con hepatitis crónica. Los títulos detectados fueron bajos en casi todos los casos y, por lo común, no cursaron con pérdida de la respuesta o con cualquier otro fenómeno autoinmune. En los pacientes con hepatitis no se observó aparentemente una pérdida de la respuesta que se asociara a los bajos títulos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aunque se admite generalmente que los interferones son específicos de especie, se han llevado a cabo estudios de toxicidad en animales. Las inyecciones de interferón alfa-2b recombinante humano durante períodos de hasta tres meses no han mostrado evidencia de toxicidad en ratones, ratas y conejos. La dosificación diaria de monos cynomolgus con 20×10^6 UI/kg/día durante 3 meses no causó toxicidad notable. La toxicidad se demostró en monos a los que se les administró 100×10^6 UI/kg/día durante 3 meses.

En estudios sobre el empleo del interferón en primates se han observado trastornos del ciclo menstrual (ver 4.4).

Los resultados de los estudios de reproducción en el animal indican que el interferón alfa-2b recombinante no ha sido teratogénico en la rata o conejo, ni ha afectado de manera adversa la preñez, el desarrollo fetal o la capacidad reproductora de las crías de las ratas tratadas. Interferón alfa-2b ha demostrado tener efectos abortivos en *Macaca mulatta* (mono rhesus) a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m². El aborto se observó en todos los grupos de dosis (7,5 millones, 15 millones y 30 millones de UI/kg) y fue estadísticamente significativo frente al control en los grupos de dosis media y alta (correspondiendo a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m²). Se sabe que dosis altas de otras formas de interferones alfa y beta producen efectos anovulatorios y abortivos relacionados con la dosis en el mono rhesus.

Los estudios de mutagenia con interferón alfa-2b no revelaron acontecimientos adversos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en 6.6.

6.3 Periodo de validez

18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 2°C – 8°C (en nevera). No congelar. Para su transporte, la solución puede mantenerse a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta siete días antes de su utilización. IntronA puede volver a refrigerarse en cualquier momento de este periodo de siete días. Si el producto no se utiliza en el periodo de siete días, no puede refrigerarse otra vez para un nuevo periodo de conservación, por lo que deberá desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

3 millones de UI: vial de 2 ml, vidrio flint de tipo I:

- 1 vial
- 1 vial, 1 jeringa para inyección, 1 aguja de inyección y 1 toallita limpiadora
- 6 viales, 6 jeringas para inyección, 6 agujas de inyección y 6 toallitas limpiadoras
- 12 viales, 12 jeringas para inyección, 12 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

IntronA solución inyectable, puede inyectarse directamente tras extraer del vial con una jeringa para inyección estéril las dosis adecuadas.

Preparación de IntronA para su perfusión intravenosa: La perfusión deberá prepararse inmediatamente antes de su empleo. Para la obtención de la dosis adecuada pueden utilizarse viales de cualquier presentación; no obstante, la concentración final de interferón en la solución de cloruro sódico no deberá ser menor de 0,3 millones de UI/ml. Extraer del (de los) vial(es) la dosis adecuada de IntronA, añadirla a 50 ml de solución de cloruro sódico al 0,9 % en un frasco de vidrio o bolsa de PVC para vía intravenosa y administrar a lo largo de 20 minutos.

CON INTRONA SOLUCIÓN INYECTABLE NO PUEDE PERFUNDIRSE CONCOMITANTEMENTE NINGÚN OTRO MEDICAMENTO.

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, antes de su administración, IntronA, solución inyectable, deberá examinarse visualmente en cuanto a partículas y cambio de color.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/127/011
EU/1/99/127/012
EU/1/99/127/013
EU/1/99/127/014

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

9 de marzo de 2000

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

IntronA 5 millones de UI solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de IntronA solución inyectable, vial monodosis, contiene 5 millones de UI de interferón alfa-2b recombinante en 0,5 ml de solución.

Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

La solución es clara e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hepatitis B Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis B crónica asociada con evidencia de replicación viral de la hepatitis B (presencia de ADN-VHB y HBeAg), ALT elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica probada histológicamente que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean ARN-VHC o anti-VHC séricos positivos.

El mejor modo de usar IntronA en esta indicación es en combinación con ribavirina.

Tricoleucemia: Tratamiento de pacientes con tricoleucemia.

Leucemia Mieloide Crónica:

Monoterapia: Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica cromosoma Filadelfia o translocación bcr/abl positiva.

La experiencia clínica indica que se puede conseguir una respuesta hematológica y citogenética mayor/menor en la mayoría de los pacientes tratados. Una respuesta citogenética mayor se define por < 34 % de células leucémicas Ph⁺ en la médula ósea, mientras que una respuesta menor es ≥ 34 %, pero < 90 % de células Ph⁺ en la médula.

Tratamiento de combinación: La combinación de interferón alfa-2b y citarabina (Ara-C) administrada durante los primeros 12 meses del tratamiento ha demostrado un incremento significativo en la tasa de las respuestas citogenéticas mayores y prolongar significativamente la supervivencia global a los tres años en comparación a la monoterapia de interferón alfa-2b.

Mieloma Múltiple: Como tratamiento de mantenimiento en pacientes que han alcanzado una remisión objetiva (reducción de más del 50 % de la proteína monoclonal) después de la quimioterapia de inducción inicial.

La experiencia clínica actual indica que el tratamiento de mantenimiento con interferón alfa-2b prolonga la fase plateau; sin embargo, no se han demostrado concluyentemente los efectos sobre la supervivencia global.

Linfoma Folicular: Tratamiento del linfoma folicular de alta carga tumoral concomitantemente con la poliquimioterapia de inducción apropiada, como los regímenes de tipo CHOP. La alta carga tumoral se define por tener al menos una de las siguientes características: masa tumoral voluminosa (> 7 cm), afectación de tres o más ganglios linfáticos (cada uno > 3 cm), síntomas sistémicos (pérdida de peso > 10 %, fiebre > 38°C durante más de 8 días, o sudores nocturnos), esplenomegalia más allá del ombligo, obstrucción de órganos principales o síndrome de compresión, compromiso orbital o epidural, efusión grave o leucemia.

Tumor Carcinoide: Tratamiento de tumores carcinoideos con afectación linfática o metástasis hepática y con “síndrome carcinoide”.

Melanoma Maligno: Como tratamiento adyuvante en pacientes que están libres de la enfermedad después de la cirugía pero que tienen alto riesgo de recidiva sistémica, por ejemplo, pacientes con afectación de los ganglios linfáticos primaria o recurrente (clínica o patológica).

4.2 Posología y forma de administración

IntronA puede administrarse empleando jeringas para inyección desechables de cristal o plástico.

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la enfermedad.

Si, durante el curso del tratamiento con IntronA en cualquiera de sus indicaciones, se desarrollaran reacciones adversas, modificar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento hasta que aquéllas desaparezcan. Si, tras el adecuado ajuste de dosis, se produjera una intolerancia persistente o recurrente, o la enfermedad progresara, suspender el tratamiento con IntronA. A criterio del médico, el paciente podrá auto-administrarse la dosis en los regímenes con dosis de mantenimiento administradas por vía subcutánea.

Hepatitis B Crónica: La dosis recomendada está en el intervalo de 5 a 10 millones de UI administrados subcutáneamente tres veces a la semana (días alternos) durante un período de 4 a 6 meses.

La dosis administrada se deberá reducir un 50 % en el caso de ocurrir trastornos hematológicos (leucocitos < 1.500/mm³, granulocitos < 1.000/mm³, trombocitos < 100.000/mm³). El tratamiento deberá interrumpirse en el caso de leucopenia severa (< 1.200/mm³), neutropenia severa (< 750/mm³) o trombocitopenia severa (< 70.000/mm³).

En todos los pacientes, si no se observa mejoría en el ADN-VHB sérico después de 3 a 4 meses de tratamiento (a la dosis tolerada máxima), suspender el tratamiento con IntronA.

Hepatitis C Crónica: IntronA se administra por vía subcutánea a la dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (días alternos), se administre como monoterapia o en combinación con ribavirina (véanse en la Ficha Técnica de la ribavirina la dosis de las cápsulas de ribavirina y las normas de modificación de la dosis para el tratamiento de combinación).

Pacientes con recidiva:

IntronA se administra en combinación con ribavirina.

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 6 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA en combinación con ribavirina durante 6 meses.

Pacientes no tratados:

La eficacia de IntronA se aumenta cuando se administra en combinación con ribavirina. IntronA se deberá administrar solo únicamente en caso de intolerancia o contraindicación a ribavirina.

IntronA en combinación con ribavirina:

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 12 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA en combinación con ribavirina durante al menos 6 meses.

El tratamiento deberá continuarse durante otro período de 6 meses (por ejemplo, un total de 12 meses) en pacientes que presentan ARN-VHC negativo a los 6 meses y con genotipo viral 1 (como se determinó en una muestra pretratamiento) y alta carga viral pretratamiento.

Otros factores de pronóstico negativo (edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente) deberán tenerse en cuenta en orden a extender el tratamiento a 12 meses.

Durante los ensayos clínicos, los pacientes que no mostraban una respuesta virológica tras 6 meses de tratamiento (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección) no llegaron a tener unas respuestas virológicas mantenidas (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección seis meses después de la retirada del tratamiento).

IntronA solo:

Todavía no está completamente establecida la duración óptima del tratamiento con IntronA solo, pero se aconseja un tratamiento de entre 12 y 18 meses.

Se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA solo durante por lo menos 3 a 4 meses, llegado a este punto deberá determinarse el estado ARN-VHC. El tratamiento deberá continuarse en pacientes que manifiesten ARN-VHC negativo.

Tricoleucemia: La dosis recomendada es de 2 millones de UI/m² administrada por vía subcutánea tres veces por semana (días alternos), tanto en pacientes esplenectomizados como no esplenectomizados. En la mayoría de los pacientes con Tricoleucemia, la normalización de una o más de las variables hematológicas comienza en el plazo de uno a dos meses de tratamiento con IntronA. La mejoría de las tres variables hematológicas (recuento de granulocitos, recuento de plaquetas y cifra de hemoglobina) puede requerir seis o más meses. Este régimen debe mantenerse, salvo que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste una intolerancia severa.

Leucemia Mieloide Crónica: La dosis recomendada de IntronA es de 4 a 5 millones de UI/m² administrada una vez al día por vía subcutánea. Algunos pacientes han demostrado beneficiarse de IntronA 5 millones de UI/m² administrado una vez al día por vía subcutánea en asociación con 20 mg/m² de citarabina (Ara-C) administrados por vía subcutánea una vez al día durante 10 días por mes (hasta una dosis diaria máxima de 40 mg). Cuando el recuento de leucocitos esté controlado, administrar la dosis máxima tolerada de IntronA (de 4 a 10 millones de UI/m² al día) para mantener la remisión hematológica.

El tratamiento con IntronA deberá suspenderse si después de 8 a 12 semanas de tratamiento no se ha obtenido al menos una remisión hematológica parcial o una citorreducción clínicamente significativa.

Mieloma Múltiple: Tratamiento de mantenimiento: En los pacientes que tras la quimioterapia de inducción inicial se encuentran en la fase plateau (reducción de más del 50 % de la proteína monoclonal), puede administrarse interferón alfa-2b en monoterapia, por vía subcutánea, a la dosis de 3 millones de UI/m² tres veces por semana (días alternos).

Linfoma Folicular: Adicionalmente a la quimioterapia, puede administrarse interferón alfa-2b por vía subcutánea, a la dosis de 5 millones de UI tres veces por semana (días alternos) durante 18 meses. Se recomiendan los regímenes de tipo CHOP, pero sólo se tiene experiencia clínica con CHVP (combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido y prednisolona).

Tumor Carcinoide: La dosis habitual es de 5 millones de UI (3 a 9 millones de UI) administrada por vía subcutánea tres veces por semana (días alternos). Los pacientes con enfermedad avanzada pueden precisar una dosis diaria de 5 millones de UI. El tratamiento se suspenderá temporalmente durante la cirugía y tras ella. El tratamiento podrá proseguirse mientras dure la respuesta del paciente al tratamiento con interferón alfa-2b.

Melanoma Maligno: Como tratamiento de inducción, interferón alfa-2b se administra por vía intravenosa a la dosis de 20 millones de UI/m² una vez al día cinco días por semana durante cuatro semanas; la dosis calculada de interferón alfa-2b se añade a una solución de cloruro sódico al 0,9 % y se administra en perfusión de 20 minutos (ver 6.6). Como tratamiento de mantenimiento, la dosis recomendada es de 10 millones de UI/m² por vía subcutánea, tres veces por semana (días alternos), durante 48 semanas.

Si, durante el tratamiento con interferón alfa-2b, se desarrollaran reacciones adversas severas, en especial si la cifra de granulocitos desciende a $< 500/\text{mm}^3$ o los valores de ALT/AST se elevan a > 5 veces el límite superior de la normalidad, suspender temporalmente el tratamiento hasta que desaparezca la reacción adversa en cuestión. El tratamiento con interferón alfa-2b se reiniciará al 50 % de la dosis previa. Si la intolerancia persistiera tras el ajuste de la dosis o la cifra de granulocitos disminuyera a $< 250/\text{mm}^3$ o los valores de ALT/AST se elevaran a > 10 veces el límite superior de la normalidad, suspender el tratamiento con interferón alfa-2b.

Aunque se desconoce la dosis óptima (mínima) para un beneficio clínico completo, los pacientes deben ser tratados a la dosis recomendada, con la reducción de dosis por toxicidad como se ha descrito.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Enfermedad cardíaca severa preexistente, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio reciente, alteraciones arrítmicas severas
- Disfunción renal o hepática severas, incluida la debida a metástasis
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC) (ver 4.4)
- Condición psiquiátrica severa preexistente o una historia de alteración psiquiátrica severa
- Hepatitis crónica con cirrosis hepática descompensada
- Hepatitis crónica en pacientes que están siendo tratados, o lo han sido recientemente, con inmunosupresores, excluyendo el tratamiento previo con corticosteroides
- Hepatitis autoinmune; o historia de enfermedad autoinmune; pacientes que han recibido un trasplante y que se encuentran inmunosuprimidos
- Enfermedad tiroidea preexistente, salvo que pueda controlarse con tratamiento convencional

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si el interferón alfa-2b se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véase también el etiquetado de la ribavirina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para todos los pacientes:

Durante el tratamiento con IntronA se han observado en raras ocasiones reacciones agudas de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia) al interferón alfa-2b. En caso de que se produjera una reacción de este tipo, suspender el medicamento e instituir el tratamiento médico adecuado. Los rashes pasajeros no precisan la interrupción del tratamiento.

Las experiencias adversas de grado moderado a severo pueden precisar la modificación del régimen de dosis administrado al paciente o, en algunos casos, la terminación del tratamiento con IntronA. Todo paciente que durante el tratamiento con IntronA desarrolle una anomalía de las pruebas de función

hepática deberá ser controlado estrechamente, con suspensión del tratamiento si progresaran los signos y síntomas.

Durante el tratamiento con IntronA, o hasta transcurridos dos días de él, puede presentarse hipotensión, que puede precisar la institución de tratamiento de soporte.

Dado que en algunos pacientes se ha observado el desarrollo de hipotensión por depleción de fluidos, en los pacientes tratados con IntronA deberá mantenerse una hidratación adecuada. Puede precisarse fluidoterapia.

Aunque, en caso de fiebre, ésta puede asociarse con el síndrome pseudogripal que se ha comunicado con frecuencia durante el tratamiento con interferón, si ésta fuera persistente deberán descartarse otras causas.

Para el alivio de los síntomas de fiebre y cefalea que pueden aparecer durante el tratamiento con IntronA se ha utilizado con éxito el paracetamol. La dosis recomendada de paracetamol es de 500 mg a 1 g, 30 minutos antes de la administración de IntronA. La dosis máxima de paracetamol a administrar es de 1 g cuatro veces al día.

IntronA debe emplearse con precaución en pacientes con procesos médicos debilitantes, tales como historia de enfermedad pulmonar (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o diabetes mellitus con tendencia a la cetoacidosis. También deberá tenerse precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación (por ejemplo, tromboflebitis, embolia pulmonar) o mielosupresión severa.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con IntronA, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han comunicado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver 4.5). Todo paciente que desarrolle fiebre, tos, disnea u otros síntomas respiratorios deberá ser sometido a estudio radiológico de tórax. Si la placa de tórax muestra infiltrados pulmonares o existe evidencia de afectación de la función pulmonar, el paciente debe ser estrechamente controlado y, si se precisa, suspender el tratamiento con el interferón alfa. Aunque este cuadro se ha comunicado con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón alfa, también se ha comunicado en pacientes con enfermedades oncológicas tratadas con interferón alfa. La pronta suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides han mostrado conllevar la resolución de los acontecimientos adversos pulmonares.

Los acontecimientos adversos oculares (ver 4.8) aunque parecen ocurrir tras el empleo del medicamento durante varios meses, también se han comunicado tras períodos más breves de tratamiento. Se recomienda que todo paciente que, durante el tratamiento con IntronA, aqueje alteraciones de la agudeza visual o de los campos visuales o que comunique cualquier otro síntoma oftalmológico, sea sometido a exploración oftalmológica. En los pacientes con diabetes mellitus o con hipertensión, antes del tratamiento con interferón se recomienda la práctica de una exploración oftalmológica basal para diferenciar los eventos retinianos de los cuadros hallados en las retinopatías diabética o hipertensiva.

Se han observado en algunos pacientes durante el tratamiento con IntronA efectos severos sobre el SNC, en especial depresión, ideación suicida e intento de suicidio. Se han observado con alfa interferones otros efectos sobre el SNC que incluyen comportamiento agresivo, confusión y alteraciones del estado mental. Si los pacientes presentan problemas psiquiátricos o del SNC, incluyendo depresión clínica, se recomienda que el paciente sea monitorizado cuidadosamente debido a la gravedad potencial de estas reacciones adversas. Si los síntomas de efectos severos sobre el SNC persisten o empeoran, suspender el tratamiento con IntronA.

En algunos pacientes, por lo común de edad avanzada y tratados con dosis más elevadas, se ha evidenciado torpeza mental de grado más importante y coma. Aunque estos efectos adversos son

generalmente reversibles, en algunos pacientes su resolución completa ha requerido hasta tres semanas. En muy raras ocasiones, con dosis elevadas de IntronA se han registrado convulsiones.

Los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales que requieran tratamiento con IntronA deberán ser observados cuidadosamente. En los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes y/o con enfermedad tumoral en estadio avanzado se recomienda la obtención de electrocardiogramas antes de y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente al tratamiento convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento con IntronA.

Se han observado hipertrigliceridemia y empeoramiento de la hipertrigliceridemia, algunas veces grave. Se recomienda, por tanto, controlar los niveles de lípidos.

Debido a la comunicación de casos de exacerbación de psoriasis preexistente y sarcoidosis debidos a interferón alfa, el uso de IntronA en pacientes con estas patologías sólo se recomienda si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Datos preliminares pueden indicar que el tratamiento con interferón alfa está asociado con un aumento de la tasa de rechazo del injerto (trasplantes de hígado y riñón).

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos durante el tratamiento con interferones alfa. Las manifestaciones clínicas de enfermedad autoinmune durante el tratamiento con interferón pueden tener lugar más frecuentemente en pacientes predispuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes.

Suspender el tratamiento con IntronA en pacientes con hepatitis crónica que desarrollen prolongación de los marcadores de coagulación, lo cual puede indicar descompensación hepática.

Hepatitis C Crónica:

Tratamiento de combinación con ribavirina: Véase también el etiquetado de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

Monoterapia: De manera infrecuente, pacientes tratados con IntronA por una hepatitis C crónica han desarrollado trastornos tiroideos, tanto del tipo de hipotiroidismo como de hipertiroidismo. En los ensayos clínicos donde se utilizó IntronA como terapia, el 2,8 % de los pacientes desarrolló trastornos tiroideos. Los mencionados trastornos se controlaron mediante tratamiento convencional de la disfunción tiroidea en cuestión. Se desconoce cuál es el mecanismo por el que IntronA puede alterar el estado del tiroides. Antes del comienzo del tratamiento con IntronA por una hepatitis C crónica, evaluar los niveles séricos de la hormona tiroestimulante (TSH). Toda anomalía tiroidea detectada en ese momento deberá ser tratada mediante tratamiento convencional. Puede iniciarse la administración de IntronA si, con el tratamiento oportuno, los niveles de TSH se mantienen dentro del rango normal. Determinar los niveles de TSH si, durante el curso del tratamiento con IntronA, un paciente desarrollara síntomas compatibles con una posible disfunción tiroidea. En caso de disfunción tiroidea, podrá continuarse el tratamiento con IntronA si los niveles de TSH pueden mantenerse dentro del rango normal con el tratamiento oportuno. La suspensión del tratamiento con IntronA no ha revertido la disfunción tiroidea surgida durante el tratamiento.

Quimioterapia concomitante: La administración de IntronA en combinación con otros agentes quimioterápicos (por ejemplo, Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido) puede resultar en un aumento del riesgo de toxicidad (en cuanto a severidad y duración), que puede ser amenazante para la vida o de desenlace fatal como consecuencia de los medicamentos administrados concomitantemente. Los eventos adversos potencialmente amenazantes para la vida o de desenlace fatal comunicados con mayor frecuencia son mucositis, diarrea, neutropenia, afectación renal y trastornos electrolíticos. Debido al riesgo de aumento de la toxicidad, es preciso el ajuste cuidadoso de las dosis de IntronA y de los agentes quimioterápicos administrados concomitantemente (ver 4.5).

Determinaciones de Laboratorio: Antes de, y periódicamente durante el tratamiento sistémico con IntronA, deberá llevarse a cabo en todos los pacientes la práctica de exámenes hematológicos y de

bioquímica sanguínea estándar (recuento hemático completo con diferencial, recuento de plaquetas, electrolitos, enzimas hepáticas, proteínas séricas, bilirrubina y creatinina séricas).

Durante el tratamiento de la hepatitis B o C el ritmo recomendado de exámenes es en las semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16 y posteriormente, cada dos meses durante el tratamiento. Si, durante el tratamiento con IntronA, la ALT se eleva 2 o más veces sobre su valor basal, podrá proseguirse la administración de IntronA siempre que no se observen signos y síntomas de insuficiencia hepática. Durante la elevación de la ALT, deberán controlarse a intervalos de dos semanas las pruebas de función hepática: ALT, tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubina.

En los pacientes tratados por un melanoma maligno, deberá controlarse la función hepática y la cifra de leucocitos con diferencial de manera semanal durante la fase de inducción del tratamiento y mensualmente durante la fase de mantenimiento del tratamiento.

Efecto sobre la fertilidad: El interferón puede afectar la fertilidad (ver 4.6 y 5.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los fármacos narcóticos, hipnóticos o sedantes deberán administrarse con precaución en su empleo concomitante con IntronA.

No se han evaluado de manera plena las posibles interacciones entre IntronA y otros medicamentos. Deberá tenerse precaución en la administración de IntronA en combinación con otros agentes potencialmente mielosupresores.

Los interferones pueden afectar los procesos metabólicos oxidativos. Esto deberá tenerse en cuenta durante el tratamiento concomitante con medicamentos que se metabolizan por esta vía, como los derivados de la xantina, teofilina o aminofilina. Durante el tratamiento concomitante con xantinas deberán monitorizarse los niveles séricos de teofilina y ajustarse su dosis si fuera preciso.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con IntronA, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han comunicado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver 4.4).

La administración de IntronA en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido) puede conducir a incrementar el riesgo de toxicidad (severidad y duración) (ver 4.4).

(Véase también el etiquetado de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica).

4.6 Embarazo y lactancia

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véase también el etiquetado de la ribavirina.

En mujeres tratadas con interferón leucocitario humano se ha comunicado la disminución de las concentraciones séricas de estradiol y progesterona. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. IntronA deberá emplearse con precaución en el hombre fértil.

No hay datos clínicos disponibles en embarazadas expuestas con interferón alfa-2b. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver 5.3). Se desconoce la importancia de estos datos para los humanos. IntronA solamente se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si los componentes de este medicamento se eliminan por la leche humana. Dada la posibilidad de reacciones adversas de IntronA en los lactantes, deberá decidirse si suspender la lactancia materna o suspender el medicamento, tras consideración de la importancia del tratamiento para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que pueden mostrar fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento con IntronA y por lo tanto se recomienda que eviten la conducción o el uso de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véanse en el etiquetado de la ribavirina las reacciones adversas asociadas a ribavirina.

En ensayos clínicos realizados en un amplio intervalo de indicaciones y con un gran intervalo de dosis, (desde 6 MUI/m²/semana en tricoleucemia hasta 100 MUI/m²/semana en melanoma) las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia fueron fiebre, fatiga, cefalea y mialgias. La fiebre y la fatiga desaparecieron a menudo dentro de las 72 horas de la interrupción o suspensión del tratamiento.

El perfil de seguridad que se muestra se determinó a partir de 4 ensayos clínicos en hepatitis C en los que se trataron a los pacientes con IntronA solo o en combinación con ribavirina durante un año. Todos los pacientes de estos ensayos recibieron 3 MUI de IntronA tres veces a la semana. En la Tabla 1 se presenta el porcentaje de pacientes $\geq 10\%$ que comunicaron reacciones adversas (relacionadas con el tratamiento) como intervalo para representar las incidencias comunicadas en grupos de tratamiento individuales de estos ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente tratados durante un año. La gravedad fue generalmente de leve a moderada.

Tabla 1: Reacciones adversas comunicadas en ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente tratados durante un año ($\geq 10\%$ de pacientes)		
	IntronA (n = 806)	IntronA + ribavirina (n = 1.010)
Trastornos en el punto de inyección		
Inflamación en el punto de inyección	9-16 %	6-17 %
Reacción en el punto de inyección	5-8 %	3-36 %
Organismo en general		
Cefalea	51-64 %	48-64 %
Fatiga	42-70 %	43-68 %
Escalofríos	15-39 %	19-41 %
Fiebre	29-39 %	29-41 %
Síntomas pseudogripales	19-37 %	18-29 %
Astenia	9-30 %	9-30 %
Pérdida de peso	6-11 %	9-19 %
Aparato gastrointestinal		
Náuseas	18-31 %	25-44 %
Anorexia	14-19 %	19-26 %
Diarrea	12-22 %	13-18 %
Dolor abdominal	9-17 %	9-14 %
Vómitos	3-10 %	6-10 %
Aparato músculo-esquelético		
Mialgias	41-61 %	30-62 %
Artralgias	25-31 %	21-29 %
Dolor músculo-esquelético	15-20 %	11-20 %
Psiquiátricos		
Depresión	16-36 %	25-34 %
Irritabilidad	13-27 %	18-34 %
Insomnio	21-28 %	33-41 %
Ansiedad	8-12 %	8-16 %
Disminución de la concentración	8-14 %	9-21 %
Labilidad emocional	5-8 %	5-11 %
Piel y faneras		
Alopecia	22-31 %	26-32 %
Prurito	6-9 %	18-27 %
Sequedad cutánea	5-8 %	10-21 %
Rash	5-7 %	15-24 %
Aparato respiratorio		
Faringitis	3-7 %	7-13 %
Tos	3-7 %	8-11 %
Disnea	2-9 %	10-22 %
Otros		
Mareo	8-18 %	10-22 %
Infección vírica	0-7 %	3-10 %

Las reacciones adversas comunicadas entre un 5 y 10 % en el grupo de tratamiento que recibía IntronA y ribavirina fueron sequedad de boca, aumento de la sudoración, dolor de pecho, malestar general, dispepsia, estomatitis, agitación, nerviosismo, visión borrosa y leucopenia.

Las reacciones adversas comunicadas entre un 2 y 5 % en el grupo de tratamiento que recibía IntronA y ribavirina fueron dolor en el punto de inyección, enrojecimiento facial, alteración de la glándula

lagrimal, eritema, dolor en el cuadrante superior derecho, hipertensión, confusión, hipoestesia, disminución de la libido, parestesia, vértigo, hipertiroidismo, hipotiroidismo, estreñimiento, glositis, heces blandas, tinnitus, palpitación, taquicardia, hepatomegalia, hiperuricemia, trombocitopenia, somnolencia, amenorrea, menorragia, alteración menstrual, herpes simple, tos no productiva, epistaxis, congestión nasal, alteración respiratoria, rinitis, sinusitis, rash eritematoso, rash maculopapular, alteraciones en el gusto, migraña, conjuntivitis, dolor ocular y visión anormal.

Las reacciones adversas observadas en hepatitis C son las mismas que aquellas comunicadas cuando IntronA se administra en otras indicaciones, con un aumento en la incidencia que se puede prever, relacionado con la dosis. Por ejemplo, en un ensayo de tratamiento con IntronA adyuvante a dosis alta en pacientes con melanoma, las incidencias de fatiga, fiebre, mialgia, neutropenia/anemia, anorexia, náuseas y vómitos, diarrea, escalofríos, síntomas pseudogripales, depresión, alopecia, alteración del gusto y mareo fueron mayores que en los ensayos en hepatitis C. La severidad también se incrementó con tratamiento de dosis alta (Grados 3 y 4 de la OMS, en el 66 % y 14 % de los pacientes, respectivamente) en comparación con la gravedad de leve a moderada generalmente asociada con dosis bajas. Las reacciones adversas fueron generalmente manejadas mediante un ajuste de dosis.

Los acontecimientos adversos adicionales se observaron escasamente o muy escasamente durante ensayos clínicos en otras indicaciones o después de la comercialización del interferón alfa-2b. Estos incluyen: **Organismo en general:** edema facial; **Cardiovascular:** hipotensión; **Sistema nervioso central y periférico:** alteraciones de la consciencia, neuropatía, polineuropatía, crisis epiléptica; **Auditivos y laberínticos:** trastorno auditivo; **Transtornos endocrinos:** diabetes, diabetes agravada; **Gastrointestinal:** pancreatitis, aumento del apetito, sangrado gingival; **Sistema hepático y biliar:** hepatotoxicidad, incluyendo fatalidad; **Trastornos metabólicos y nutricionales:** hiperglicemia, hipertrigliceridemia; **Musculoesquelético:** rabdomiólisis, algunas veces grave, calambres en las piernas, dolor de espalda; **Psiquiátrico:** comportamiento agresivo, ideación suicida, intentos de suicidio, suicidio, psicosis, incluyendo alucinaciones; **Sistema respiratorio:** infiltrados pulmonares, neumonitis, neumonía; **Sistema urinario:** síndrome nefrótico, insuficiencia renal, fallo renal; **Vascular (alteraciones extracardíacas):** isquemia periférica.

Muy escasamente IntronA utilizado solo o en combinación con ribavirina se puede asociar con anemia aplásica.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis o exacerbación de la sarcoidosis.

Los acontecimientos adversos cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver 4.4). En raras ocasiones, se ha comunicado el desarrollo de una miocardiopatía pasajera reversible en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca. Muy escasamente también se ha comunicado isquemia cardíaca e infarto de miocardio.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluido IntronA se han observado raramente hemorragias retinianas, manchas algodonosas y obstrucción de una arteria o vena retinianas (ver 4.4).

Las anomalías clínicamente significativas de las determinaciones de laboratorio, aparecidas por lo común con dosis superiores a los 10 millones de UI al día, incluyen reducción de las cifras de granulocitos y leucocitos; disminución de los valores de hemoglobina y de la cifra de plaquetas; elevaciones de fosfatasa alcalina, LDH, creatinina y nitrógeno uréico séricos. Se han observado elevaciones anómalas de los niveles séricos de ALT/AST (SGPT/SGOT) en algunos pacientes sin hepatitis, y también en algunos otros con hepatitis B crónica coincidiendo con el aclaramiento de la DNAp vírica.

4.9 Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis que hayan derivado en manifestaciones clínicas agudas. Sin embargo, si se produjera, está indicado, como con cualquier otro producto farmacológicamente activo, el tratamiento sintomático, con control frecuente de los signos vitales y estrecha observación del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, citoquinas e inmunomoduladores, interferones, interferón alfa-2b, código ATC: L03A B05

IntronA es una formulación estéril y estable de interferón alfa-2b altamente purificado producido mediante técnicas de DNA recombinante. El interferón alfa-2b recombinante es una proteína hidrosoluble con un peso molecular de aproximadamente 19.300 daltons. Se obtiene a partir de una clona de *E. coli* que contiene un plásmido hibridado mediante ingeniería genética incluyendo un gen de interferón alfa-2b de leucocitos humanos.

La actividad de IntronA se expresa en términos de UI, 1 mg de proteína de interferón alfa-2b recombinante equivale a $2,6 \times 10^8$ UI. Las Unidades Internacionales se determinan por comparación de la actividad del interferón alfa-2b recombinante con la actividad de la preparación de referencia internacional de interferón leucocitario humano establecida por la Organización Mundial de la Salud.

Los interferones son una familia de pequeñas moléculas proteicas con unos pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. Son producidos y segregados por las células en respuesta a infecciones víricas o a diferentes inductores de origen sintético y biológico. Se han identificado tres clases principales de interferones: alfa, beta y gamma. Estas tres clases principales no son dentro de sí homogéneas, sino que pueden contener diversas especies moleculares de interferón. Se han identificado más de 14 interferones alfa humanos genéticamente distintos. IntronA se ha clasificado como interferón alfa-2b recombinante.

Los interferones ejercen sus actividades celulares mediante su unión a receptores de membrana específicos en la superficie celular. Los receptores de los interferones humanos, aislados a partir de células linfoblastoides humanas (células de Daudi), muestran ser proteínas altamente asimétricas. Presentan selectividad por los interferones humanos pero no por los murinos, lo que sugiere una especificidad de especie. Los estudios con otros interferones han demostrado dicha especificidad de especie. Sin embargo, ciertas especies del mono, por ejemplo, el mono rhesus, son susceptibles a la estimulación farmacodinámica por la exposición a los interferones tipo 1 humanos.

Los resultados de diversos estudios sugieren que, una vez que se ha unido a la membrana celular, el interferón inicia una compleja secuencia de eventos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se considera que este proceso es responsable, al menos en parte, de las distintas respuestas celulares al interferón, incluida la inhibición de la replicación vírica en las células infectadas por virus, la supresión de la proliferación celular y el desarrollo de actividades inmunomoduladoras tales como la estimulación de la actividad fagocitaria de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos frente a las células diana. Algunas de, o todas, estas actividades pueden contribuir a los efectos terapéuticos del interferón.

El interferón alfa-2b recombinante ha mostrado efectos antiproliferativos en estudios que han empleado sistemas de cultivo de células animales y humanas, así como en heteroinjertos de tumores humanos en el animal. Se ha demostrado una importante actividad inmunomoduladora *in vitro*.

El interferón alfa-2b recombinante también inhibe la replicación vírica *in vitro* e *in vivo*. Aunque se desconoce cuál es el mecanismo exacto de la acción antivírica del interferón alfa-2b recombinante, parece que el producto altera el metabolismo de la célula huésped. Esta acción inhibe la replicación vírica o, si ésta tiene lugar, la progenie de viriones es incapaz de abandonar la célula.

Hepatitis B crónica:

La experiencia clínica actual en pacientes que permanecen en tratamiento con interferón alfa-2b durante 4 a 6 meses, indica que el tratamiento puede producir aclaramiento del ADN-VHB sérico. Se ha observado una mejoría en la histología hepática. En pacientes adultos con pérdida del HBeAg y ADN-VHB, se ha observado una reducción significativa en morbilidad y mortalidad.

Se ha administrado interferón alfa-2b a niños con hepatitis B crónica activa (6 MUI/m² tres veces a la semana durante 6 meses). Debido a un defecto metodológico, la eficacia no pudo demostrarse. Además, los niños tratados con interferón alfa-2b experimentaron una tasa de crecimiento reducida y se observaron algunos casos de depresión.

Hepatitis C crónica:

Se ha estudiado IntronA solo o en combinación con ribavirina en 4 ensayos clínicos de Fase III aleatorizados en 2.552 pacientes no tratados con interferón con hepatitis C crónica. Los ensayos compararon la eficacia de IntronA utilizado solo o en combinación con ribavirina. La eficacia se definió como respuesta virológica mantenida, 6 meses después del final del tratamiento. Los pacientes elegibles para estos ensayos tenían hepatitis C crónica confirmada por un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) frente al ARN-VHC positivo (> 100 copias/ml), una biopsia hepática coherente con un diagnóstico histológico de hepatitis crónica con ninguna otra causa para la hepatitis crónica y ALT sérica anormal.

IntronA se administró a una dosis de 3 MUI tres veces a la semana como monoterapia o en combinación con ribavirina. La mayoría de los pacientes en estos ensayos clínicos fueron tratados durante un año. Todos los pacientes fueron monitorizados durante un periodo adicional de 6 meses después de finalizar el tratamiento para determinación de la respuesta virológica mantenida. Las tasas de respuesta virológica mantenida para los grupos de tratamiento tratados durante un año con IntronA solo o en combinación con ribavirina (de dos estudios) se muestran en la Tabla 2.

La co-administración de IntronA con ribavirina como mínimo duplicó la eficacia de IntronA para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes no tratados. El genotipo del VHC y la carga vírica inicial son factores pronóstico que se sabe que afectan a las tasas de respuesta. La tasa de respuesta incrementada para la combinación de Intron A + ribavirina, comparada con IntronA solo, se mantiene a través de todos los subgrupos. El beneficio relativo de la terapia de combinación con IntronA + ribavirina es particularmente significativo en el subgrupo de pacientes más difícil de tratar (genotipo 1 y alta carga viral) (Tabla 2).

Las tasas de respuesta en estos ensayos se incrementaron con el cumplimiento. Independientemente del genotipo, los pacientes tratados con IntronA en combinación con ribavirina que recibieron ≥ 80 % de su tratamiento presentaron una mayor respuesta mantenida a los 6 meses después de 1 año de tratamiento, con respecto a aquellos que recibieron < 80 % del tratamiento (56 % frente a 32 % en ensayo C/I98-580).

Tabla 2 Tasas de respuesta virológica mantenida con IntronA + ribavirina (un año de tratamiento) por genotipo y carga viral			
Genotipo del VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Todos los Genotipos	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 millones de copias/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 millones de copias/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MUI tres veces a la semana)

I/R IntronA (3 MUI tres veces a la semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día)

Pacientes con recidiva: Un total de 345 pacientes con recidiva al interferón alfa fueron tratados en dos ensayos clínicos con IntronA en monoterapia o en combinación con ribavirina. En estos pacientes, la adición de ribavirina a IntronA incrementó en 10 veces la eficacia de IntronA utilizado solo en el tratamiento de la hepatitis C crónica (48,6 % frente a 4,7 %). Este incremento en eficacia incluía pérdida del VHC sérico (< 100 copias/ml por PCR), mejoría en inflamación hepática y normalización de la ALT, y se mantuvo cuando se midió a los 6 meses después de finalizar el tratamiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética de IntronA en voluntarios sanos tras la administración de dosis únicas de 5 millones de UI/m² y 10 millones de UI administradas por vía subcutánea, 5 millones de UI/m² administradas por vía intramuscular y en perfusión intravenosa de 30 minutos. Las concentraciones séricas medias de interferón tras las inyecciones subcutánea e intramuscular fueron comparables. La C_{max} se produjo de tres a 12 horas después de la dosis más baja y de seis a ocho horas después en el caso de la dosis más alta. Las semividas de eliminación de las inyecciones de interferón fueron de aproximadamente dos a tres horas y seis a siete horas, respectivamente. Los niveles séricos se encontraron por debajo del límite de detección a las 16 y 24 horas, respectivamente, de la inyección. Tanto la administración subcutánea como la intramuscular resultaron en unas biodisponibilidades superiores al 100 %.

Tras la administración intravenosa, los niveles séricos de interferón alcanzaron su pico (135 a 273 UI/ml) al término de la perfusión, declinando después de forma ligeramente más rápida que tras las administraciones subcutánea o intramuscular del medicamento y haciéndose no detectables a las cuatro horas de la perfusión. La semivida de eliminación fue de aproximadamente dos horas.

En las tres vías de administración, los niveles urinarios de interferón se encontraron por debajo del límite de detección.

En ensayos clínicos monitorizados por Schering-Plough, en muestras séricas de pacientes tratados con IntronA se han llevado a cabo estudios de determinación de factores neutralizantes del interferón. Los factores neutralizantes del interferón son anticuerpos que neutralizan la actividad antivírica del interferón. La incidencia clínica de desarrollo de factores neutralizantes en pacientes tumorales tratados

sistémicamente fue del 2,9 %, y del 6,2 % en pacientes con hepatitis crónica. Los títulos detectados fueron bajos en casi todos los casos y, por lo común, no cursaron con pérdida de la respuesta o con cualquier otro fenómeno autoinmune. En los pacientes con hepatitis no se observó aparentemente una pérdida de la respuesta que se asociara a los bajos títulos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aunque se admite generalmente que los interferones son específicos de especie, se han llevado a cabo estudios de toxicidad en animales. Las inyecciones de interferón alfa-2b recombinante humano durante períodos de hasta tres meses no han mostrado evidencia de toxicidad en ratones, ratas y conejos. La dosificación diaria de monos cynomolgus con 20×10^6 UI/kg/día durante 3 meses no causó toxicidad notable. La toxicidad se demostró en monos a los que se les administró 100×10^6 UI/kg/día durante 3 meses.

En estudios sobre el empleo del interferón en primates se han observado trastornos del ciclo menstrual (ver 4.4).

Los resultados de los estudios de reproducción en el animal indican que el interferón alfa-2b recombinante no ha sido teratogénico en la rata o conejo, ni ha afectado de manera adversa la preñez, el desarrollo fetal o la capacidad reproductora de las crías de las ratas tratadas. Interferón alfa-2b ha demostrado tener efectos abortivos en *Macaca mulatta* (mono rhesus) a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m². El aborto se observó en todos los grupos de dosis (7,5 millones, 15 millones y 30 millones de UI/kg) y fue estadísticamente significativo frente al control en los grupos de dosis media y alta (correspondiendo a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m²). Se sabe que dosis altas de otras formas de interferones alfa y beta producen efectos anovulatorios y abortivos relacionados con la dosis en el mono rhesus.

Los estudios de mutagenia con interferón alfa-2b no revelaron acontecimientos adversos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en 6.6.

6.3 Periodo de validez

18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 2°C – 8°C (en nevera). No congelar. Para su transporte, la solución puede mantenerse a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta siete días antes de su utilización. IntronA puede volver a refrigerarse en cualquier momento de este periodo de siete días. Si el producto no se utiliza en el periodo de siete días, no puede refrigerarse otra vez para un nuevo periodo de conservación, por lo que deberá desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

5 millones de UI: vial de 2 ml, vidrio flint de tipo I:

- 1 vial
- 1 vial, 1 jeringa para inyección, 1 aguja de inyección y 1 toallita limpiadora
- 6 viales, 6 jeringas para inyección, 6 agujas de inyección y 6 toallitas limpiadoras
- 12 viales, 12 jeringas para inyección, 12 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

IntronA solución inyectable, puede inyectarse directamente tras extraer del vial con una jeringa para inyección estéril las dosis adecuadas.

Preparación de IntronA para su perfusión intravenosa: La perfusión deberá prepararse inmediatamente antes de su empleo. Para la obtención de la dosis adecuada pueden utilizarse viales de cualquier presentación; no obstante, la concentración final de interferón en la solución de cloruro sódico no deberá ser menor de 0,3 millones de UI/ml. Extraer del (de los) vial(es) la dosis adecuada de IntronA, añadirla a 50 ml de solución de cloruro sódico al 0,9 % en un frasco de vidrio o bolsa de PVC para vía intravenosa y administrar a lo largo de 20 minutos.

CON INTRONA SOLUCIÓN INYECTABLE NO PUEDE PERFUNDIRSE CONCOMITANTEMENTE NINGÚN OTRO MEDICAMENTO.

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, antes de su administración, IntronA, solución inyectable, deberá examinarse visualmente en cuanto a partículas y cambio de color.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/127/015
EU/1/99/127/016
EU/1/99/127/017
EU/1/99/127/018

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

9 de marzo de 2000

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

IntronA 10 millones de UI solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de IntronA solución inyectable, vial monodosis, contiene 10 millones de UI de interferón alfa-2b recombinante en 1 ml de solución.

Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

La solución es clara e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hepatitis B Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis B crónica asociada con evidencia de replicación viral de la hepatitis B (presencia de ADN-VHB y HBeAg), ALT elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica probada histológicamente que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean ARN-VHC o anti-VHC séricos positivos.

El mejor modo de usar IntronA en esta indicación es en combinación con ribavirina.

Tricoleucemia: Tratamiento de pacientes con tricoleucemia.

Leucemia Mieloide Crónica:

Monoterapia: Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica cromosoma Filadelfia o translocación bcr/abl positiva.

La experiencia clínica indica que se puede conseguir una respuesta hematológica y citogenética mayor/menor en la mayoría de los pacientes tratados. Una respuesta citogenética mayor se define por < 34 % de células leucémicas Ph⁺ en la médula ósea, mientras que una respuesta menor es ≥ 34 %, pero < 90 % de células Ph⁺ en la médula.

Tratamiento de combinación: La combinación de interferón alfa-2b y citarabina (Ara-C) administrada durante los primeros 12 meses del tratamiento ha demostrado un incremento significativo en la tasa de las respuestas citogenéticas mayores y prolongar significativamente la supervivencia global a los tres años en comparación a la monoterapia de interferón alfa-2b.

Mieloma Múltiple: Como tratamiento de mantenimiento en pacientes que han alcanzado una remisión objetiva (reducción de más del 50 % de la proteína monoclonal) después de la quimioterapia de inducción inicial.

La experiencia clínica actual indica que el tratamiento de mantenimiento con interferón alfa-2b prolonga la fase plateau; sin embargo, no se han demostrado concluyentemente los efectos sobre la supervivencia global.

Linfoma Folicular: Tratamiento del linfoma folicular de alta carga tumoral concomitantemente con la poliquimioterapia de inducción apropiada, como los regímenes de tipo CHOP. La alta carga tumoral se define por tener al menos una de las siguientes características: masa tumoral voluminosa (> 7 cm), afectación de tres o más ganglios linfáticos (cada uno > 3 cm), síntomas sistémicos (pérdida de peso > 10 %, fiebre > 38°C durante más de 8 días, o sudores nocturnos), esplenomegalia más allá del ombligo, obstrucción de órganos principales o síndrome de compresión, compromiso orbital o epidural, efusión grave o leucemia.

Tumor Carcinoide: Tratamiento de tumores carcinoideos con afectación linfática o metástasis hepática y con “síndrome carcinoide”.

Melanoma Maligno: Como tratamiento adyuvante en pacientes que están libres de la enfermedad después de la cirugía pero que tienen alto riesgo de recidiva sistémica, por ejemplo, pacientes con afectación de los ganglios linfáticos primaria o recurrente (clínica o patológica).

4.2 Posología y forma de administración

IntronA puede administrarse empleando jeringas para inyección desechables de cristal o plástico.

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la enfermedad.

Si, durante el curso del tratamiento con IntronA en cualquiera de sus indicaciones, se desarrollaran reacciones adversas, modificar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento hasta que aquéllas desaparezcan. Si, tras el adecuado ajuste de dosis, se produjera una intolerancia persistente o recurrente, o la enfermedad progresara, suspender el tratamiento con IntronA. A criterio del médico, el paciente podrá auto-administrarse la dosis en los regímenes con dosis de mantenimiento administradas por vía subcutánea.

Hepatitis B Crónica: La dosis recomendada está en el intervalo de 5 a 10 millones de UI administrados subcutáneamente tres veces a la semana (días alternos) durante un período de 4 a 6 meses.

La dosis administrada se deberá reducir un 50 % en el caso de ocurrir trastornos hematológicos (leucocitos < 1.500/mm³, granulocitos < 1.000/mm³, trombocitos < 100.000/mm³). El tratamiento deberá interrumpirse en el caso de leucopenia severa (< 1.200/mm³), neutropenia severa (< 750/mm³) o trombocitopenia severa (< 70.000/mm³).

En todos los pacientes, si no se observa mejoría en el ADN-VHB sérico después de 3 a 4 meses de tratamiento (a la dosis tolerada máxima), suspender el tratamiento con IntronA.

Hepatitis C Crónica: IntronA se administra por vía subcutánea a la dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (días alternos), se administre como monoterapia o en combinación con ribavirina (véanse en la Ficha Técnica de la ribavirina la dosis de las cápsulas de ribavirina y las normas de modificación de la dosis para el tratamiento de combinación).

Pacientes con recidiva:

IntronA se administra en combinación con ribavirina.

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 6 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA en combinación con ribavirina durante 6 meses.

Pacientes no tratados:

La eficacia de IntronA se aumenta cuando se administra en combinación con ribavirina. IntronA se deberá administrar solo únicamente en caso de intolerancia o contraindicación a ribavirina.

IntronA en combinación con ribavirina:

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 12 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA en combinación con ribavirina durante al menos 6 meses.

El tratamiento deberá continuarse durante otro período de 6 meses (por ejemplo, un total de 12 meses) en pacientes que presentan ARN-VHC negativo a los 6 meses y con genotipo viral 1 (como se determinó en una muestra pretratamiento) y alta carga viral pretratamiento.

Otros factores de pronóstico negativo (edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente) deberán tenerse en cuenta en orden a extender el tratamiento a 12 meses.

Durante los ensayos clínicos, los pacientes que no mostraban una respuesta virológica tras 6 meses de tratamiento (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección) no llegaron a tener unas respuestas virológicas mantenidas (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección seis meses después de la retirada del tratamiento).

IntronA solo:

Todavía no está completamente establecida la duración óptima del tratamiento con IntronA solo, pero se aconseja un tratamiento de entre 12 y 18 meses.

Se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA solo durante por lo menos 3 a 4 meses, llegado a este punto deberá determinarse el estado ARN-VHC. El tratamiento deberá continuarse en pacientes que manifiesten ARN-VHC negativo.

Tricoleucemia: La dosis recomendada es de 2 millones de UI/m² administrada por vía subcutánea tres veces por semana (días alternos), tanto en pacientes esplenectomizados como no esplenectomizados. En la mayoría de los pacientes con Tricoleucemia, la normalización de una o más de las variables hematológicas comienza en el plazo de uno a dos meses de tratamiento con IntronA. La mejoría de las tres variables hematológicas (recuento de granulocitos, recuento de plaquetas y cifra de hemoglobina) puede requerir seis o más meses. Este régimen debe mantenerse, salvo que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste una intolerancia severa.

Leucemia Mieloide Crónica: La dosis recomendada de IntronA es de 4 a 5 millones de UI/m² administrada una vez al día por vía subcutánea. Algunos pacientes han demostrado beneficiarse de IntronA 5 millones de UI/m² administrado una vez al día por vía subcutánea en asociación con 20 mg/m² de citarabina (Ara-C) administrados por vía subcutánea una vez al día durante 10 días por mes (hasta una dosis diaria máxima de 40 mg). Cuando el recuento de leucocitos esté controlado, administrar la dosis máxima tolerada de IntronA (de 4 a 10 millones de UI/m² al día) para mantener la remisión hematológica.

El tratamiento con IntronA deberá suspenderse si después de 8 a 12 semanas de tratamiento no se ha obtenido al menos una remisión hematológica parcial o una citorreducción clínicamente significativa.

Mieloma Múltiple: Tratamiento de mantenimiento: En los pacientes que tras la quimioterapia de inducción inicial se encuentran en la fase plateau (reducción de más del 50 % de la proteína monoclonal), puede administrarse interferón alfa-2b en monoterapia, por vía subcutánea, a la dosis de 3 millones de UI/m² tres veces por semana (días alternos).

Linfoma Folicular: Adicionalmente a la quimioterapia, puede administrarse interferón alfa-2b por vía subcutánea, a la dosis de 5 millones de UI tres veces por semana (días alternos) durante 18 meses. Se recomiendan los regímenes de tipo CHOP, pero sólo se tiene experiencia clínica con CHVP (combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido y prednisolona).

Tumor Carcinoide: La dosis habitual es de 5 millones de UI (3 a 9 millones de UI) administrada por vía subcutánea tres veces por semana (días alternos). Los pacientes con enfermedad avanzada pueden precisar una dosis diaria de 5 millones de UI. El tratamiento se suspenderá temporalmente durante la cirugía y tras ella. El tratamiento podrá proseguirse mientras dure la respuesta del paciente al tratamiento con interferón alfa-2b.

Melanoma Maligno: Como tratamiento de inducción, interferón alfa-2b se administra por vía intravenosa a la dosis de 20 millones de UI/m² una vez al día cinco días por semana durante cuatro semanas; la dosis calculada de interferón alfa-2b se añade a una solución de cloruro sódico al 0,9 % y se administra en perfusión de 20 minutos (ver 6.6). Como tratamiento de mantenimiento, la dosis recomendada es de 10 millones de UI/m² por vía subcutánea, tres veces por semana (días alternos), durante 48 semanas.

Si, durante el tratamiento con interferón alfa-2b, se desarrollaran reacciones adversas severas, en especial si la cifra de granulocitos desciende a $< 500/\text{mm}^3$ o los valores de ALT/AST se elevan a > 5 veces el límite superior de la normalidad, suspender temporalmente el tratamiento hasta que desaparezca la reacción adversa en cuestión. El tratamiento con interferón alfa-2b se reiniciará al 50 % de la dosis previa. Si la intolerancia persistiera tras el ajuste de la dosis o la cifra de granulocitos disminuyera a $< 250/\text{mm}^3$ o los valores de ALT/AST se elevaran a > 10 veces el límite superior de la normalidad, suspender el tratamiento con interferón alfa-2b.

Aunque se desconoce la dosis óptima (mínima) para un beneficio clínico completo, los pacientes deben ser tratados a la dosis recomendada, con la reducción de dosis por toxicidad como se ha descrito.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Enfermedad cardíaca severa preexistente, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio reciente, alteraciones arrítmicas severas
- Disfunción renal o hepática severas, incluida la debida a metástasis
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC) (ver 4.4)
- Condición psiquiátrica severa preexistente o una historia de alteración psiquiátrica severa
- Hepatitis crónica con cirrosis hepática descompensada
- Hepatitis crónica en pacientes que están siendo tratados, o lo han sido recientemente, con inmunosupresores, excluyendo el tratamiento previo con corticosteroides
- Hepatitis autoinmune; o historia de enfermedad autoinmune; pacientes que han recibido un trasplante y que se encuentran inmunosuprimidos
- Enfermedad tiroidea preexistente, salvo que pueda controlarse con tratamiento convencional

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si el interferón alfa-2b se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véase también el etiquetado de la ribavirina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para todos los pacientes:

Durante el tratamiento con IntronA se han observado en raras ocasiones reacciones agudas de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia) al interferón alfa-2b. En caso de que se produjera una reacción de este tipo, suspender el medicamento e instituir el tratamiento médico adecuado. Los rashes pasajeros no precisan la interrupción del tratamiento.

Las experiencias adversas de grado moderado a severo pueden precisar la modificación del régimen de dosis administrado al paciente o, en algunos casos, la terminación del tratamiento con IntronA. Todo paciente que durante el tratamiento con IntronA desarrolle una anomalía de las pruebas de función

hepática deberá ser controlado estrechamente, con suspensión del tratamiento si progresaran los signos y síntomas.

Durante el tratamiento con IntronA, o hasta transcurridos dos días de él, puede presentarse hipotensión, que puede precisar la institución de tratamiento de soporte.

Dado que en algunos pacientes se ha observado el desarrollo de hipotensión por depleción de fluidos, en los pacientes tratados con IntronA deberá mantenerse una hidratación adecuada. Puede precisarse fluidoterapia.

Aunque, en caso de fiebre, ésta puede asociarse con el síndrome pseudogripal que se ha comunicado con frecuencia durante el tratamiento con interferón, si ésta fuera persistente deberán descartarse otras causas.

Para el alivio de los síntomas de fiebre y cefalea que pueden aparecer durante el tratamiento con IntronA se ha utilizado con éxito el paracetamol. La dosis recomendada de paracetamol es de 500 mg a 1 g, 30 minutos antes de la administración de IntronA. La dosis máxima de paracetamol a administrar es de 1 g cuatro veces al día.

IntronA debe emplearse con precaución en pacientes con procesos médicos debilitantes, tales como historia de enfermedad pulmonar (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o diabetes mellitus con tendencia a la cetoacidosis. También deberá tenerse precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación (por ejemplo, tromboflebitis, embolia pulmonar) o mielosupresión severa.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con IntronA, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han comunicado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver 4.5). Todo paciente que desarrolle fiebre, tos, disnea u otros síntomas respiratorios deberá ser sometido a estudio radiológico de tórax. Si la placa de tórax muestra infiltrados pulmonares o existe evidencia de afectación de la función pulmonar, el paciente debe ser estrechamente controlado y, si se precisa, suspender el tratamiento con el interferón alfa. Aunque este cuadro se ha comunicado con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón alfa, también se ha comunicado en pacientes con enfermedades oncológicas tratadas con interferón alfa. La pronta suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides han mostrado conllevar la resolución de los acontecimientos adversos pulmonares.

Los acontecimientos adversos oculares (ver 4.8) aunque parecen ocurrir tras el empleo del medicamento durante varios meses, también se han comunicado tras períodos más breves de tratamiento. Se recomienda que todo paciente que, durante el tratamiento con IntronA, aqueje alteraciones de la agudeza visual o de los campos visuales o que comunique cualquier otro síntoma oftalmológico, sea sometido a exploración oftalmológica. En los pacientes con diabetes mellitus o con hipertensión, antes del tratamiento con interferón se recomienda la práctica de una exploración oftalmológica basal para diferenciar los eventos retinianos de los cuadros hallados en las retinopatías diabética o hipertensiva.

Se han observado en algunos pacientes durante el tratamiento con IntronA efectos severos sobre el SNC, en especial depresión, ideación suicida e intento de suicidio. Se han observado con alfa interferones otros efectos sobre el SNC que incluyen comportamiento agresivo, confusión y alteraciones del estado mental. Si los pacientes presentan problemas psiquiátricos o del SNC, incluyendo depresión clínica, se recomienda que el paciente sea monitorizado cuidadosamente debido a la gravedad potencial de estas reacciones adversas. Si los síntomas de efectos severos sobre el SNC persisten o empeoran, suspender el tratamiento con IntronA.

En algunos pacientes, por lo común de edad avanzada y tratados con dosis más elevadas, se ha evidenciado torpeza mental de grado más importante y coma. Aunque estos efectos adversos son

generalmente reversibles, en algunos pacientes su resolución completa ha requerido hasta tres semanas. En muy raras ocasiones, con dosis elevadas de IntronA se han registrado convulsiones.

Los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales que requieran tratamiento con IntronA deberán ser observados cuidadosamente. En los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes y/o con enfermedad tumoral en estadio avanzado se recomienda la obtención de electrocardiogramas antes de y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente al tratamiento convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento con IntronA.

Se han observado hipertrigliceridemia y empeoramiento de la hipertrigliceridemia, algunas veces grave. Se recomienda, por tanto, controlar los niveles de lípidos.

Debido a la comunicación de casos de exacerbación de psoriasis preexistente y sarcoidosis debidos a interferón alfa, el uso de IntronA en pacientes con estas patologías sólo se recomienda si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Datos preliminares pueden indicar que el tratamiento con interferón alfa está asociado con un aumento de la tasa de rechazo del injerto (trasplantes de hígado y riñón).

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos durante el tratamiento con interferones alfa. Las manifestaciones clínicas de enfermedad autoinmune durante el tratamiento con interferón pueden tener lugar más frecuentemente en pacientes predispuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes.

Suspender el tratamiento con IntronA en pacientes con hepatitis crónica que desarrollen prolongación de los marcadores de coagulación, lo cual puede indicar descompensación hepática.

Hepatitis C Crónica:

Tratamiento de combinación con ribavirina: Véase también el etiquetado de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

Monoterapia: De manera infrecuente, pacientes tratados con IntronA por una hepatitis C crónica han desarrollado trastornos tiroideos, tanto del tipo de hipotiroidismo como de hipertiroidismo. En los ensayos clínicos donde se utilizó IntronA como terapia, el 2,8 % de los pacientes desarrolló trastornos tiroideos. Los mencionados trastornos se controlaron mediante tratamiento convencional de la disfunción tiroidea en cuestión. Se desconoce cuál es el mecanismo por el que IntronA puede alterar el estado del tiroides. Antes del comienzo del tratamiento con IntronA por una hepatitis C crónica, evaluar los niveles séricos de la hormona tiroestimulante (TSH). Toda anomalía tiroidea detectada en ese momento deberá ser tratada mediante tratamiento convencional. Puede iniciarse la administración de IntronA si, con el tratamiento oportuno, los niveles de TSH se mantienen dentro del rango normal. Determinar los niveles de TSH si, durante el curso del tratamiento con IntronA, un paciente desarrollara síntomas compatibles con una posible disfunción tiroidea. En caso de disfunción tiroidea, podrá continuarse el tratamiento con IntronA si los niveles de TSH pueden mantenerse dentro del rango normal con el tratamiento oportuno. La suspensión del tratamiento con IntronA no ha revertido la disfunción tiroidea surgida durante el tratamiento.

Quimioterapia concomitante: La administración de IntronA en combinación con otros agentes quimioterápicos (por ejemplo, Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido) puede resultar en un aumento del riesgo de toxicidad (en cuanto a severidad y duración), que puede ser amenazante para la vida o de desenlace fatal como consecuencia de los medicamentos administrados concomitantemente. Los eventos adversos potencialmente amenazantes para la vida o de desenlace fatal comunicados con mayor frecuencia son mucositis, diarrea, neutropenia, afectación renal y trastornos electrolíticos. Debido al riesgo de aumento de la toxicidad, es preciso el ajuste cuidadoso de las dosis de IntronA y de los agentes quimioterápicos administrados concomitantemente (ver 4.5).

Determinaciones de Laboratorio: Antes de, y periódicamente durante el tratamiento sistémico con IntronA, deberá llevarse a cabo en todos los pacientes la práctica de exámenes hematológicos y de

bioquímica sanguínea estándar (recuento hemático completo con diferencial, recuento de plaquetas, electrolitos, enzimas hepáticas, proteínas séricas, bilirrubina y creatinina séricas).

Durante el tratamiento de la hepatitis B o C el ritmo recomendado de exámenes es en las semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16 y posteriormente, cada dos meses durante el tratamiento. Si, durante el tratamiento con IntronA, la ALT se eleva 2 o más veces sobre su valor basal, podrá proseguirse la administración de IntronA siempre que no se observen signos y síntomas de insuficiencia hepática. Durante la elevación de la ALT, deberán controlarse a intervalos de dos semanas las pruebas de función hepática: ALT, tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubina.

En los pacientes tratados por un melanoma maligno, deberá controlarse la función hepática y la cifra de leucocitos con diferencial de manera semanal durante la fase de inducción del tratamiento y mensualmente durante la fase de mantenimiento del tratamiento.

Efecto sobre la fertilidad: El interferón puede afectar la fertilidad (ver 4.6 y 5.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los fármacos narcóticos, hipnóticos o sedantes deberán administrarse con precaución en su empleo concomitante con IntronA.

No se han evaluado de manera plena las posibles interacciones entre IntronA y otros medicamentos. Deberá tenerse precaución en la administración de IntronA en combinación con otros agentes potencialmente mielosupresores.

Los interferones pueden afectar los procesos metabólicos oxidativos. Esto deberá tenerse en cuenta durante el tratamiento concomitante con medicamentos que se metabolizan por esta vía, como los derivados de la xantina, teofilina o aminofilina. Durante el tratamiento concomitante con xantinas deberán monitorizarse los niveles séricos de teofilina y ajustarse su dosis si fuera preciso.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con IntronA, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han comunicado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver 4.4).

La administración de IntronA en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido) puede conducir a incrementar el riesgo de toxicidad (severidad y duración) (ver 4.4).

(Véase también el etiquetado de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica).

4.6 Embarazo y lactancia

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véase también el etiquetado de la ribavirina.

En mujeres tratadas con interferón leucocitario humano se ha comunicado la disminución de las concentraciones séricas de estradiol y progesterona. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. IntronA deberá emplearse con precaución en el hombre fértil.

No hay datos clínicos disponibles en embarazadas expuestas con interferón alfa-2b. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver 5.3). Se desconoce la importancia de estos datos para los humanos. IntronA solamente se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si los componentes de este medicamento se eliminan por la leche humana. Dada la posibilidad de reacciones adversas de IntronA en los lactantes, deberá decidirse si suspender la lactancia materna o suspender el medicamento, tras consideración de la importancia del tratamiento para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que pueden mostrar fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento con IntronA y por lo tanto se recomienda que eviten la conducción o el uso de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véanse en el etiquetado de la ribavirina las reacciones adversas asociadas a ribavirina.

En ensayos clínicos realizados en un amplio intervalo de indicaciones y con un gran intervalo de dosis, (desde 6 MUI/m²/semana en tricoleucemia hasta 100 MUI/m²/semana en melanoma) las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia fueron fiebre, fatiga, cefalea y mialgias. La fiebre y la fatiga desaparecieron a menudo dentro de las 72 horas de la interrupción o suspensión del tratamiento.

El perfil de seguridad que se muestra se determinó a partir de 4 ensayos clínicos en hepatitis C en los que se trataron a los pacientes con IntronA solo o en combinación con ribavirina durante un año. Todos los pacientes de estos ensayos recibieron 3 MUI de IntronA tres veces a la semana. En la Tabla 1 se presenta el porcentaje de pacientes $\geq 10\%$ que comunicaron reacciones adversas (relacionadas con el tratamiento) como intervalo para representar las incidencias comunicadas en grupos de tratamiento individuales de estos ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente tratados durante un año. La gravedad fue generalmente de leve a moderada.

Tabla 1: Reacciones adversas comunicadas en ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente tratados durante un año ($\geq 10\%$ de pacientes)		
	IntronA (n = 806)	IntronA + ribavirina (n = 1.010)
Trastornos en el punto de inyección		
Inflamación en el punto de inyección	9-16 %	6-17 %
Reacción en el punto de inyección	5-8 %	3-36 %
Organismo en general		
Cefalea	51-64 %	48-64 %
Fatiga	42-70 %	43-68 %
Escalofríos	15-39 %	19-41 %
Fiebre	29-39 %	29-41 %
Síntomas pseudogripales	19-37 %	18-29 %
Astenia	9-30 %	9-30 %
Pérdida de peso	6-11 %	9-19 %
Aparato gastrointestinal		
Náuseas	18-31 %	25-44 %
Anorexia	14-19 %	19-26 %
Diarrea	12-22 %	13-18 %
Dolor abdominal	9-17 %	9-14 %
Vómitos	3-10 %	6-10 %
Aparato músculo-esquelético		
Mialgias	41-61 %	30-62 %
Artralgias	25-31 %	21-29 %
Dolor músculo-esquelético	15-20 %	11-20 %
Psiquiátricos		
Depresión	16-36 %	25-34 %
Irritabilidad	13-27 %	18-34 %
Insomnio	21-28 %	33-41 %
Ansiedad	8-12 %	8-16 %
Disminución de la concentración	8-14 %	9-21 %
Labilidad emocional	5-8 %	5-11 %
Piel y faneras		
Alopecia	22-31 %	26-32 %
Prurito	6-9 %	18-27 %
Sequedad cutánea	5-8 %	10-21 %
Rash	5-7 %	15-24 %
Aparato respiratorio		
Faringitis	3-7 %	7-13 %
Tos	3-7 %	8-11 %
Disnea	2-9 %	10-22 %
Otros		
Mareo	8-18 %	10-22 %
Infección vírica	0-7 %	3-10 %

Las reacciones adversas comunicadas entre un 5 y 10 % en el grupo de tratamiento que recibía IntronA y ribavirina fueron sequedad de boca, aumento de la sudoración, dolor de pecho, malestar general, dispepsia, estomatitis, agitación, nerviosismo, visión borrosa y leucopenia.

Las reacciones adversas comunicadas entre un 2 y 5 % en el grupo de tratamiento que recibía IntronA y ribavirina fueron dolor en el punto de inyección, enrojecimiento facial, alteración de la glándula

lagrimal, eritema, dolor en el cuadrante superior derecho, hipertensión, confusión, hipoestesia, disminución de la libido, parestesia, vértigo, hipertiroidismo, hipotiroidismo, estreñimiento, glositis, heces blandas, tinnitus, palpitación, taquicardia, hepatomegalia, hiperuricemia, trombocitopenia, somnolencia, amenorrea, menorragia, alteración menstrual, herpes simple, tos no productiva, epistaxis, congestión nasal, alteración respiratoria, rinitis, sinusitis, rash eritematoso, rash maculopapular, alteraciones en el gusto, migraña, conjuntivitis, dolor ocular y visión anormal.

Las reacciones adversas observadas en hepatitis C son las mismas que aquellas comunicadas cuando IntronA se administra en otras indicaciones, con un aumento en la incidencia que se puede prever, relacionado con la dosis. Por ejemplo, en un ensayo de tratamiento con IntronA adyuvante a dosis alta en pacientes con melanoma, las incidencias de fatiga, fiebre, mialgia, neutropenia/anemia, anorexia, náuseas y vómitos, diarrea, escalofríos, síntomas pseudogripales, depresión, alopecia, alteración del gusto y mareo fueron mayores que en los ensayos en hepatitis C. La severidad también se incrementó con tratamiento de dosis alta (Grados 3 y 4 de la OMS, en el 66 % y 14 % de los pacientes, respectivamente) en comparación con la gravedad de leve a moderada generalmente asociada con dosis bajas. Las reacciones adversas fueron generalmente manejadas mediante un ajuste de dosis.

Los acontecimientos adversos adicionales se observaron escasamente o muy escasamente durante ensayos clínicos en otras indicaciones o después de la comercialización del interferón alfa-2b. Estos incluyen: **Organismo en general:** edema facial; **Cardiovascular:** hipotensión; **Sistema nervioso central y periférico:** alteraciones de la consciencia, neuropatía, polineuropatía, crisis epiléptica; **Auditivos y laberínticos:** trastorno auditivo; **Transtornos endocrinos:** diabetes, diabetes agravada; **Gastrointestinal:** pancreatitis, aumento del apetito, sangrado gingival; **Sistema hepático y biliar:** hepatotoxicidad, incluyendo fatalidad; **Trastornos metabólicos y nutricionales:** hiperglicemia, hipertrigliceridemia; **Musculosquelético:** rabdomiólisis, algunas veces grave, calambres en las piernas, dolor de espalda; **Psiquiátrico:** comportamiento agresivo, ideación suicida, intentos de suicidio, suicidio, psicosis, incluyendo alucinaciones; **Sistema respiratorio:** infiltrados pulmonares, neumonitis, neumonía; **Sistema urinario:** síndrome nefrótico, insuficiencia renal, fallo renal; **Vascular (alteraciones extracardíacas):** isquemia periférica.

Muy escasamente IntronA utilizado solo o en combinación con ribavirina se puede asociar con anemia aplásica.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis o exacerbación de la sarcoidosis.

Los acontecimientos adversos cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver 4.4). En raras ocasiones, se ha comunicado el desarrollo de una miocardiopatía pasajera reversible en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca. Muy escasamente también se ha comunicado isquemia cardíaca e infarto de miocardio.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluido IntronA se han observado raramente hemorragias retinianas, manchas algodonosas y obstrucción de una arteria o vena retinianas (ver 4.4).

Las anomalías clínicamente significativas de las determinaciones de laboratorio, aparecidas por lo común con dosis superiores a los 10 millones de UI al día, incluyen reducción de las cifras de granulocitos y leucocitos; disminución de los valores de hemoglobina y de la cifra de plaquetas; elevaciones de fosfatasa alcalina, LDH, creatinina y nitrógeno uréico séricos. Se han observado elevaciones anómalas de los niveles séricos de ALT/AST (SGPT/SGOT) en algunos pacientes sin hepatitis, y también en algunos otros con hepatitis B crónica coincidiendo con el aclaramiento de la DNAp vírica.

4.9 Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis que hayan derivado en manifestaciones clínicas agudas. Sin embargo, si se produjera, está indicado, como con cualquier otro producto farmacológicamente activo, el tratamiento sintomático, con control frecuente de los signos vitales y estrecha observación del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, citoquinas e inmunomoduladores, interferones, interferón alfa-2b, código ATC: L03A B05

IntronA es una formulación estéril y estable de interferón alfa-2b altamente purificado producido mediante técnicas de DNA recombinante. El interferón alfa-2b recombinante es una proteína hidrosoluble con un peso molecular de aproximadamente 19.300 daltons. Se obtiene a partir de una clona de *E. coli* que contiene un plásmido hibridado mediante ingeniería genética incluyendo un gen de interferón alfa-2b de leucocitos humanos.

La actividad de IntronA se expresa en términos de UI, 1 mg de proteína de interferón alfa-2b recombinante equivale a $2,6 \times 10^8$ UI. Las Unidades Internacionales se determinan por comparación de la actividad del interferón alfa-2b recombinante con la actividad de la preparación de referencia internacional de interferón leucocitario humano establecida por la Organización Mundial de la Salud.

Los interferones son una familia de pequeñas moléculas proteicas con unos pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. Son producidos y segregados por las células en respuesta a infecciones víricas o a diferentes inductores de origen sintético y biológico. Se han identificado tres clases principales de interferones: alfa, beta y gamma. Estas tres clases principales no son dentro de sí homogéneas, sino que pueden contener diversas especies moleculares de interferón. Se han identificado más de 14 interferones alfa humanos genéticamente distintos. IntronA se ha clasificado como interferón alfa-2b recombinante.

Los interferones ejercen sus actividades celulares mediante su unión a receptores de membrana específicos en la superficie celular. Los receptores de los interferones humanos, aislados a partir de células linfoblastoides humanas (células de Daudi), muestran ser proteínas altamente asimétricas. Presentan selectividad por los interferones humanos pero no por los murinos, lo que sugiere una especificidad de especie. Los estudios con otros interferones han demostrado dicha especificidad de especie. Sin embargo, ciertas especies del mono, por ejemplo, el mono rhesus, son susceptibles a la estimulación farmacodinámica por la exposición a los interferones tipo 1 humanos.

Los resultados de diversos estudios sugieren que, una vez que se ha unido a la membrana celular, el interferón inicia una compleja secuencia de eventos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se considera que este proceso es responsable, al menos en parte, de las distintas respuestas celulares al interferón, incluida la inhibición de la replicación vírica en las células infectadas por virus, la supresión de la proliferación celular y el desarrollo de actividades inmunomoduladoras tales como la estimulación de la actividad fagocitaria de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos frente a las células diana. Algunas de, o todas, estas actividades pueden contribuir a los efectos terapéuticos del interferón.

El interferón alfa-2b recombinante ha mostrado efectos antiproliferativos en estudios que han empleado sistemas de cultivo de células animales y humanas, así como en heteroinjertos de tumores humanos en el animal. Se ha demostrado una importante actividad inmunomoduladora *in vitro*.

El interferón alfa-2b recombinante también inhibe la replicación vírica *in vitro* e *in vivo*. Aunque se desconoce cuál es el mecanismo exacto de la acción antivírica del interferón alfa-2b recombinante, parece que el producto altera el metabolismo de la célula huésped. Esta acción inhibe la replicación vírica o, si ésta tiene lugar, la progenie de viriones es incapaz de abandonar la célula.

Hepatitis B crónica:

La experiencia clínica actual en pacientes que permanecen en tratamiento con interferón alfa-2b durante 4 a 6 meses, indica que el tratamiento puede producir aclaramiento del ADN-VHB sérico. Se ha observado una mejoría en la histología hepática. En pacientes adultos con pérdida del HBeAg y ADN-VHB, se ha observado una reducción significativa en morbilidad y mortalidad.

Se ha administrado interferón alfa-2b a niños con hepatitis B crónica activa (6 MUI/m² tres veces a la semana durante 6 meses). Debido a un defecto metodológico, la eficacia no pudo demostrarse. Además, los niños tratados con interferón alfa-2b experimentaron una tasa de crecimiento reducida y se observaron algunos casos de depresión.

Hepatitis C crónica:

Se ha estudiado IntronA solo o en combinación con ribavirina en 4 ensayos clínicos de Fase III aleatorizados en 2.552 pacientes no tratados con interferón con hepatitis C crónica. Los ensayos compararon la eficacia de IntronA utilizado solo o en combinación con ribavirina. La eficacia se definió como respuesta virológica mantenida, 6 meses después del final del tratamiento. Los pacientes elegibles para estos ensayos tenían hepatitis C crónica confirmada por un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) frente al ARN-VHC positivo (> 100 copias/ml), una biopsia hepática coherente con un diagnóstico histológico de hepatitis crónica con ninguna otra causa para la hepatitis crónica y ALT sérica anormal.

IntronA se administró a una dosis de 3 MUI tres veces a la semana como monoterapia o en combinación con ribavirina. La mayoría de los pacientes en estos ensayos clínicos fueron tratados durante un año. Todos los pacientes fueron monitorizados durante un periodo adicional de 6 meses después de finalizar el tratamiento para determinación de la respuesta virológica mantenida. Las tasas de respuesta virológica mantenida para los grupos de tratamiento tratados durante un año con IntronA solo o en combinación con ribavirina (de dos estudios) se muestran en la Tabla 2.

La co-administración de IntronA con ribavirina como mínimo duplicó la eficacia de IntronA para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes no tratados. El genotipo del VHC y la carga vírica inicial son factores pronóstico que se sabe que afectan a las tasas de respuesta. La tasa de respuesta incrementada para la combinación de Intron A + ribavirina, comparada con IntronA solo, se mantiene a través de todos los subgrupos. El beneficio relativo de la terapia de combinación con IntronA + ribavirina es particularmente significativo en el subgrupo de pacientes más difícil de tratar (genotipo 1 y alta carga viral) (Tabla 2).

Las tasas de respuesta en estos ensayos se incrementaron con el cumplimiento. Independientemente del genotipo, los pacientes tratados con IntronA en combinación con ribavirina que recibieron ≥ 80 % de su tratamiento presentaron una mayor respuesta mantenida a los 6 meses después de 1 año de tratamiento, con respecto a aquellos que recibieron < 80 % del tratamiento (56 % frente a 32 % en ensayo C/I98-580).

Tabla 2 Tasas de respuesta virológica mantenida con IntronA + ribavirina (un año de tratamiento) por genotipo y carga viral			
Genotipo del VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Todos los Genotipos	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 millones de copias/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 millones de copias/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MUI tres veces a la semana)

I/R IntronA (3 MUI tres veces a la semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día)

Pacientes con recidiva: Un total de 345 pacientes con recidiva al interferón alfa fueron tratados en dos ensayos clínicos con IntronA en monoterapia o en combinación con ribavirina. En estos pacientes, la adición de ribavirina a IntronA incrementó en 10 veces la eficacia de IntronA utilizado solo en el tratamiento de la hepatitis C crónica (48,6 % frente a 4,7 %). Este incremento en eficacia incluía pérdida del VHC sérico (< 100 copias/ml por PCR), mejoría en inflamación hepática y normalización de la ALT, y se mantuvo cuando se midió a los 6 meses después de finalizar el tratamiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética de IntronA en voluntarios sanos tras la administración de dosis únicas de 5 millones de UI/m² y 10 millones de UI administradas por vía subcutánea, 5 millones de UI/m² administradas por vía intramuscular y en perfusión intravenosa de 30 minutos. Las concentraciones séricas medias de interferón tras las inyecciones subcutánea e intramuscular fueron comparables. La C_{max} se produjo de tres a 12 horas después de la dosis más baja y de seis a ocho horas después en el caso de la dosis más alta. Las semividas de eliminación de las inyecciones de interferón fueron de aproximadamente dos a tres horas y seis a siete horas, respectivamente. Los niveles séricos se encontraron por debajo del límite de detección a las 16 y 24 horas, respectivamente, de la inyección. Tanto la administración subcutánea como la intramuscular resultaron en unas biodisponibilidades superiores al 100 %.

Tras la administración intravenosa, los niveles séricos de interferón alcanzaron su pico (135 a 273 UI/ml) al término de la perfusión, declinando después de forma ligeramente más rápida que tras las administraciones subcutánea o intramuscular del medicamento y haciéndose no detectables a las cuatro horas de la perfusión. La semivida de eliminación fue de aproximadamente dos horas.

En las tres vías de administración, los niveles urinarios de interferón se encontraron por debajo del límite de detección.

En ensayos clínicos monitorizados por Schering-Plough, en muestras séricas de pacientes tratados con IntronA se han llevado a cabo estudios de determinación de factores neutralizantes del interferón. Los factores neutralizantes del interferón son anticuerpos que neutralizan la actividad antivírica del interferón. La incidencia clínica de desarrollo de factores neutralizantes en pacientes tumorales tratados

sistémicamente fue del 2,9 %, y del 6,2 % en pacientes con hepatitis crónica. Los títulos detectados fueron bajos en casi todos los casos y, por lo común, no cursaron con pérdida de la respuesta o con cualquier otro fenómeno autoinmune. En los pacientes con hepatitis no se observó aparentemente una pérdida de la respuesta que se asociara a los bajos títulos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aunque se admite generalmente que los interferones son específicos de especie, se han llevado a cabo estudios de toxicidad en animales. Las inyecciones de interferón alfa-2b recombinante humano durante períodos de hasta tres meses no han mostrado evidencia de toxicidad en ratones, ratas y conejos. La dosificación diaria de monos cynomolgus con 20×10^6 UI/kg/día durante 3 meses no causó toxicidad notable. La toxicidad se demostró en monos a los que se les administró 100×10^6 UI/kg/día durante 3 meses.

En estudios sobre el empleo del interferón en primates se han observado trastornos del ciclo menstrual (ver 4.4).

Los resultados de los estudios de reproducción en el animal indican que el interferón alfa-2b recombinante no ha sido teratogénico en la rata o conejo, ni ha afectado de manera adversa la preñez, el desarrollo fetal o la capacidad reproductora de las crías de las ratas tratadas. Interferón alfa-2b ha demostrado tener efectos abortivos en *Macaca mulatta* (mono rhesus) a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m². El aborto se observó en todos los grupos de dosis (7,5 millones, 15 millones y 30 millones de UI/kg) y fue estadísticamente significativo frente al control en los grupos de dosis media y alta (correspondiendo a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m²). Se sabe que dosis altas de otras formas de interferones alfa y beta producen efectos anovulatorios y abortivos relacionados con la dosis en el mono rhesus.

Los estudios de mutagenia con interferón alfa-2b no revelaron acontecimientos adversos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en 6.6.

6.3 Periodo de validez

18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 2°C – 8°C (en nevera). No congelar. Para su transporte, la solución puede mantenerse a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta siete días antes de su utilización. IntronA puede volver a refrigerarse en cualquier momento de este periodo de siete días. Si el producto no se utiliza en el periodo de siete días, no puede refrigerarse otra vez para un nuevo periodo de conservación, por lo que deberá desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

10 millones de UI: vial de 2 ml, vidrio flint de tipo I:

- 1 vial
- 1 vial, 1 jeringa para inyección, 1 aguja de inyección y 1 toallita limpiadora
- 6 viales, 6 jeringas para inyección, 6 agujas de inyección y 6 toallitas limpiadoras
- 12 viales, 12 jeringas para inyección, 12 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

IntronA solución inyectable, puede inyectarse directamente tras extraer del vial con una jeringa para inyección estéril las dosis adecuadas.

Preparación de IntronA para su perfusión intravenosa: La perfusión deberá prepararse inmediatamente antes de su empleo. Para la obtención de la dosis adecuada pueden utilizarse viales de cualquier presentación; no obstante, la concentración final de interferón en la solución de cloruro sódico no deberá ser menor de 0,3 millones de UI/ml. Extraer del (de los) vial(es) la dosis adecuada de IntronA, añadirla a 50 ml de solución de cloruro sódico al 0,9 % en un frasco de vidrio o bolsa de PVC para vía intravenosa y administrar a lo largo de 20 minutos.

CON INTRONA SOLUCIÓN INYECTABLE NO PUEDE PERFUNDIRSE CONCOMITANTEMENTE NINGÚN OTRO MEDICAMENTO.

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, antes de su administración, IntronA, solución inyectable, deberá examinarse visualmente en cuanto a partículas y cambio de color.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/127/019
EU/1/99/127/020
EU/1/99/127/021
EU/1/99/127/022

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

9 de marzo de 2000

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

IntronA 18 millones de UI solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de IntronA solución inyectable, vial multidosis, contiene 18 millones de UI de interferón alfa-2b recombinante en 3 ml de solución.

Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

La solución es clara e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hepatitis B Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis B crónica asociada con evidencia de replicación viral de la hepatitis B (presencia de ADN-VHB y HBeAg), ALT elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica probada histológicamente que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean ARN-VHC o anti-VHC séricos positivos.

El mejor modo de usar IntronA en esta indicación es en combinación con ribavirina.

Tricoleucemia: Tratamiento de pacientes con tricoleucemia.

Leucemia Mieloide Crónica:

Monoterapia: Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica cromosoma Filadelfia o translocación bcr/abl positiva.

La experiencia clínica indica que se puede conseguir una respuesta hematológica y citogenética mayor/menor en la mayoría de los pacientes tratados. Una respuesta citogenética mayor se define por < 34 % de células leucémicas Ph⁺ en la médula ósea, mientras que una respuesta menor es ≥ 34 %, pero < 90 % de células Ph⁺ en la médula.

Tratamiento de combinación: La combinación de interferón alfa-2b y citarabina (Ara-C) administrada durante los primeros 12 meses del tratamiento ha demostrado un incremento significativo en la tasa de las respuestas citogenéticas mayores y prolongar significativamente la supervivencia global a los tres años en comparación a la monoterapia de interferón alfa-2b.

Mieloma Múltiple: Como tratamiento de mantenimiento en pacientes que han alcanzado una remisión objetiva (reducción de más del 50 % de la proteína monoclonal) después de la quimioterapia de inducción inicial.

La experiencia clínica actual indica que el tratamiento de mantenimiento con interferón alfa-2b prolonga la fase plateau; sin embargo, no se han demostrado concluyentemente los efectos sobre la supervivencia global.

Linfoma Folicular: Tratamiento del linfoma folicular de alta carga tumoral concomitantemente con la poliquimioterapia de inducción apropiada, como los regímenes de tipo CHOP. La alta carga tumoral se define por tener al menos una de las siguientes características: masa tumoral voluminosa (> 7 cm), afectación de tres o más ganglios linfáticos (cada uno > 3 cm), síntomas sistémicos (pérdida de peso > 10 %, fiebre > 38°C durante más de 8 días, o sudores nocturnos), esplenomegalia más allá del ombligo, obstrucción de órganos principales o síndrome de compresión, compromiso orbital o epidural, efusión grave o leucemia.

Tumor Carcinoide: Tratamiento de tumores carcinoides con afectación linfática o metástasis hepática y con “síndrome carcinoide”.

Melanoma Maligno: Como tratamiento adyuvante en pacientes que están libres de la enfermedad después de la cirugía pero que tienen alto riesgo de recidiva sistémica, por ejemplo, pacientes con afectación de los ganglios linfáticos primaria o recurrente (clínica o patológica).

4.2 Posología y forma de administración

IntronA puede administrarse empleando jeringas para inyección desechables de cristal o plástico.

Las presentaciones multidosis deberán emplearse en un único paciente.

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la enfermedad.

Si, durante el curso del tratamiento con IntronA en cualquiera de sus indicaciones, se desarrollaran reacciones adversas, modificar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento hasta que aquéllas desaparezcan. Si, tras el adecuado ajuste de dosis, se produjera una intolerancia persistente o recurrente, o la enfermedad progresara, suspender el tratamiento con IntronA. A criterio del médico, el paciente podrá auto-administrarse la dosis en los regímenes con dosis de mantenimiento administradas por vía subcutánea.

Hepatitis B Crónica: La dosis recomendada está en el intervalo de 5 a 10 millones de UI administrados subcutáneamente tres veces a la semana (días alternos) durante un período de 4 a 6 meses.

La dosis administrada se deberá reducir un 50 % en el caso de ocurrir trastornos hematológicos (leucocitos < 1.500/mm³, granulocitos < 1.000/mm³, trombocitos < 100.000/mm³). El tratamiento deberá interrumpirse en el caso de leucopenia severa (< 1.200/mm³), neutropenia severa (< 750/mm³) o trombocitopenia severa (< 70.000/mm³).

En todos los pacientes, si no se observa mejoría en el ADN-VHB sérico después de 3 a 4 meses de tratamiento (a la dosis tolerada máxima), suspender el tratamiento con IntronA.

Hepatitis C Crónica: IntronA se administra por vía subcutánea a la dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (días alternos), se administre como monoterapia o en combinación con ribavirina (véanse en la Ficha Técnica de la ribavirina la dosis de las cápsulas de ribavirina y las normas de modificación de la dosis para el tratamiento de combinación).

Pacientes con recidiva:

IntronA se administra en combinación con ribavirina.

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 6 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA en combinación con ribavirina durante 6 meses.

Pacientes no tratados:

La eficacia de IntronA se aumenta cuando se administra en combinación con ribavirina. IntronA se deberá administrar solo únicamente en caso de intolerancia o contraindicación a ribavirina.

IntronA en combinación con ribavirina:

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 12 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA en combinación con ribavirina durante al menos 6 meses.

El tratamiento deberá continuarse durante otro período de 6 meses (por ejemplo, un total de 12 meses) en pacientes que presentan ARN-VHC negativo a los 6 meses y con genotipo viral 1 (como se determinó en una muestra pretratamiento) y alta carga viral pretratamiento.

Otros factores de pronóstico negativo (edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente) deberán tenerse en cuenta en orden a extender el tratamiento a 12 meses.

Durante los ensayos clínicos, los pacientes que no mostraban una respuesta virológica tras 6 meses de tratamiento (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección) no llegaron a tener unas respuestas virológicas mantenidas (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección seis meses después de la retirada del tratamiento).

IntronA solo:

Todavía no está completamente establecida la duración óptima del tratamiento con IntronA solo, pero se aconseja un tratamiento de entre 12 y 18 meses.

Se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA solo durante por lo menos 3 a 4 meses, llegado a este punto deberá determinarse el estado ARN-VHC. El tratamiento deberá continuarse en pacientes que manifiesten ARN-VHC negativo.

Tricoleucemia: La dosis recomendada es de 2 millones de UI/m² administrada por vía subcutánea tres veces por semana (días alternos), tanto en pacientes esplenectomizados como no esplenectomizados. En la mayoría de los pacientes con Tricoleucemia, la normalización de una o más de las variables hematológicas comienza en el plazo de uno a dos meses de tratamiento con IntronA. La mejoría de las tres variables hematológicas (recuento de granulocitos, recuento de plaquetas y cifra de hemoglobina) puede requerir seis o más meses. Este régimen debe mantenerse, salvo que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste una intolerancia severa.

Leucemia Mieloide Crónica: La dosis recomendada de IntronA es de 4 a 5 millones de UI/m² administrada una vez al día por vía subcutánea. Algunos pacientes han demostrado beneficiarse de IntronA 5 millones de UI/m² administrado una vez al día por vía subcutánea en asociación con 20 mg/m² de citarabina (Ara-C) administrados por vía subcutánea una vez al día durante 10 días por mes (hasta una dosis diaria máxima de 40 mg). Cuando el recuento de leucocitos esté controlado, administrar la dosis máxima tolerada de IntronA (de 4 a 10 millones de UI/m² al día) para mantener la remisión hematológica.

El tratamiento con IntronA deberá suspenderse si después de 8 a 12 semanas de tratamiento no se ha obtenido al menos una remisión hematológica parcial o una citorreducción clínicamente significativa.

Mieloma Múltiple: Tratamiento de mantenimiento: En los pacientes que tras la quimioterapia de inducción inicial se encuentran en la fase plateau (reducción de más del 50 % de la proteína monoclonal), puede administrarse interferón alfa-2b en monoterapia, por vía subcutánea, a la dosis de 3 millones de UI/m² tres veces por semana (días alternos).

Linfoma Folicular: Adicionalmente a la quimioterapia, puede administrarse interferón alfa-2b por vía subcutánea, a la dosis de 5 millones de UI tres veces por semana (días alternos) durante 18 meses. Se recomiendan los regímenes de tipo CHOP, pero sólo se tiene experiencia clínica con CHVP (combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido y prednisolona).

Tumor Carcinoide: La dosis habitual es de 5 millones de UI (3 a 9 millones de UI) administrada por vía subcutánea tres veces por semana (días alternos). Los pacientes con enfermedad avanzada pueden precisar una dosis diaria de 5 millones de UI. El tratamiento se suspenderá temporalmente durante la cirugía y tras ella. El tratamiento podrá proseguirse mientras dure la respuesta del paciente al tratamiento con interferón alfa-2b.

Melanoma Maligno: Como tratamiento de inducción, interferón alfa-2b se administra por vía intravenosa a la dosis de 20 millones de UI/m² una vez al día cinco días por semana durante cuatro semanas; la dosis calculada de interferón alfa-2b se añade a una solución de cloruro sódico al 0,9 % y se administra en perfusión de 20 minutos (ver 6.6). Como tratamiento de mantenimiento, la dosis recomendada es de 10 millones de UI/m² por vía subcutánea, tres veces por semana (días alternos), durante 48 semanas.

Si, durante el tratamiento con interferón alfa-2b, se desarrollaran reacciones adversas severas, en especial si la cifra de granulocitos desciende a $< 500/\text{mm}^3$ o los valores de ALT/AST se elevan a > 5 veces el límite superior de la normalidad, suspender temporalmente el tratamiento hasta que desaparezca la reacción adversa en cuestión. El tratamiento con interferón alfa-2b se reiniciará al 50 % de la dosis previa. Si la intolerancia persistiera tras el ajuste de la dosis o la cifra de granulocitos disminuyera a $< 250/\text{mm}^3$ o los valores de ALT/AST se elevaran a > 10 veces el límite superior de la normalidad, suspender el tratamiento con interferón alfa-2b.

Aunque se desconoce la dosis óptima (mínima) para un beneficio clínico completo, los pacientes deben ser tratados a la dosis recomendada, con la reducción de dosis por toxicidad como se ha descrito.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Enfermedad cardíaca severa preexistente, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio reciente, alteraciones arrítmicas severas
- Disfunción renal o hepática severas, incluida la debida a metástasis
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC) (ver 4.4)
- Condición psiquiátrica severa preexistente o una historia de alteración psiquiátrica severa
- Hepatitis crónica con cirrosis hepática descompensada
- Hepatitis crónica en pacientes que están siendo tratados, o lo han sido recientemente, con inmunosupresores, excluyendo el tratamiento previo con corticosteroides
- Hepatitis autoinmune; o historia de enfermedad autoinmune; pacientes que han recibido un trasplante y que se encuentran inmunosuprimidos
- Enfermedad tiroidea preexistente, salvo que pueda controlarse con tratamiento convencional

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si el interferón alfa-2b se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véase también el etiquetado de la ribavirina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para todos los pacientes:

Durante el tratamiento con IntronA se han observado en raras ocasiones reacciones agudas de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia) al interferón alfa-2b. En caso de que se produjera una reacción de este tipo, suspender el medicamento e instituir el tratamiento médico adecuado. Los rashes pasajeros no precisan la interrupción del tratamiento.

Las experiencias adversas de grado moderado a severo pueden precisar la modificación del régimen de dosis administrado al paciente o, en algunos casos, la terminación del tratamiento con IntronA. Todo paciente que durante el tratamiento con IntronA desarrolle una anomalía de las pruebas de función hepática deberá ser controlado estrechamente, con suspensión del tratamiento si progresaran los signos y síntomas.

Durante el tratamiento con IntronA, o hasta transcurridos dos días de él, puede presentarse hipotensión, que puede precisar la institución de tratamiento de soporte.

Dado que en algunos pacientes se ha observado el desarrollo de hipotensión por depleción de fluidos, en los pacientes tratados con IntronA deberá mantenerse una hidratación adecuada. Puede precisarse fluidoterapia.

Aunque, en caso de fiebre, ésta puede asociarse con el síndrome pseudogripal que se ha comunicado con frecuencia durante el tratamiento con interferón, si ésta fuera persistente deberán descartarse otras causas.

Para el alivio de los síntomas de fiebre y cefalea que pueden aparecer durante el tratamiento con IntronA se ha utilizado con éxito el paracetamol. La dosis recomendada de paracetamol es de 500 mg a 1 g, 30 minutos antes de la administración de IntronA. La dosis máxima de paracetamol a administrar es de 1 g cuatro veces al día.

IntronA debe emplearse con precaución en pacientes con procesos médicos debilitantes, tales como historia de enfermedad pulmonar (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o diabetes mellitus con tendencia a la cetoacidosis. También deberá tenerse precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación (por ejemplo, tromboflebitis, embolia pulmonar) o mielosupresión severa.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con IntronA, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han comunicado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver 4.5). Todo paciente que desarrolle fiebre, tos, disnea u otros síntomas respiratorios deberá ser sometido a estudio radiológico de tórax. Si la placa de tórax muestra infiltrados pulmonares o existe evidencia de afectación de la función pulmonar, el paciente debe ser estrechamente controlado y, si se precisa, suspender el tratamiento con el interferón alfa. Aunque este cuadro se ha comunicado con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón alfa, también se ha comunicado en pacientes con enfermedades oncológicas tratadas con interferón alfa. La pronta suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides han mostrado conllevar la resolución de los acontecimientos adversos pulmonares.

Los acontecimientos adversos oculares (ver 4.8) aunque parecen ocurrir tras el empleo del medicamento durante varios meses, también se han comunicado tras períodos más breves de tratamiento. Se recomienda que todo paciente que, durante el tratamiento con IntronA, aqueje alteraciones de la agudeza visual o de los campos visuales o que comunique cualquier otro síntoma oftalmológico, sea sometido a exploración oftalmológica. En los pacientes con diabetes mellitus o con hipertensión, antes del tratamiento con interferón se recomienda la práctica de una exploración oftalmológica basal para diferenciar los eventos retinianos de los cuadros hallados en las retinopatías diabética o hipertensiva.

Se han observado en algunos pacientes durante el tratamiento con IntronA efectos severos sobre el SNC, en especial depresión, ideación suicida e intento de suicidio. Se han observado con alfa interferones otros efectos sobre el SNC que incluyen comportamiento agresivo, confusión y alteraciones del estado mental. Si los pacientes presentan problemas psiquiátricos o del SNC, incluyendo depresión clínica, se recomienda que el paciente sea monitorizado cuidadosamente debido a la gravedad potencial de estas reacciones adversas. Si los síntomas de efectos severos sobre el SNC persisten o empeoran, suspender el tratamiento con IntronA.

En algunos pacientes, por lo común de edad avanzada y tratados con dosis más elevadas, se ha evidenciado torpeza mental de grado más importante y coma. Aunque estos efectos adversos son generalmente reversibles, en algunos pacientes su resolución completa ha requerido hasta tres semanas. En muy raras ocasiones, con dosis elevadas de IntronA se han registrado convulsiones.

Los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales que requieran tratamiento con IntronA deberán ser observados cuidadosamente. En los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes y/o con enfermedad tumoral en estadio avanzado se recomienda la obtención de electrocardiogramas antes de y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente al tratamiento convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento con IntronA.

Se han observado hipertrigliceridemia y empeoramiento de la hipertrigliceridemia, algunas veces grave. Se recomienda, por tanto, controlar los niveles de lípidos.

Debido a la comunicación de casos de exacerbación de psoriasis preexistente y sarcoidosis debidos a interferón alfa, el uso de IntronA en pacientes con estas patologías sólo se recomienda si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Datos preliminares pueden indicar que el tratamiento con interferón alfa está asociado con un aumento de la tasa de rechazo del injerto (trasplantes de hígado y riñón).

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos durante el tratamiento con interferones alfa. Las manifestaciones clínicas de enfermedad autoinmune durante el tratamiento con interferón pueden tener lugar más frecuentemente en pacientes predispuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes.

Suspender el tratamiento con IntronA en pacientes con hepatitis crónica que desarrollen prolongación de los marcadores de coagulación, lo cual puede indicar descompensación hepática.

Hepatitis C Crónica:

Tratamiento de combinación con ribavirina: Véase también el etiquetado de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

Monoterapia: De manera infrecuente, pacientes tratados con IntronA por una hepatitis C crónica han desarrollado trastornos tiroideos, tanto del tipo de hipotiroidismo como de hipertiroidismo. En los ensayos clínicos donde se utilizó IntronA como terapia, el 2,8 % de los pacientes desarrolló trastornos tiroideos. Los mencionados trastornos se controlaron mediante tratamiento convencional de la disfunción tiroidea en cuestión. Se desconoce cuál es el mecanismo por el que IntronA puede alterar el estado del tiroides. Antes del comienzo del tratamiento con IntronA por una hepatitis C crónica, evaluar los niveles séricos de la hormona tiroestimulante (TSH). Toda anomalía tiroidea detectada en ese momento deberá ser tratada mediante tratamiento convencional. Puede iniciarse la administración de IntronA si, con el tratamiento oportuno, los niveles de TSH se mantienen dentro del rango normal. Determinar los niveles de TSH si, durante el curso del tratamiento con IntronA, un paciente desarrollara síntomas compatibles con una posible disfunción tiroidea. En caso de disfunción tiroidea, podrá continuarse el tratamiento con IntronA si los niveles de TSH pueden mantenerse dentro del rango normal con el tratamiento oportuno. La suspensión del tratamiento con IntronA no ha revertido la disfunción tiroidea surgida durante el tratamiento.

Quimioterapia concomitante: La administración de IntronA en combinación con otros agentes quimioterápicos (por ejemplo, Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido) puede resultar en un aumento del riesgo de toxicidad (en cuanto a severidad y duración), que puede ser amenazante para la vida o de desenlace fatal como consecuencia de los medicamentos administrados concomitantemente. Los eventos adversos potencialmente amenazantes para la vida o de desenlace fatal comunicados con mayor frecuencia son mucositis, diarrea, neutropenia, afectación renal y trastornos electrolíticos. Debido al riesgo de aumento de la toxicidad, es preciso el ajuste cuidadoso de las dosis de IntronA y de los agentes quimioterápicos administrados concomitantemente (ver 4.5).

Determinaciones de Laboratorio: Antes de, y periódicamente durante el tratamiento sistémico con IntronA, deberá llevarse a cabo en todos los pacientes la práctica de exámenes hematológicos y de bioquímica sanguínea estándar (recuento hemático completo con diferencial, recuento de plaquetas, electrolitos, enzimas hepáticas, proteínas séricas, bilirrubina y creatinina séricas).

Durante el tratamiento de la hepatitis B o C el ritmo recomendado de exámenes es en las semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16 y posteriormente, cada dos meses durante el tratamiento. Si, durante el tratamiento con IntronA, la ALT se elevara 2 o más veces sobre su valor basal, podrá proseguirse la administración de IntronA siempre que no se observen signos y síntomas de insuficiencia hepática. Durante la elevación de la ALT, deberán controlarse a intervalos de dos semanas las pruebas de función hepática: ALT, tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubina.

En los pacientes tratados por un melanoma maligno, deberá controlarse la función hepática y la cifra de leucocitos con diferencial de manera semanal durante la fase de inducción del tratamiento y mensualmente durante la fase de mantenimiento del tratamiento.

Efecto sobre la fertilidad: El interferón puede afectar la fertilidad (ver 4.6 y 5.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los fármacos narcóticos, hipnóticos o sedantes deberán administrarse con precaución en su empleo concomitante con IntronA.

No se han evaluado de manera plena las posibles interacciones entre IntronA y otros medicamentos. Deberá tenerse precaución en la administración de IntronA en combinación con otros agentes potencialmente mielosupresores.

Los interferones pueden afectar los procesos metabólicos oxidativos. Esto deberá tenerse en cuenta durante el tratamiento concomitante con medicamentos que se metabolizan por esta vía, como los derivados de la xantina, teofilina o aminofilina. Durante el tratamiento concomitante con xantinas deberán monitorizarse los niveles séricos de teofilina y ajustarse su dosis si fuera preciso.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con IntronA, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han comunicado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver 4.4).

La administración de IntronA en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido) puede conducir a incrementar el riesgo de toxicidad (severidad y duración) (ver 4.4).

(Véase también el etiquetado de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica).

4.6 Embarazo y lactancia

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véase también el etiquetado de la ribavirina.

En mujeres tratadas con interferón leucocitario humano se ha comunicado la disminución de las concentraciones séricas de estradiol y progesterona. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. IntronA deberá emplearse con precaución en el hombre fértil.

No hay datos clínicos disponibles en embarazadas expuestas con interferón alfa-2b.

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver 5.3). Se desconoce la importancia de estos datos para los humanos. IntronA solamente se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si los componentes de este medicamento se eliminan por la leche humana. Dada la posibilidad de reacciones adversas de IntronA en los lactantes, deberá decidirse si suspender la lactancia materna o suspender el medicamento, tras consideración de la importancia del tratamiento para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que pueden mostrar fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento con IntronA y por lo tanto se recomienda que eviten la conducción o el uso de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véanse en el etiquetado de la ribavirina las reacciones adversas asociadas a ribavirina.

En ensayos clínicos realizados en un amplio intervalo de indicaciones y con un gran intervalo de dosis, (desde 6 MUI/m²/semana en tricoleucemia hasta 100 MUI/m²/semana en melanoma) las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia fueron fiebre, fatiga, cefalea y mialgias. La fiebre y la fatiga desaparecieron a menudo dentro de las 72 horas de la interrupción o suspensión del tratamiento.

El perfil de seguridad que se muestra se determinó a partir de 4 ensayos clínicos en hepatitis C en los que se trataron a los pacientes con IntronA solo o en combinación con ribavirina durante un año. Todos los pacientes de estos ensayos recibieron 3 MUI de IntronA tres veces a la semana. En la Tabla 1 se presenta el porcentaje de pacientes $\geq 10\%$ que comunicaron reacciones adversas (relacionadas con el tratamiento) como intervalo para representar las incidencias comunicadas en grupos de tratamiento individuales de estos ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente durante un año. La gravedad fue generalmente de leve a moderada.

Tabla 1: Reacciones adversas comunicadas en ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente tratados durante un año ($\geq 10\%$ de pacientes)		
	IntronA (n = 806)	IntronA + ribavirina (n = 1.010)
Trastornos en el punto de inyección		
Inflamación en el punto de inyección	9-16 %	6-17 %
Reacción en el punto de inyección	5-8 %	3-36 %
Organismo en general		
Cefalea	51-64 %	48-64 %
Fatiga	42-70 %	43-68 %
Escalofríos	15-39 %	19-41 %
Fiebre	29-39 %	29-41 %
Síntomas pseudogripales	19-37 %	18-29 %
Astenia	9-30 %	9-30 %
Pérdida de peso	6-11 %	9-19 %
Aparato gastrointestinal		
Náuseas	18-31 %	25-44 %
Anorexia	14-19 %	19-26 %
Diarrea	12-22 %	13-18 %
Dolor abdominal	9-17 %	9-14 %
Vómitos	3-10 %	6-10 %
Aparato músculo-esquelético		
Mialgias	41-61 %	30-62 %
Artralgias	25-31 %	21-29 %
Dolor músculo-esquelético	15-20 %	11-20 %
Psiquiátricos		
Depresión	16-36 %	25-34 %
Irritabilidad	13-27 %	18-34 %
Insomnio	21-28 %	33-41 %
Ansiedad	8-12 %	8-16 %
Disminución de la concentración	8-14 %	9-21 %
Labilidad emocional	5-8 %	5-11 %
Piel y faneras		
Alopecia	22-31 %	26-32 %
Prurito	6-9 %	18-27 %
Sequedad cutánea	5-8 %	10-21 %
Rash	5-7 %	15-24 %
Aparato respiratorio		
Faringitis	3-7 %	7-13 %
Tos	3-7 %	8-11 %
Disnea	2-9 %	10-22 %
Otros		
Mareo	8-18 %	10-22 %
Infección vírica	0-7 %	3-10 %

Las reacciones adversas comunicadas entre un 5 y 10 % en el grupo de tratamiento que recibía IntronA y ribavirina fueron sequedad de boca, aumento de la sudoración, dolor de pecho, malestar general, dispepsia, estomatitis, agitación, nerviosismo, visión borrosa y leucopenia.

Las reacciones adversas comunicadas entre un 2 y 5 % en el grupo de tratamiento que recibía IntronA y ribavirina fueron dolor en el punto de inyección, enrojecimiento facial, alteración de la glándula

lagrimal, eritema, dolor en el cuadrante superior derecho, hipertensión, confusión, hipoestesia, disminución de la libido, parestesia, vértigo, hipertiroidismo, hipotiroidismo, estreñimiento, glositis, heces blandas, tinnitus, palpitación, taquicardia, hepatomegalia, hiperuricemia, trombocitopenia, somnolencia, amenorrea, menorragia, alteración menstrual, herpes simple, tos no productiva, epistaxis, congestión nasal, alteración respiratoria, rinitis, sinusitis, rash eritematoso, rash maculopapular, alteraciones en el gusto, migraña, conjuntivitis, dolor ocular y visión anormal.

Las reacciones adversas observadas en hepatitis C son las mismas que aquellas comunicadas cuando IntronA se administra en otras indicaciones, con un aumento en la incidencia que se puede prever, relacionado con la dosis. Por ejemplo, en un ensayo de tratamiento con IntronA adyuvante a dosis alta en pacientes con melanoma, las incidencias de fatiga, fiebre, mialgia, neutropenia/anemia, anorexia, náuseas y vómitos, diarrea, escalofríos, síntomas pseudogripales, depresión, alopecia, alteración del gusto y mareo fueron mayores que en los ensayos en hepatitis C. La severidad también se incrementó con tratamiento de dosis alta (Grados 3 y 4 de la OMS, en el 66 % y 14 % de los pacientes, respectivamente) en comparación con la gravedad de leve a moderada generalmente asociada con dosis bajas. Las reacciones adversas fueron generalmente manejadas mediante un ajuste de dosis.

Los acontecimientos adversos adicionales se observaron escasamente o muy escasamente durante ensayos clínicos en otras indicaciones o después de la comercialización del interferón alfa-2b. Estos incluyen: **Organismo en general:** edema facial; **Cardiovascular:** hipotensión; **Sistema nervioso central y periférico:** alteraciones de la consciencia, neuropatía, polineuropatía, crisis epiléptica; **Auditivos y laberínticos:** trastorno auditivo; **Transtornos endocrinos:** diabetes, diabetes agravada; **Gastrointestinal:** pancreatitis, aumento del apetito, sangrado gingival; **Sistema hepático y biliar:** hepatotoxicidad, incluyendo fatalidad; **Trastornos metabólicos y nutricionales:** hiperglicemia, hipertrigliceridemia; **Musculoesquelético:** rabdomiólisis, algunas veces grave, calambres en las piernas, dolor de espalda; **Psiquiátrico:** comportamiento agresivo, ideación suicida, intentos de suicidio, suicidio, psicosis, incluyendo alucinaciones; **Sistema respiratorio:** infiltrados pulmonares, neumonitis, neumonía; **Sistema urinario:** síndrome nefrótico, insuficiencia renal, fallo renal; **Vascular (alteraciones extracardíacas):** isquemia periférica.

Muy escasamente IntronA utilizado solo o en combinación con ribavirina se puede asociar con anemia aplásica.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis o exacerbación de la sarcoidosis.

Los acontecimientos adversos cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver 4.4). En raras ocasiones, se ha comunicado el desarrollo de una miocardiopatía pasajera reversible en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca. Muy escasamente también se ha comunicado isquemia cardíaca e infarto de miocardio.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluido IntronA se han observado raramente hemorragias retinianas, manchas algodonosas y obstrucción de una arteria o vena retinianas (ver 4.4).

Las anomalías clínicamente significativas de las determinaciones de laboratorio, aparecidas por lo común con dosis superiores a los 10 millones de UI al día, incluyen reducción de las cifras de granulocitos y leucocitos; disminución de los valores de hemoglobina y de la cifra de plaquetas; elevaciones de fosfatasa alcalina, LDH, creatinina y nitrógeno uréico séricos. Se han observado elevaciones anómalas de los niveles séricos de ALT/AST (SGPT/SGOT) en algunos pacientes sin hepatitis, y también en algunos otros con hepatitis B crónica coincidiendo con el aclaramiento de la DNAp vírica.

4.9 Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis que hayan derivado en manifestaciones clínicas agudas. Sin embargo, si se produjera, está indicado, como con cualquier otro producto farmacológicamente activo, el tratamiento sintomático, con control frecuente de los signos vitales y estrecha observación del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, citoquinas e inmunomoduladores, interferones, interferón alfa-2b, código ATC: L03A B05

IntronA es una formulación estéril y estable de interferón alfa-2b altamente purificado producido mediante técnicas de DNA recombinante. El interferón alfa-2b recombinante es una proteína hidrosoluble con un peso molecular de aproximadamente 19.300 daltons. Se obtiene a partir de una clona de *E. coli* que contiene un plásmido hibridado mediante ingeniería genética incluyendo un gen de interferón alfa-2b de leucocitos humanos.

La actividad de IntronA se expresa en términos de UI, 1 mg de proteína de interferón alfa-2b recombinante equivale a $2,6 \times 10^8$ UI. Las Unidades Internacionales se determinan por comparación de la actividad del interferón alfa-2b recombinante con la actividad de la preparación de referencia internacional de interferón leucocitario humano establecida por la Organización Mundial de la Salud.

Los interferones son una familia de pequeñas moléculas proteicas con unos pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. Son producidos y segregados por las células en respuesta a infecciones víricas o a diferentes inductores de origen sintético y biológico. Se han identificado tres clases principales de interferones: alfa, beta y gamma. Estas tres clases principales no son dentro de sí homogéneas, sino que pueden contener diversas especies moleculares de interferón. Se han identificado más de 14 interferones alfa humanos genéticamente distintos. IntronA se ha clasificado como interferón alfa-2b recombinante.

Los interferones ejercen sus actividades celulares mediante su unión a receptores de membrana específicos en la superficie celular. Los receptores de los interferones humanos, aislados a partir de células linfoblastoides humanas (células de Daudi), muestran ser proteínas altamente asimétricas. Presentan selectividad por los interferones humanos pero no por los murinos, lo que sugiere una especificidad de especie. Los estudios con otros interferones han demostrado dicha especificidad de especie. Sin embargo, ciertas especies del mono, por ejemplo, el mono rhesus, son susceptibles a la estimulación farmacodinámica por la exposición a los interferones tipo 1 humanos.

Los resultados de diversos estudios sugieren que, una vez que se ha unido a la membrana celular, el interferón inicia una compleja secuencia de eventos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se considera que este proceso es responsable, al menos en parte, de las distintas respuestas celulares al interferón, incluida la inhibición de la replicación vírica en las células infectadas por virus, la supresión de la proliferación celular y el desarrollo de actividades inmunomoduladoras tales como la estimulación de la actividad fagocitaria de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos frente a las células diana. Algunas de, o todas, estas actividades pueden contribuir a los efectos terapéuticos del interferón.

El interferón alfa-2b recombinante ha mostrado efectos antiproliferativos en estudios que han empleado sistemas de cultivo de células animales y humanas, así como en heteroinjertos de tumores humanos en el animal. Se ha demostrado una importante actividad inmunomoduladora *in vitro*.

El interferón alfa-2b recombinante también inhibe la replicación vírica *in vitro* e *in vivo*. Aunque se desconoce cuál es el mecanismo exacto de la acción antivírica del interferón alfa-2b recombinante, parece que el producto altera el metabolismo de la célula huésped. Esta acción inhibe la replicación vírica o, si ésta tiene lugar, la progenie de viriones es incapaz de abandonar la célula.

Hepatitis B crónica:

La experiencia clínica actual en pacientes que permanecen en tratamiento con interferón alfa-2b durante 4 a 6 meses, indica que el tratamiento puede producir aclaramiento del ADN-VHB sérico. Se ha observado una mejoría en la histología hepática. En pacientes adultos con pérdida del HBeAg y ADN-VHB, se ha observado una reducción significativa en morbilidad y mortalidad.

Se ha administrado interferón alfa-2b a niños con hepatitis B crónica activa (6 MUI/m² tres veces a la semana durante 6 meses). Debido a un defecto metodológico, la eficacia no pudo demostrarse. Además, los niños tratados con interferón alfa-2b experimentaron una tasa de crecimiento reducida y se observaron algunos casos de depresión.

Hepatitis C crónica:

Se ha estudiado IntronA solo o en combinación con ribavirina en 4 ensayos clínicos de Fase III aleatorizados en 2.552 pacientes no tratados con interferón con hepatitis C crónica. Los ensayos compararon la eficacia de IntronA utilizado solo o en combinación con ribavirina. La eficacia se definió como respuesta virológica mantenida, 6 meses después del final del tratamiento. Los pacientes elegibles para estos ensayos tenían hepatitis C crónica confirmada por un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) frente al ARN-VHC positivo (> 100 copias/ml), una biopsia hepática coherente con un diagnóstico histológico de hepatitis crónica con ninguna otra causa para la hepatitis crónica y ALT sérica anormal.

IntronA se administró a una dosis de 3 MUI tres veces a la semana como monoterapia o en combinación con ribavirina. La mayoría de los pacientes en estos ensayos clínicos fueron tratados durante un año. Todos los pacientes fueron monitorizados durante un periodo adicional de 6 meses después de finalizar el tratamiento para determinación de la respuesta virológica mantenida. Las tasas de respuesta virológica mantenida para los grupos de tratamiento tratados durante un año con IntronA solo o en combinación con ribavirina (de dos estudios) se muestran en la Tabla 2.

La co-administración de IntronA con ribavirina como mínimo duplicó la eficacia de IntronA para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes no tratados. El genotipo del VHC y la carga vírica inicial son factores pronóstico que se sabe que afectan a las tasas de respuesta. La tasa de respuesta incrementada para la combinación de Intron A + ribavirina, comparada con IntronA solo, se mantiene a través de todos los subgrupos. El beneficio relativo de la terapia de combinación con IntronA + ribavirina es particularmente significativo en el subgrupo de pacientes más difícil de tratar (genotipo 1 y alta carga viral) (Tabla 2).

Las tasas de respuesta en estos ensayos se incrementaron con el cumplimiento. Independientemente del genotipo, los pacientes tratados con IntronA en combinación con ribavirina que recibieron ≥ 80 % de su tratamiento presentaron una mayor respuesta mantenida a los 6 meses después de 1 año de tratamiento, con respecto a aquellos que recibieron < 80 % del tratamiento (56 % frente a 32 % en ensayo C/I98-580).

Tabla 2 Tasas de respuesta virológica mantenida con IntronA + ribavirina (un año de tratamiento) por genotipo y carga viral			
Genotipo del VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Todos los Genotipos	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 millones de copias/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 millones de copias/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MUI tres veces a la semana)

I/R IntronA (3 MUI tres veces a la semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día)

Pacientes con recidiva: Un total de 345 pacientes con recidiva al interferón alfa fueron tratados en dos ensayos clínicos con IntronA en monoterapia o en combinación con ribavirina. En estos pacientes, la adición de ribavirina a IntronA incrementó en 10 veces la eficacia de IntronA utilizado solo en el tratamiento de la hepatitis C crónica (48,6 % frente a 4,7 %). Este incremento en eficacia incluía pérdida del VHC sérico (< 100 copias/ml por PCR), mejoría en inflamación hepática y normalización de la ALT, y se mantuvo cuando se midió a los 6 meses después de finalizar el tratamiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética de IntronA en voluntarios sanos tras la administración de dosis únicas de 5 millones de UI/m² y 10 millones de UI administradas por vía subcutánea, 5 millones de UI/m² administradas por vía intramuscular y en perfusión intravenosa de 30 minutos. Las concentraciones séricas medias de interferón tras las inyecciones subcutánea e intramuscular fueron comparables. La C_{max} se produjo de tres a 12 horas después de la dosis más baja y de seis a ocho horas después en el caso de la dosis más alta. Las semividas de eliminación de las inyecciones de interferón fueron de aproximadamente dos a tres horas y seis a siete horas, respectivamente. Los niveles séricos se encontraron por debajo del límite de detección a las 16 y 24 horas, respectivamente, de la inyección. Tanto la administración subcutánea como la intramuscular resultaron en unas biodisponibilidades superiores al 100 %.

Tras la administración intravenosa, los niveles séricos de interferón alcanzaron su pico (135 a 273 UI/ml) al término de la perfusión, declinando después de forma ligeramente más rápida que tras las administraciones subcutánea o intramuscular del medicamento y haciéndose no detectables a las cuatro horas de la perfusión. La semivida de eliminación fue de aproximadamente dos horas.

En las tres vías de administración, los niveles urinarios de interferón se encontraron por debajo del límite de detección.

En ensayos clínicos monitorizados por Schering-Plough, en muestras séricas de pacientes tratados con IntronA se han llevado a cabo estudios de determinación de factores neutralizantes del interferón. Los factores neutralizantes del interferón son anticuerpos que neutralizan la actividad antivírica del interferón. La incidencia clínica de desarrollo de factores neutralizantes en pacientes tumorales tratados

sistémicamente fue del 2,9 %, y del 6,2 % en pacientes con hepatitis crónica. Los títulos detectados fueron bajos en casi todos los casos y, por lo común, no cursaron con pérdida de la respuesta o con cualquier otro fenómeno autoinmune. En los pacientes con hepatitis no se observó aparentemente una pérdida de la respuesta que se asociara a los bajos títulos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aunque se admite generalmente que los interferones son específicos de especie, se han llevado a cabo estudios de toxicidad en animales. Las inyecciones de interferón alfa-2b recombinante humano durante períodos de hasta tres meses no han mostrado evidencia de toxicidad en ratones, ratas y conejos. La dosificación diaria de monos cynomolgus con 20×10^6 UI/kg/día durante 3 meses no causó toxicidad notable. La toxicidad se demostró en monos a los que se les administró 100×10^6 UI/kg/día durante 3 meses.

En estudios sobre el empleo del interferón en primates se han observado trastornos del ciclo menstrual (ver 4.4).

Los resultados de los estudios de reproducción en el animal indican que el interferón alfa-2b recombinante no ha sido teratogénico en la rata o conejo, ni ha afectado de manera adversa la preñez, el desarrollo fetal o la capacidad reproductora de las crías de las ratas tratadas. Interferón alfa-2b ha demostrado tener efectos abortivos en *Macaca mulatta* (mono rhesus) a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m². El aborto se observó en todos los grupos de dosis (7,5 millones, 15 millones y 30 millones de UI/kg) y fue estadísticamente significativo frente al control en los grupos de dosis media y alta (correspondiendo a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m²). Se sabe que dosis altas de otras formas de interferones alfa y beta producen efectos anovulatorios y abortivos relacionados con la dosis en el mono rhesus.

Los estudios de mutagenia con interferón alfa-2b no revelaron acontecimientos adversos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en 6.6.

6.3 Periodo de validez

2 años

Tras la primera apertura del recipiente: En su uso, se ha demostrado su estabilidad química y física durante 28 días entre 2°C – 8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto puede conservarse durante un máximo de 28 días entre 2°C – 8°C. En su uso, otros tiempos y otras condiciones de conservación quedarán bajo la responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 2°C – 8°C (en nevera). No congelar. Para su transporte, la solución puede mantenerse a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta siete días antes de su utilización. IntronA puede volver a refrigerarse en cualquier momento de este periodo de siete días. Si el producto

no se utiliza en el periodo de siete días, no puede refrigerarse otra vez para un nuevo periodo de conservación, por lo que deberá desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

18 millones de UI: vial de 5 ml, vidrio flint de tipo I, con un volumen de llenado de 3 ml:

- 1 vial
- 1 vial, 6 jeringas para inyección, 6 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras
- 2 viales
- 2 viales, 12 jeringas para inyección, 12 agujas de inyección y 24 toallitas limpiadoras
- 12 viales
- 12 viales, 72 jeringas para inyección, 72 agujas de inyección y 144 toallitas limpiadoras

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

IntronA solución inyectable, puede inyectarse directamente tras extraer del vial con una jeringa para inyección estéril las dosis adecuadas.

Preparación de IntronA para su perfusión intravenosa: La perfusión deberá prepararse inmediatamente antes de su empleo. Para la obtención de la dosis adecuada pueden utilizarse viales de cualquier presentación; no obstante, la concentración final de interferón en la solución de cloruro sódico no deberá ser menor de 0,3 millones de UI/ml. Extraer del (de los) vial(es) la dosis adecuada de IntronA, añadirla a 50 ml de solución de cloruro sódico al 0,9 % en un frasco de vidrio o bolsa de PVC para vía intravenosa y administrar a lo largo de 20 minutos.

**CON INTRONA SOLUCIÓN INYECTABLE NO PUEDE PERFUNDIRSE
CONCOMITANTEMENTE NINGÚN OTRO MEDICAMENTO.**

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, antes de su administración, IntronA, solución inyectable, deberá examinarse visualmente en cuanto a partículas y cambio de color.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/127/023
EU/1/99/127/024
EU/1/99/127/025
EU/1/99/127/026
EU/1/99/127/041
EU/1/99/127/042

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

9 de marzo de 2000

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

IntronA 25 millones de UI solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de IntronA solución inyectable, vial multidosis, contiene 25 millones de UI de interferón alfa-2b recombinante en 2,5 ml de solución.

Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

La solución es clara e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hepatitis B Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis B crónica asociada con evidencia de replicación viral de la hepatitis B (presencia de ADN-VHB y HBeAg), ALT elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica probada histológicamente que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean ARN-VHC o anti-VHC séricos positivos.

El mejor modo de usar IntronA en esta indicación es en combinación con ribavirina.

Tricoleucemia: Tratamiento de pacientes con tricoleucemia.

Leucemia Mieloide Crónica:

Monoterapia: Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica cromosoma Filadelfia o translocación bcr/abl positiva.

La experiencia clínica indica que se puede conseguir una respuesta hematológica y citogenética mayor/menor en la mayoría de los pacientes tratados. Una respuesta citogenética mayor se define por < 34 % de células leucémicas Ph⁺ en la médula ósea, mientras que una respuesta menor es ≥ 34 %, pero < 90 % de células Ph⁺ en la médula.

Tratamiento de combinación: La combinación de interferón alfa-2b y citarabina (Ara-C) administrada durante los primeros 12 meses del tratamiento ha demostrado un incremento significativo en la tasa de las respuestas citogenéticas mayores y prolongar significativamente la supervivencia global a los tres años en comparación a la monoterapia de interferón alfa-2b.

Mieloma Múltiple: Como tratamiento de mantenimiento en pacientes que han alcanzado una remisión objetiva (reducción de más del 50 % de la proteína monoclonal) después de la quimioterapia de inducción inicial.

La experiencia clínica actual indica que el tratamiento de mantenimiento con interferón alfa-2b prolonga la fase plateau; sin embargo, no se han demostrado concluyentemente los efectos sobre la supervivencia global.

Linfoma Folicular: Tratamiento del linfoma folicular de alta carga tumoral concomitantemente con la poliquimioterapia de inducción apropiada, como los regímenes de tipo CHOP. La alta carga tumoral se define por tener al menos una de las siguientes características: masa tumoral voluminosa (> 7 cm), afectación de tres o más ganglios linfáticos (cada uno > 3 cm), síntomas sistémicos (pérdida de peso > 10 %, fiebre > 38°C durante más de 8 días, o sudores nocturnos), esplenomegalia más allá del ombligo, obstrucción de órganos principales o síndrome de compresión, compromiso orbital o epidural, efusión grave o leucemia.

Tumor Carcinoide: Tratamiento de tumores carcinoideos con afectación linfática o metástasis hepática y con “síndrome carcinoide”.

Melanoma Maligno: Como tratamiento adyuvante en pacientes que están libres de la enfermedad después de la cirugía pero que tienen alto riesgo de recidiva sistémica, por ejemplo, pacientes con afectación de los ganglios linfáticos primaria o recurrente (clínica o patológica).

4.2 Posología y forma de administración

IntronA puede administrarse empleando jeringas para inyección desechables de cristal o plástico.

Las presentaciones multidosis deberán emplearse en un único paciente.

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la enfermedad.

Si, durante el curso del tratamiento con IntronA en cualquiera de sus indicaciones, se desarrollaran reacciones adversas, modificar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento hasta que aquéllas desaparezcan. Si, tras el adecuado ajuste de dosis, se produjera una intolerancia persistente o recurrente, o la enfermedad progresara, suspender el tratamiento con IntronA. A criterio del médico, el paciente podrá auto-administrarse la dosis en los regímenes con dosis de mantenimiento administradas por vía subcutánea.

Hepatitis B Crónica: La dosis recomendada está en el intervalo de 5 a 10 millones de UI administrados subcutáneamente tres veces a la semana (días alternos) durante un período de 4 a 6 meses.

La dosis administrada se deberá reducir un 50 % en el caso de ocurrir trastornos hematológicos (leucocitos < 1.500/mm³, granulocitos < 1.000/mm³, trombocitos < 100.000/mm³). El tratamiento deberá interrumpirse en el caso de leucopenia severa (< 1.200/mm³), neutropenia severa (< 750/mm³) o trombocitopenia severa (< 70.000/mm³).

En todos los pacientes, si no se observa mejoría en el ADN-VHB sérico después de 3 a 4 meses de tratamiento (a la dosis tolerada máxima), suspender el tratamiento con IntronA.

Hepatitis C Crónica: IntronA se administra por vía subcutánea a la dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (días alternos), se administre como monoterapia o en combinación con ribavirina (véanse en la Ficha Técnica de la ribavirina la dosis de las cápsulas de ribavirina y las normas de modificación de la dosis para el tratamiento de combinación).

Pacientes con recidiva:

IntronA se administra en combinación con ribavirina.

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 6 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA en combinación con ribavirina durante 6 meses.

Pacientes no tratados:

La eficacia de IntronA se aumenta cuando se administra en combinación con ribavirina. IntronA se deberá administrar solo únicamente en caso de intolerancia o contraindicación a ribavirina.

IntronA en combinación con ribavirina:

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 12 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA en combinación con ribavirina durante al menos 6 meses.

El tratamiento deberá continuarse durante otro período de 6 meses (por ejemplo, un total de 12 meses) en pacientes que presentan ARN-VHC negativo a los 6 meses y con genotipo viral 1 (como se determinó en una muestra pretratamiento) y alta carga viral pretratamiento.

Otros factores de pronóstico negativo (edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente) deberán tenerse en cuenta en orden a extender el tratamiento a 12 meses.

Durante los ensayos clínicos, los pacientes que no mostraban una respuesta virológica tras 6 meses de tratamiento (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección) no llegaron a tener unas respuestas virológicas mantenidas (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección seis meses después de la retirada del tratamiento).

IntronA solo:

Todavía no está completamente establecida la duración óptima del tratamiento con IntronA solo, pero se aconseja un tratamiento de entre 12 y 18 meses.

Se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA solo durante por lo menos 3 a 4 meses, llegado a este punto deberá determinarse el estado ARN-VHC. El tratamiento deberá continuarse en pacientes que manifiesten ARN-VHC negativo.

Tricoleucemia: La dosis recomendada es de 2 millones de UI/m² administrada por vía subcutánea tres veces por semana (días alternos), tanto en pacientes esplenectomizados como no esplenectomizados. En la mayoría de los pacientes con Tricoleucemia, la normalización de una o más de las variables hematológicas comienza en el plazo de uno a dos meses de tratamiento con IntronA. La mejoría de las tres variables hematológicas (recuento de granulocitos, recuento de plaquetas y cifra de hemoglobina) puede requerir seis o más meses. Este régimen debe mantenerse, salvo que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste una intolerancia severa.

Leucemia Mieloide Crónica: La dosis recomendada de IntronA es de 4 a 5 millones de UI/m² administrada una vez al día por vía subcutánea. Algunos pacientes han demostrado beneficiarse de IntronA 5 millones de UI/m² administrado una vez al día por vía subcutánea en asociación con 20 mg/m² de citarabina (Ara-C) administrados por vía subcutánea una vez al día durante 10 días por mes (hasta una dosis diaria máxima de 40 mg). Cuando el recuento de leucocitos esté controlado, administrar la dosis máxima tolerada de IntronA (de 4 a 10 millones de UI/m² al día) para mantener la remisión hematológica.

El tratamiento con IntronA deberá suspenderse si después de 8 a 12 semanas de tratamiento no se ha obtenido al menos una remisión hematológica parcial o una citorreducción clínicamente significativa.

Mieloma Múltiple: Tratamiento de mantenimiento: En los pacientes que tras la quimioterapia de inducción inicial se encuentran en la fase plateau (reducción de más del 50 % de la proteína monoclonal), puede administrarse interferón alfa-2b en monoterapia, por vía subcutánea, a la dosis de 3 millones de UI/m² tres veces por semana (días alternos).

Linfoma Folicular: Adicionalmente a la quimioterapia, puede administrarse interferón alfa-2b por vía subcutánea, a la dosis de 5 millones de UI tres veces por semana (días alternos) durante 18 meses. Se recomiendan los regímenes de tipo CHOP, pero sólo se tiene experiencia clínica con CHVP (combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido y prednisolona).

Tumor Carcinoide: La dosis habitual es de 5 millones de UI (3 a 9 millones de UI) administrada por vía subcutánea tres veces por semana (días alternos). Los pacientes con enfermedad avanzada pueden precisar una dosis diaria de 5 millones de UI. El tratamiento se suspenderá temporalmente durante la cirugía y tras ella. El tratamiento podrá proseguirse mientras dure la respuesta del paciente al tratamiento con interferón alfa-2b.

Melanoma Maligno: Como tratamiento de inducción, interferón alfa-2b se administra por vía intravenosa a la dosis de 20 millones de UI/m² una vez al día cinco días por semana durante cuatro semanas; la dosis calculada de interferón alfa-2b se añade a una solución de cloruro sódico al 0,9 % y se administra en perfusión de 20 minutos (ver 6.6). Como tratamiento de mantenimiento, la dosis recomendada es de 10 millones de UI/m² por vía subcutánea, tres veces por semana (días alternos), durante 48 semanas.

Si, durante el tratamiento con interferón alfa-2b, se desarrollaran reacciones adversas severas, en especial si la cifra de granulocitos desciende a $< 500/\text{mm}^3$ o los valores de ALT/AST se elevan a > 5 veces el límite superior de la normalidad, suspender temporalmente el tratamiento hasta que desaparezca la reacción adversa en cuestión. El tratamiento con interferón alfa-2b se reiniciará al 50 % de la dosis previa. Si la intolerancia persistiera tras el ajuste de la dosis o la cifra de granulocitos disminuyera a $< 250/\text{mm}^3$ o los valores de ALT/AST se elevaran a > 10 veces el límite superior de la normalidad, suspender el tratamiento con interferón alfa-2b.

Aunque se desconoce la dosis óptima (mínima) para un beneficio clínico completo, los pacientes deben ser tratados a la dosis recomendada, con la reducción de dosis por toxicidad como se ha descrito.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Enfermedad cardíaca severa preexistente, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio reciente, alteraciones arrítmicas severas
- Disfunción renal o hepática severas, incluida la debida a metástasis
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC) (ver 4.4)
- Condición psiquiátrica severa preexistente o una historia de alteración psiquiátrica severa
- Hepatitis crónica con cirrosis hepática descompensada
- Hepatitis crónica en pacientes que están siendo tratados, o lo han sido recientemente, con inmunosupresores, excluyendo el tratamiento previo con corticosteroides
- Hepatitis autoinmune; o historia de enfermedad autoinmune; pacientes que han recibido un trasplante y que se encuentran inmunosuprimidos
- Enfermedad tiroidea preexistente, salvo que pueda controlarse con tratamiento convencional

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si el interferón alfa-2b se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véase también el etiquetado de la ribavirina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para todos los pacientes:

Durante el tratamiento con IntronA se han observado en raras ocasiones reacciones agudas de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia) al interferón alfa-2b. En caso de que se produjera una reacción de este tipo, suspender el medicamento e instituir el tratamiento médico adecuado. Los rashes pasajeros no precisan la interrupción del tratamiento.

Las experiencias adversas de grado moderado a severo pueden precisar la modificación del régimen de dosis administrado al paciente o, en algunos casos, la terminación del tratamiento con IntronA. Todo paciente que durante el tratamiento con IntronA desarrolle una anomalía de las pruebas de función

hepática deberá ser controlado estrechamente, con suspensión del tratamiento si progresaran los signos y síntomas.

Durante el tratamiento con IntronA, o hasta transcurridos dos días de él, puede presentarse hipotensión, que puede precisar la institución de tratamiento de soporte.

Dado que en algunos pacientes se ha observado el desarrollo de hipotensión por depleción de fluidos, en los pacientes tratados con IntronA deberá mantenerse una hidratación adecuada. Puede precisarse fluidoterapia.

Aunque, en caso de fiebre, ésta puede asociarse con el síndrome pseudogripal que se ha comunicado con frecuencia durante el tratamiento con interferón, si ésta fuera persistente deberán descartarse otras causas.

Para el alivio de los síntomas de fiebre y cefalea que pueden aparecer durante el tratamiento con IntronA se ha utilizado con éxito el paracetamol. La dosis recomendada de paracetamol es de 500 mg a 1 g, 30 minutos antes de la administración de IntronA. La dosis máxima de paracetamol a administrar es de 1 g cuatro veces al día.

IntronA debe emplearse con precaución en pacientes con procesos médicos debilitantes, tales como historia de enfermedad pulmonar (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o diabetes mellitus con tendencia a la cetoacidosis. También deberá tenerse precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación (por ejemplo, tromboflebitis, embolia pulmonar) o mielosupresión severa.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con IntronA, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han comunicado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver 4.5). Todo paciente que desarrolle fiebre, tos, disnea u otros síntomas respiratorios deberá ser sometido a estudio radiológico de tórax. Si la placa de tórax muestra infiltrados pulmonares o existe evidencia de afectación de la función pulmonar, el paciente debe ser estrechamente controlado y, si se precisa, suspender el tratamiento con el interferón alfa. Aunque este cuadro se ha comunicado con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón alfa, también se ha comunicado en pacientes con enfermedades oncológicas tratadas con interferón alfa. La pronta suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides han mostrado conllevar la resolución de los acontecimientos adversos pulmonares.

Los acontecimientos adversos oculares (ver 4.8) aunque parecen ocurrir tras el empleo del medicamento durante varios meses, también se han comunicado tras períodos más breves de tratamiento. Se recomienda que todo paciente que, durante el tratamiento con IntronA, aqueje alteraciones de la agudeza visual o de los campos visuales o que comunique cualquier otro síntoma oftalmológico, sea sometido a exploración oftalmológica. En los pacientes con diabetes mellitus o con hipertensión, antes del tratamiento con interferón se recomienda la práctica de una exploración oftalmológica basal para diferenciar los eventos retinianos de los cuadros hallados en las retinopatías diabética o hipertensiva.

Se han observado en algunos pacientes durante el tratamiento con IntronA efectos severos sobre el SNC, en especial depresión, ideación suicida e intento de suicidio. Se han observado con alfa interferones otros efectos sobre el SNC que incluyen comportamiento agresivo, confusión y alteraciones del estado mental. Si los pacientes presentan problemas psiquiátricos o del SNC, incluyendo depresión clínica, se recomienda que el paciente sea monitorizado cuidadosamente debido a la gravedad potencial de estas reacciones adversas. Si los síntomas de efectos severos sobre el SNC persisten o empeoran, suspender el tratamiento con IntronA.

En algunos pacientes, por lo común de edad avanzada y tratados con dosis más elevadas, se ha evidenciado torpeza mental de grado más importante y coma. Aunque estos efectos adversos son

generalmente reversibles, en algunos pacientes su resolución completa ha requerido hasta tres semanas. En muy raras ocasiones, con dosis elevadas de IntronA se han registrado convulsiones.

Los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales que requieran tratamiento con IntronA deberán ser observados cuidadosamente. En los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes y/o con enfermedad tumoral en estadio avanzado se recomienda la obtención de electrocardiogramas antes de y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente al tratamiento convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento con IntronA.

Se han observado hipertrigliceridemia y empeoramiento de la hipertrigliceridemia, algunas veces grave. Se recomienda, por tanto, controlar los niveles de lípidos.

Debido a la comunicación de casos de exacerbación de psoriasis preexistente y sarcoidosis debidos a interferón alfa, el uso de IntronA en pacientes con estas patologías sólo se recomienda si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Datos preliminares pueden indicar que el tratamiento con interferón alfa está asociado con un aumento de la tasa de rechazo del injerto (trasplantes de hígado y riñón).

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos durante el tratamiento con interferones alfa. Las manifestaciones clínicas de enfermedad autoinmune durante el tratamiento con interferón pueden tener lugar más frecuentemente en pacientes predispuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes.

Suspender el tratamiento con IntronA en pacientes con hepatitis crónica que desarrollen prolongación de los marcadores de coagulación, lo cual puede indicar descompensación hepática.

Hepatitis C Crónica:

Tratamiento de combinación con ribavirina: Véase también el etiquetado de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

Monoterapia: De manera infrecuente, pacientes tratados con IntronA por una hepatitis C crónica han desarrollado trastornos tiroideos, tanto del tipo de hipotiroidismo como de hipertiroidismo. En los ensayos clínicos donde se utilizó IntronA como terapia, el 2,8 % de los pacientes desarrolló trastornos tiroideos. Los mencionados trastornos se controlaron mediante tratamiento convencional de la disfunción tiroidea en cuestión. Se desconoce cuál es el mecanismo por el que IntronA puede alterar el estado del tiroides. Antes del comienzo del tratamiento con IntronA por una hepatitis C crónica, evaluar los niveles séricos de la hormona tiroestimulante (TSH). Toda anomalía tiroidea detectada en ese momento deberá ser tratada mediante tratamiento convencional. Puede iniciarse la administración de IntronA si, con el tratamiento oportuno, los niveles de TSH se mantienen dentro del rango normal. Determinar los niveles de TSH si, durante el curso del tratamiento con IntronA, un paciente desarrollara síntomas compatibles con una posible disfunción tiroidea. En caso de disfunción tiroidea, podrá continuarse el tratamiento con IntronA si los niveles de TSH pueden mantenerse dentro del rango normal con el tratamiento oportuno. La suspensión del tratamiento con IntronA no ha revertido la disfunción tiroidea surgida durante el tratamiento.

Quimioterapia concomitante: La administración de IntronA en combinación con otros agentes quimioterápicos (por ejemplo, Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido) puede resultar en un aumento del riesgo de toxicidad (en cuanto a severidad y duración), que puede ser amenazante para la vida o de desenlace fatal como consecuencia de los medicamentos administrados concomitantemente. Los eventos adversos potencialmente amenazantes para la vida o de desenlace fatal comunicados con mayor frecuencia son mucositis, diarrea, neutropenia, afectación renal y trastornos electrolíticos. Debido al riesgo de aumento de la toxicidad, es preciso el ajuste cuidadoso de las dosis de IntronA y de los agentes quimioterápicos administrados concomitantemente (ver 4.5).

Determinaciones de Laboratorio: Antes de, y periódicamente durante el tratamiento sistémico con IntronA, deberá llevarse a cabo en todos los pacientes la práctica de exámenes hematológicos y de

bioquímica sanguínea estándar (recuento hemático completo con diferencial, recuento de plaquetas, electrolitos, enzimas hepáticas, proteínas séricas, bilirrubina y creatinina séricas).

Durante el tratamiento de la hepatitis B o C el ritmo recomendado de exámenes es en las semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16 y posteriormente, cada dos meses durante el tratamiento. Si, durante el tratamiento con IntronA, la ALT se eleva 2 o más veces sobre su valor basal, podrá proseguirse la administración de IntronA siempre que no se observen signos y síntomas de insuficiencia hepática. Durante la elevación de la ALT, deberán controlarse a intervalos de dos semanas las pruebas de función hepática: ALT, tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubina.

En los pacientes tratados por un melanoma maligno, deberá controlarse la función hepática y la cifra de leucocitos con diferencial de manera semanal durante la fase de inducción del tratamiento y mensualmente durante la fase de mantenimiento del tratamiento.

Efecto sobre la fertilidad: El interferón puede afectar la fertilidad (ver 4.6 y 5.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los fármacos narcóticos, hipnóticos o sedantes deberán administrarse con precaución en su empleo concomitante con IntronA.

No se han evaluado de manera plena las posibles interacciones entre IntronA y otros medicamentos. Deberá tenerse precaución en la administración de IntronA en combinación con otros agentes potencialmente mielosupresores.

Los interferones pueden afectar los procesos metabólicos oxidativos. Esto deberá tenerse en cuenta durante el tratamiento concomitante con medicamentos que se metabolizan por esta vía, como los derivados de la xantina, teofilina o aminofilina. Durante el tratamiento concomitante con xantinas deberán monitorizarse los niveles séricos de teofilina y ajustarse su dosis si fuera preciso.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con IntronA, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han comunicado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver 4.4).

La administración de IntronA en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido) puede conducir a incrementar el riesgo de toxicidad (severidad y duración) (ver 4.4).

(Véase también el etiquetado de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica).

4.6 Embarazo y lactancia

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véase también el etiquetado de la ribavirina.

En mujeres tratadas con interferón leucocitario humano se ha comunicado la disminución de las concentraciones séricas de estradiol y progesterona. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. IntronA deberá emplearse con precaución en el hombre fértil.

No hay datos clínicos disponibles en embarazadas expuestas con interferón alfa-2b. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver 5.3). Se desconoce la importancia de estos datos para los humanos. IntronA solamente se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si los componentes de este medicamento se eliminan por la leche humana. Dada la posibilidad de reacciones adversas de IntronA en los lactantes, deberá decidirse si suspender la lactancia materna o suspender el medicamento, tras consideración de la importancia del tratamiento para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que pueden mostrar fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento con IntronA y por lo tanto se recomienda que eviten la conducción o el uso de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véanse en el etiquetado de la ribavirina las reacciones adversas asociadas a ribavirina.

En ensayos clínicos realizados en un amplio intervalo de indicaciones y con un gran intervalo de dosis, (desde 6 MUI/m²/semana en tricoleucemia hasta 100 MUI/m²/semana en melanoma) las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia fueron fiebre, fatiga, cefalea y mialgias. La fiebre y la fatiga desaparecieron a menudo dentro de las 72 horas de la interrupción o suspensión del tratamiento.

El perfil de seguridad que se muestra se determinó a partir de 4 ensayos clínicos en hepatitis C en los que se trataron a los pacientes con IntronA solo o en combinación con ribavirina durante un año. Todos los pacientes de estos ensayos recibieron 3 MUI de IntronA tres veces a la semana. En la Tabla 1 se presenta el porcentaje de pacientes $\geq 10\%$ que comunicaron reacciones adversas (relacionadas con el tratamiento) como intervalo para representar las incidencias comunicadas en grupos de tratamiento individuales de estos ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente tratados durante un año. La gravedad fue generalmente de leve a moderada.

Tabla 1: Reacciones adversas comunicadas en ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente tratados durante un año ($\geq 10\%$ de pacientes)		
	IntronA (n = 806)	IntronA + ribavirina (n = 1.010)
Trastornos en el punto de inyección		
Inflamación en el punto de inyección	9-16 %	6-17 %
Reacción en el punto de inyección	5-8 %	3-36 %
Organismo en general		
Cefalea	51-64 %	48-64 %
Fatiga	42-70 %	43-68 %
Escalofríos	15-39 %	19-41 %
Fiebre	29-39 %	29-41 %
Síntomas pseudogripales	19-37 %	18-29 %
Astenia	9-30 %	9-30 %
Pérdida de peso	6-11 %	9-19 %
Aparato gastrointestinal		
Náuseas	18-31 %	25-44 %
Anorexia	14-19 %	19-26 %
Diarrea	12-22 %	13-18 %
Dolor abdominal	9-17 %	9-14 %
Vómitos	3-10 %	6-10 %
Aparato músculo-esquelético		
Mialgias	41-61 %	30-62 %
Artralgias	25-31 %	21-29 %
Dolor músculo-esquelético	15-20 %	11-20 %
Psiquiátricos		
Depresión	16-36 %	25-34 %
Irritabilidad	13-27 %	18-34 %
Insomnio	21-28 %	33-41 %
Ansiedad	8-12 %	8-16 %
Disminución de la concentración	8-14 %	9-21 %
Labilidad emocional	5-8 %	5-11 %
Piel y faneras		
Alopecia	22-31 %	26-32 %
Prurito	6-9 %	18-27 %
Sequedad cutánea	5-8 %	10-21 %
Rash	5-7 %	15-24 %
Aparato respiratorio		
Faringitis	3-7 %	7-13 %
Tos	3-7 %	8-11 %
Disnea	2-9 %	10-22 %
Otros		
Mareo	8-18 %	10-22 %
Infección vírica	0-7 %	3-10 %

Las reacciones adversas comunicadas entre un 5 y 10 % en el grupo de tratamiento que recibía IntronA y ribavirina fueron sequedad de boca, aumento de la sudoración, dolor de pecho, malestar general, dispepsia, estomatitis, agitación, nerviosismo, visión borrosa y leucopenia.

Las reacciones adversas comunicadas entre un 2 y 5 % en el grupo de tratamiento que recibía IntronA y ribavirina fueron dolor en el punto de inyección, enrojecimiento facial, alteración de la glándula

lagrimal, eritema, dolor en el cuadrante superior derecho, hipertensión, confusión, hipoestesia, disminución de la libido, parestesia, vértigo, hipertiroidismo, hipotiroidismo, estreñimiento, glositis, heces blandas, tinnitus, palpitación, taquicardia, hepatomegalia, hiperuricemia, trombocitopenia, somnolencia, amenorrea, menorragia, alteración menstrual, herpes simple, tos no productiva, epistaxis, congestión nasal, alteración respiratoria, rinitis, sinusitis, rash eritematoso, rash maculopapular, alteraciones en el gusto, migraña, conjuntivitis, dolor ocular y visión anormal.

Las reacciones adversas observadas en hepatitis C son las mismas que aquellas comunicadas cuando IntronA se administra en otras indicaciones, con un aumento en la incidencia que se puede prever, relacionado con la dosis. Por ejemplo, en un ensayo de tratamiento con IntronA adyuvante a dosis alta en pacientes con melanoma, las incidencias de fatiga, fiebre, mialgia, neutropenia/anemia, anorexia, náuseas y vómitos, diarrea, escalofríos, síntomas pseudogripales, depresión, alopecia, alteración del gusto y mareo fueron mayores que en los ensayos en hepatitis C. La severidad también se incrementó con tratamiento de dosis alta (Grados 3 y 4 de la OMS, en el 66 % y 14 % de los pacientes, respectivamente) en comparación con la gravedad de leve a moderada generalmente asociada con dosis bajas. Las reacciones adversas fueron generalmente manejadas mediante un ajuste de dosis.

Los acontecimientos adversos adicionales se observaron escasamente o muy escasamente durante ensayos clínicos en otras indicaciones o después de la comercialización del interferón alfa-2b. Estos incluyen: **Organismo en general:** edema facial; **Cardiovascular:** hipotensión; **Sistema nervioso central y periférico:** alteraciones de la consciencia, neuropatía, polineuropatía, crisis epiléptica; **Auditivos y laberínticos:** trastorno auditivo; **Transtornos endocrinos:** diabetes, diabetes agravada; **Gastrointestinal:** pancreatitis, aumento del apetito, sangrado gingival; **Sistema hepático y biliar:** hepatotoxicidad, incluyendo fatalidad; **Trastornos metabólicos y nutricionales:** hiperglicemia, hipertrigliceridemia; **Musculoesquelético:** rabdomiólisis, algunas veces grave, calambres en las piernas, dolor de espalda; **Psiquiátrico:** comportamiento agresivo, ideación suicida, intentos de suicidio, suicidio, psicosis, incluyendo alucinaciones; **Sistema respiratorio:** infiltrados pulmonares, neumonitis, neumonía; **Sistema urinario:** síndrome nefrótico, insuficiencia renal, fallo renal; **Vascular (alteraciones extracardíacas):** isquemia periférica.

Muy escasamente IntronA utilizado solo o en combinación con ribavirina se puede asociar con anemia aplásica.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis o exacerbación de la sarcoidosis.

Los acontecimientos adversos cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver 4.4). En raras ocasiones, se ha comunicado el desarrollo de una miocardiopatía pasajera reversible en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca. Muy escasamente también se ha comunicado isquemia cardíaca e infarto de miocardio.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluido IntronA se han observado raramente hemorragias retinianas, manchas algodonosas y obstrucción de una arteria o vena retinianas (ver 4.4).

Las anomalías clínicamente significativas de las determinaciones de laboratorio, aparecidas por lo común con dosis superiores a los 10 millones de UI al día, incluyen reducción de las cifras de granulocitos y leucocitos; disminución de los valores de hemoglobina y de la cifra de plaquetas; elevaciones de fosfatasa alcalina, LDH, creatinina y nitrógeno uréico séricos. Se han observado elevaciones anómalas de los niveles séricos de ALT/AST (SGPT/SGOT) en algunos pacientes sin hepatitis, y también en algunos otros con hepatitis B crónica coincidiendo con el aclaramiento de la DNAp vírica.

4.9 Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis que hayan derivado en manifestaciones clínicas agudas. Sin embargo, si se produjera, está indicado, como con cualquier otro producto farmacológicamente activo, el tratamiento sintomático, con control frecuente de los signos vitales y estrecha observación del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, citoquinas e inmunomoduladores, interferones, interferón alfa-2b, código ATC: L03A B05

IntronA es una formulación estéril y estable de interferón alfa-2b altamente purificado producido mediante técnicas de DNA recombinante. El interferón alfa-2b recombinante es una proteína hidrosoluble con un peso molecular de aproximadamente 19.300 daltons. Se obtiene a partir de una clona de *E. coli* que contiene un plásmido hibridado mediante ingeniería genética incluyendo un gen de interferón alfa-2b de leucocitos humanos.

La actividad de IntronA se expresa en términos de UI, 1 mg de proteína de interferón alfa-2b recombinante equivale a $2,6 \times 10^8$ UI. Las Unidades Internacionales se determinan por comparación de la actividad del interferón alfa-2b recombinante con la actividad de la preparación de referencia internacional de interferón leucocitario humano establecida por la Organización Mundial de la Salud.

Los interferones son una familia de pequeñas moléculas proteicas con unos pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. Son producidos y segregados por las células en respuesta a infecciones víricas o a diferentes inductores de origen sintético y biológico. Se han identificado tres clases principales de interferones: alfa, beta y gamma. Estas tres clases principales no son dentro de sí homogéneas, sino que pueden contener diversas especies moleculares de interferón. Se han identificado más de 14 interferones alfa humanos genéticamente distintos. IntronA se ha clasificado como interferón alfa-2b recombinante.

Los interferones ejercen sus actividades celulares mediante su unión a receptores de membrana específicos en la superficie celular. Los receptores de los interferones humanos, aislados a partir de células linfoblastoides humanas (células de Daudi), muestran ser proteínas altamente asimétricas. Presentan selectividad por los interferones humanos pero no por los murinos, lo que sugiere una especificidad de especie. Los estudios con otros interferones han demostrado dicha especificidad de especie. Sin embargo, ciertas especies del mono, por ejemplo, el mono rhesus, son susceptibles a la estimulación farmacodinámica por la exposición a los interferones tipo 1 humanos.

Los resultados de diversos estudios sugieren que, una vez que se ha unido a la membrana celular, el interferón inicia una compleja secuencia de eventos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se considera que este proceso es responsable, al menos en parte, de las distintas respuestas celulares al interferón, incluida la inhibición de la replicación vírica en las células infectadas por virus, la supresión de la proliferación celular y el desarrollo de actividades inmunomoduladoras tales como la estimulación de la actividad fagocitaria de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos frente a las células diana. Algunas de, o todas, estas actividades pueden contribuir a los efectos terapéuticos del interferón.

El interferón alfa-2b recombinante ha mostrado efectos antiproliferativos en estudios que han empleado sistemas de cultivo de células animales y humanas, así como en heteroinjertos de tumores humanos en el animal. Se ha demostrado una importante actividad inmunomoduladora *in vitro*.

El interferón alfa-2b recombinante también inhibe la replicación vírica *in vitro* e *in vivo*. Aunque se desconoce cuál es el mecanismo exacto de la acción antivírica del interferón alfa-2b recombinante, parece que el producto altera el metabolismo de la célula huésped. Esta acción inhibe la replicación vírica o, si ésta tiene lugar, la progenie de viriones es incapaz de abandonar la célula.

Hepatitis B crónica:

La experiencia clínica actual en pacientes que permanecen en tratamiento con interferón alfa-2b durante 4 a 6 meses, indica que el tratamiento puede producir aclaramiento del ADN-VHB sérico. Se

ha observado una mejoría en la histología hepática. En pacientes adultos con pérdida del HBeAg y ADN-VHB, se ha observado una reducción significativa en morbilidad y mortalidad.

Se ha administrado interferón alfa-2b a niños con hepatitis B crónica activa (6 MUI/m² tres veces a la semana durante 6 meses). Debido a un defecto metodológico, la eficacia no pudo demostrarse. Además, los niños tratados con interferón alfa-2b experimentaron una tasa de crecimiento reducida y se observaron algunos casos de depresión.

Hepatitis C crónica:

Se ha estudiado IntronA solo o en combinación con ribavirina en 4 ensayos clínicos de Fase III aleatorizados en 2.552 pacientes no tratados con interferón con hepatitis C crónica. Los ensayos compararon la eficacia de IntronA utilizado solo o en combinación con ribavirina. La eficacia se definió como respuesta virológica mantenida, 6 meses después del final del tratamiento. Los pacientes elegibles para estos ensayos tenían hepatitis C crónica confirmada por un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) frente al ARN-VHC positivo (> 100 copias/ml), una biopsia hepática coherente con un diagnóstico histológico de hepatitis crónica con ninguna otra causa para la hepatitis crónica y ALT sérica anormal.

IntronA se administró a una dosis de 3 MUI tres veces a la semana como monoterapia o en combinación con ribavirina. La mayoría de los pacientes en estos ensayos clínicos fueron tratados durante un año. Todos los pacientes fueron monitorizados durante un periodo adicional de 6 meses después de finalizar el tratamiento para determinación de la respuesta virológica mantenida. Las tasas de respuesta virológica mantenida para los grupos de tratamiento tratados durante un año con IntronA solo o en combinación con ribavirina (de dos estudios) se muestran en la Tabla 2.

La co-administración de IntronA con ribavirina como mínimo duplicó la eficacia de IntronA para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes no tratados. El genotipo del VHC y la carga vírica inicial son factores pronóstico que se sabe que afectan a las tasas de respuesta. La tasa de respuesta incrementada para la combinación de Intron A + ribavirina, comparada con IntronA solo, se mantiene a través de todos los subgrupos. El beneficio relativo de la terapia de combinación con IntronA + ribavirina es particularmente significativo en el subgrupo de pacientes más difícil de tratar (genotipo 1 y alta carga viral) (Tabla 2).

Las tasas de respuesta en estos ensayos se incrementaron con el cumplimiento. Independientemente del genotipo, los pacientes tratados con IntronA en combinación con ribavirina que recibieron ≥ 80 % de su tratamiento presentaron una mayor respuesta mantenida a los 6 meses después de 1 año de tratamiento, con respecto a aquellos que recibieron < 80 % del tratamiento (56 % frente a 32 % en ensayo C/I98-580).

Tabla 2 Tasas de respuesta virológica mantenida con IntronA + ribavirina (un año de tratamiento) por genotipo y carga viral			
Genotipo del VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Todos los Genotipos	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 millones de copias/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 millones de copias/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MUI tres veces a la semana)

I/R IntronA (3 MUI tres veces a la semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día)

Pacientes con recidiva: Un total de 345 pacientes con recidiva al interferón alfa fueron tratados en dos ensayos clínicos con IntronA en monoterapia o en combinación con ribavirina. En estos pacientes, la adición de ribavirina a IntronA incrementó en 10 veces la eficacia de IntronA utilizado solo en el tratamiento de la hepatitis C crónica (48,6 % frente a 4,7 %). Este incremento en eficacia incluía pérdida del VHC sérico (< 100 copias/ml por PCR), mejoría en inflamación hepática y normalización de la ALT, y se mantuvo cuando se midió a los 6 meses después de finalizar el tratamiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética de IntronA en voluntarios sanos tras la administración de dosis únicas de 5 millones de UI/m² y 10 millones de UI administradas por vía subcutánea, 5 millones de UI/m² administradas por vía intramuscular y en perfusión intravenosa de 30 minutos. Las concentraciones séricas medias de interferón tras las inyecciones subcutánea e intramuscular fueron comparables. La C_{max} se produjo de tres a 12 horas después de la dosis más baja y de seis a ocho horas después en el caso de la dosis más alta. Las semividas de eliminación de las inyecciones de interferón fueron de aproximadamente dos a tres horas y seis a siete horas, respectivamente. Los niveles séricos se encontraron por debajo del límite de detección a las 16 y 24 horas, respectivamente, de la inyección. Tanto la administración subcutánea como la intramuscular resultaron en unas biodisponibilidades superiores al 100 %.

Tras la administración intravenosa, los niveles séricos de interferón alcanzaron su pico (135 a 273 UI/ml) al término de la perfusión, declinando después de forma ligeramente más rápida que tras las administraciones subcutánea o intramuscular del medicamento y haciéndose no detectables a las cuatro horas de la perfusión. La semivida de eliminación fue de aproximadamente dos horas.

En las tres vías de administración, los niveles urinarios de interferón se encontraron por debajo del límite de detección.

En ensayos clínicos monitorizados por Schering-Plough, en muestras séricas de pacientes tratados con IntronA se han llevado a cabo estudios de determinación de factores neutralizantes del interferón. Los factores neutralizantes del interferón son anticuerpos que neutralizan la actividad antivírica del interferón. La incidencia clínica de desarrollo de factores neutralizantes en pacientes tumorales tratados

sistémicamente fue del 2,9 %, y del 6,2 % en pacientes con hepatitis crónica. Los títulos detectados fueron bajos en casi todos los casos y, por lo común, no cursaron con pérdida de la respuesta o con cualquier otro fenómeno autoinmune. En los pacientes con hepatitis no se observó aparentemente una pérdida de la respuesta que se asociara a los bajos títulos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aunque se admite generalmente que los interferones son específicos de especie, se han llevado a cabo estudios de toxicidad en animales. Las inyecciones de interferón alfa-2b recombinante humano durante períodos de hasta tres meses no han mostrado evidencia de toxicidad en ratones, ratas y conejos. La dosificación diaria de monos cynomolgus con 20×10^6 UI/kg/día durante 3 meses no causó toxicidad notable. La toxicidad se demostró en monos a los que se les administró 100×10^6 UI/kg/día durante 3 meses.

En estudios sobre el empleo del interferón en primates se han observado trastornos del ciclo menstrual (ver 4.4).

Los resultados de los estudios de reproducción en el animal indican que el interferón alfa-2b recombinante no ha sido teratogénico en la rata o conejo, ni ha afectado de manera adversa la preñez, el desarrollo fetal o la capacidad reproductora de las crías de las ratas tratadas. Interferón alfa-2b ha demostrado tener efectos abortivos en *Macaca mulatta* (mono rhesus) a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m². El aborto se observó en todos los grupos de dosis (7,5 millones, 15 millones y 30 millones de UI/kg) y fue estadísticamente significativo frente al control en los grupos de dosis media y alta (correspondiendo a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m²). Se sabe que dosis altas de otras formas de interferones alfa y beta producen efectos anovulatorios y abortivos relacionados con la dosis en el mono rhesus.

Los estudios de mutagenia con interferón alfa-2b no revelaron acontecimientos adversos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en 6.6.

6.3 Periodo de validez

2 años

Tras la primera apertura del recipiente: En su uso, se ha demostrado su estabilidad química y física durante 28 días entre 2°C – 8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto puede conservarse durante un máximo de 28 días entre 2°C – 8°C. En su uso, otros tiempos y otras condiciones de conservación quedarán bajo la responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 2°C – 8°C (en nevera). No congelar. Para su transporte, la solución puede mantenerse a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta siete días antes de su utilización. IntronA puede volver a refrigerarse en cualquier momento de este periodo de siete días. Si el producto

no se utiliza en el periodo de siete días, no puede refrigerarse otra vez para un nuevo periodo de conservación, por lo que deberá desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

25 millones de UI: vial de 5 ml, vidrio flint de tipo I, con un volumen de llenado de 2,5 ml:

- 1 vial
- 1 vial, 6 jeringas para inyección, 6 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras
- 2 viales
- 2 viales, 12 jeringas para inyección, 12 agujas de inyección y 24 toallitas limpiadoras
- 12 viales
- 12 viales, 72 jeringas para inyección, 72 agujas de inyección y 144 toallitas limpiadoras

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

IntronA solución inyectable, puede inyectarse directamente tras extraer del vial con una jeringa para inyección estéril las dosis adecuadas.

Preparación de IntronA para su perfusión intravenosa: La perfusión deberá prepararse inmediatamente antes de su empleo. Para la obtención de la dosis adecuada pueden utilizarse viales de cualquier presentación; no obstante, la concentración final de interferón en la solución de cloruro sódico no deberá ser menor de 0,3 millones de UI/ml. Extraer del (de los) vial(es) la dosis adecuada de IntronA, añadirla a 50 ml de solución de cloruro sódico al 0,9 % en un frasco de vidrio o bolsa de PVC para vía intravenosa y administrar a lo largo de 20 minutos.

CON INTRONA SOLUCIÓN INYECTABLE NO PUEDE PERFUNDIRSE
CONCOMITANTEMENTE NINGÚN OTRO MEDICAMENTO.

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, antes de su administración, IntronA, solución inyectable, deberá examinarse visualmente en cuanto a partículas y cambio de color.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/127/027
EU/1/99/127/028
EU/1/99/127/029
EU/1/99/127/030
EU/1/99/127/043
EU/1/99/127/044

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

9 de marzo de 2000

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

IntronA 18 millones de UI solución inyectable, pluma multidosis

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cartucho de IntronA solución inyectable, pluma multidosis contiene 15 millones de UI/ml (6 dosis de 3 millones de UI para una dosis administrable total de 18 millones de UI) de interferón alfa-2b recombinante.

Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

La solución es clara e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hepatitis B Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis B crónica asociada con evidencia de replicación viral de la hepatitis B (presencia de ADN-VHB y HBeAg), ALT elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica probada histológicamente que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean ARN-VHC o anti-VHC séricos positivos.

El mejor modo de usar IntronA en esta indicación es en combinación con ribavirina.

Tricoleucemia: Tratamiento de pacientes con tricoleucemia.

Leucemia Mieloide Crónica:

Monoterapia: Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica cromosoma Filadelfia o translocación bcr/abl positiva.

La experiencia clínica indica que se puede conseguir una respuesta hematológica y citogenética mayor/menor en la mayoría de los pacientes tratados. Una respuesta citogenética mayor se define por < 34 % de células leucémicas Ph⁺ en la médula ósea, mientras que una respuesta menor es ≥ 34 %, pero < 90 % de células Ph⁺ en la médula.

Tratamiento de combinación: La combinación de interferón alfa-2b y citarabina (Ara-C) administrada durante los primeros 12 meses del tratamiento ha demostrado un incremento significativo en la tasa de las respuestas citogenéticas mayores y prolongar significativamente la supervivencia global a los tres años en comparación a la monoterapia de interferón alfa-2b.

Mieloma Múltiple: Como tratamiento de mantenimiento en pacientes que han alcanzado una remisión objetiva (reducción de más del 50 % de la proteína monoclonal) después de la quimioterapia de inducción inicial.

La experiencia clínica actual indica que el tratamiento de mantenimiento con interferón alfa-2b prolonga la fase plateau; sin embargo, no se han demostrado concluyentemente los efectos sobre la supervivencia global.

Linfoma Folicular: Tratamiento del linfoma folicular de alta carga tumoral concomitantemente con la poliquimioterapia de inducción apropiada, como los regímenes de tipo CHOP. La alta carga tumoral se define por tener al menos una de las siguientes características: masa tumoral voluminosa (> 7 cm), afectación de tres o más ganglios linfáticos (cada uno > 3 cm), síntomas sistémicos (pérdida de peso > 10 %, fiebre > 38°C durante más de 8 días, o sudores nocturnos), esplenomegalia más allá del ombligo, obstrucción de órganos principales o síndrome de compresión, compromiso orbital o epidural, efusión grave o leucemia.

Tumor Carcinoide: Tratamiento de tumores carcinoideos con afectación linfática o metástasis hepática y con “síndrome carcinoide”.

Melanoma Maligno: Como tratamiento adyuvante en pacientes que están libres de la enfermedad después de la cirugía pero que tienen alto riesgo de recidiva sistémica, por ejemplo, pacientes con afectación de los ganglios linfáticos primaria o recurrente (clínica o patológica).

4.2 Posología y forma de administración

Las presentaciones multidosis deberán emplearse en un único paciente.

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la enfermedad.

Si, durante el curso del tratamiento con IntronA en cualquiera de sus indicaciones, se desarrollaran reacciones adversas, modificar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento hasta que aquéllas desaparezcan. Si, tras el adecuado ajuste de dosis, se produjera una intolerancia persistente o recurrente, o la enfermedad progresara, suspender el tratamiento con IntronA. A criterio del médico, el paciente podrá auto-administrarse la dosis en los regímenes con dosis de mantenimiento administradas por vía subcutánea.

Hepatitis B Crónica: La dosis recomendada está en el intervalo de 5 a 10 millones de UI administrados subcutáneamente tres veces a la semana (días alternos) durante un período de 4 a 6 meses.

La dosis administrada se deberá reducir un 50 % en el caso de ocurrir trastornos hematológicos (leucocitos < 1.500/mm³, granulocitos < 1.000/mm³, trombocitos < 100.000/mm³). El tratamiento deberá interrumpirse en el caso de leucopenia severa (< 1.200/mm³), neutropenia severa (< 750/mm³) o trombocitopenia severa (< 70.000/mm³).

En todos los pacientes, si no se observa mejoría en el ADN-VHB sérico después de 3 a 4 meses de tratamiento (a la dosis tolerada máxima), suspender el tratamiento con IntronA.

Hepatitis C Crónica: IntronA se administra por vía subcutánea a la dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (días alternos), se administre como monoterapia o en combinación con ribavirina (véanse en la Ficha Técnica de la ribavirina la dosis de las cápsulas de ribavirina y las normas de modificación de la dosis para el tratamiento de combinación).

Pacientes con recidiva:

IntronA se administra en combinación con ribavirina.

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 6 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA en combinación con ribavirina durante 6 meses.

Pacientes no tratados:

La eficacia de IntronA se aumenta cuando se administra en combinación con ribavirina. IntronA se deberá administrar solo únicamente en caso de intolerancia o contraindicación a ribavirina.

IntronA en combinación con ribavirina:

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 12 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA en combinación con ribavirina durante al menos 6 meses.

El tratamiento deberá continuarse durante otro período de 6 meses (por ejemplo, un total de 12 meses) en pacientes que presentan ARN-VHC negativo a los 6 meses y con genotipo viral 1 (como se determinó en una muestra pretratamiento) y alta carga viral pretratamiento.

Otros factores de pronóstico negativo (edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente) deberán tenerse en cuenta en orden a extender el tratamiento a 12 meses.

Durante los ensayos clínicos, los pacientes que no mostraban una respuesta virológica tras 6 meses de tratamiento (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección) no llegaron a tener unas respuestas virológicas mantenidas (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección seis meses después de la retirada del tratamiento).

IntronA solo:

Todavía no está completamente establecida la duración óptima del tratamiento con IntronA solo, pero se aconseja un tratamiento de entre 12 y 18 meses.

Se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA solo durante por lo menos 3 a 4 meses, llegado a este punto deberá determinarse el estado ARN-VHC. El tratamiento deberá continuarse en pacientes que manifiesten ARN-VHC negativo.

Tricoleucemia: La dosis recomendada es de 2 millones de UI/m² administrada por vía subcutánea tres veces por semana (días alternos), tanto en pacientes esplenectomizados como no esplenectomizados. En la mayoría de los pacientes con Tricoleucemia, la normalización de una o más de las variables hematológicas comienza en el plazo de uno a dos meses de tratamiento con IntronA. La mejoría de las tres variables hematológicas (recuento de granulocitos, recuento de plaquetas y cifra de hemoglobina) puede requerir seis o más meses. Este régimen debe mantenerse, salvo que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste una intolerancia severa.

Leucemia Mieloide Crónica: La dosis recomendada de IntronA es de 4 a 5 millones de UI/m² administrada una vez al día por vía subcutánea. Algunos pacientes han demostrado beneficiarse de IntronA 5 millones de UI/m² administrado una vez al día por vía subcutánea en asociación con 20 mg/m² de citarabina (Ara-C) administrados por vía subcutánea una vez al día durante 10 días por mes (hasta una dosis diaria máxima de 40 mg). Cuando el recuento de leucocitos esté controlado, administrar la dosis máxima tolerada de IntronA (de 4 a 10 millones de UI/m² al día) para mantener la remisión hematológica.

El tratamiento con IntronA deberá suspenderse si después de 8 a 12 semanas de tratamiento no se ha obtenido al menos una remisión hematológica parcial o una citorreducción clínicamente significativa.

Mieloma Múltiple: Tratamiento de mantenimiento: En los pacientes que tras la quimioterapia de inducción inicial se encuentran en la fase plateau (reducción de más del 50 % de la proteína monoclonal), puede administrarse interferón alfa-2b en monoterapia, por vía subcutánea, a la dosis de 3 millones de UI/m² tres veces por semana (días alternos).

Linfoma Folicular: Adicionalmente a la quimioterapia, puede administrarse interferón alfa-2b por vía subcutánea, a la dosis de 5 millones de UI tres veces por semana (días alternos) durante 18 meses. Se recomiendan los regímenes de tipo CHOP, pero sólo se tiene experiencia clínica con CHVP (combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido y prednisolona).

Tumor Carcinoide: La dosis habitual es de 5 millones de UI (3 a 9 millones de UI) administrada por vía subcutánea tres veces por semana (días alternos). Los pacientes con enfermedad avanzada pueden precisar una dosis diaria de 5 millones de UI. El tratamiento se suspenderá temporalmente durante la cirugía y tras ella. El tratamiento podrá proseguirse mientras dure la respuesta del paciente al tratamiento con interferón alfa-2b.

Melanoma Maligno: Como tratamiento de inducción, interferón alfa-2b se administra por vía intravenosa a la dosis de 20 millones de UI/m² una vez al día cinco días por semana durante cuatro semanas; la dosis calculada de interferón alfa-2b se añade a una solución de cloruro sódico al 0,9 % y se administra en perfusión de 20 minutos (ver 6.6). Como tratamiento de mantenimiento, la dosis recomendada es de 10 millones de UI/m² por vía subcutánea, tres veces por semana (días alternos), durante 48 semanas.

Si, durante el tratamiento con interferón alfa-2b, se desarrollaran reacciones adversas severas, en especial si la cifra de granulocitos desciende a $< 500/\text{mm}^3$ o los valores de ALT/AST se elevan a > 5 veces el límite superior de la normalidad, suspender temporalmente el tratamiento hasta que desaparezca la reacción adversa en cuestión. El tratamiento con interferón alfa-2b se reiniciará al 50 % de la dosis previa. Si la intolerancia persistiera tras el ajuste de la dosis o la cifra de granulocitos disminuyera a $< 250/\text{mm}^3$ o los valores de ALT/AST se elevaran a > 10 veces el límite superior de la normalidad, suspender el tratamiento con interferón alfa-2b.

Aunque se desconoce la dosis óptima (mínima) para un beneficio clínico completo, los pacientes deben ser tratados a la dosis recomendada, con la reducción de dosis por toxicidad como se ha descrito.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Enfermedad cardíaca severa preexistente, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio reciente, alteraciones arrítmicas severas
- Disfunción renal o hepática severas, incluida la debida a metástasis
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC) (ver 4.4)
- Condición psiquiátrica severa preexistente o una historia de alteración psiquiátrica severa
- Hepatitis crónica con cirrosis hepática descompensada
- Hepatitis crónica en pacientes que están siendo tratados, o lo han sido recientemente, con inmunosupresores, excluyendo el tratamiento previo con corticosteroides
- Hepatitis autoinmune; o historia de enfermedad autoinmune; pacientes que han recibido un trasplante y que se encuentran inmunosuprimidos
- Enfermedad tiroidea preexistente, salvo que pueda controlarse con tratamiento convencional

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si el interferón alfa-2b se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véase también el etiquetado de la ribavirina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para todos los pacientes:

Durante el tratamiento con IntronA se han observado en raras ocasiones reacciones agudas de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia) al interferón alfa-2b. En caso de que se produjera una reacción de este tipo, suspender el medicamento e instituir el tratamiento médico adecuado. Los rashes pasajeros no precisan la interrupción del tratamiento.

Las experiencias adversas de grado moderado a severo pueden precisar la modificación del régimen de dosis administrado al paciente o, en algunos casos, la terminación del tratamiento con IntronA. Todo paciente que durante el tratamiento con IntronA desarrolle una anomalía de las pruebas de función

hepática deberá ser controlado estrechamente, con suspensión del tratamiento si progresaran los signos y síntomas.

Durante el tratamiento con IntronA, o hasta transcurridos dos días de él, puede presentarse hipotensión, que puede precisar la institución de tratamiento de soporte.

Dado que en algunos pacientes se ha observado el desarrollo de hipotensión por depleción de fluidos, en los pacientes tratados con IntronA deberá mantenerse una hidratación adecuada. Puede precisarse fluidoterapia.

Aunque, en caso de fiebre, ésta puede asociarse con el síndrome pseudogripal que se ha comunicado con frecuencia durante el tratamiento con interferón, si ésta fuera persistente deberán descartarse otras causas.

Para el alivio de los síntomas de fiebre y cefalea que pueden aparecer durante el tratamiento con IntronA se ha utilizado con éxito el paracetamol. La dosis recomendada de paracetamol es de 500 mg a 1 g, 30 minutos antes de la administración de IntronA. La dosis máxima de paracetamol a administrar es de 1 g cuatro veces al día.

IntronA debe emplearse con precaución en pacientes con procesos médicos debilitantes, tales como historia de enfermedad pulmonar (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o diabetes mellitus con tendencia a la cetoacidosis. También deberá tenerse precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación (por ejemplo, tromboflebitis, embolia pulmonar) o mielosupresión severa.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con IntronA, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han comunicado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver 4.5). Todo paciente que desarrolle fiebre, tos, disnea u otros síntomas respiratorios deberá ser sometido a estudio radiológico de tórax. Si la placa de tórax muestra infiltrados pulmonares o existe evidencia de afectación de la función pulmonar, el paciente debe ser estrechamente controlado y, si se precisa, suspender el tratamiento con el interferón alfa. Aunque este cuadro se ha comunicado con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón alfa, también se ha comunicado en pacientes con enfermedades oncológicas tratadas con interferón alfa. La pronta suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides han mostrado conllevar la resolución de los acontecimientos adversos pulmonares.

Los acontecimientos adversos oculares (ver 4.8) aunque parecen ocurrir tras el empleo del medicamento durante varios meses, también se han comunicado tras períodos más breves de tratamiento. Se recomienda que todo paciente que, durante el tratamiento con IntronA, aqueje alteraciones de la agudeza visual o de los campos visuales o que comunique cualquier otro síntoma oftalmológico, sea sometido a exploración oftalmológica. En los pacientes con diabetes mellitus o con hipertensión, antes del tratamiento con interferón se recomienda la práctica de una exploración oftalmológica basal para diferenciar los eventos retinianos de los cuadros hallados en las retinopatías diabética o hipertensiva.

Se han observado en algunos pacientes durante el tratamiento con IntronA efectos severos sobre el SNC, en especial depresión, ideación suicida e intento de suicidio. Se han observado con alfa interferones otros efectos sobre el SNC que incluyen comportamiento agresivo, confusión y alteraciones del estado mental. Si los pacientes presentan problemas psiquiátricos o del SNC, incluyendo depresión clínica, se recomienda que el paciente sea monitorizado cuidadosamente debido a la gravedad potencial de estas reacciones adversas. Si los síntomas de efectos severos sobre el SNC persisten o empeoran, suspender el tratamiento con IntronA.

En algunos pacientes, por lo común de edad avanzada y tratados con dosis más elevadas, se ha evidenciado torpeza mental de grado más importante y coma. Aunque estos efectos adversos son

generalmente reversibles, en algunos pacientes su resolución completa ha requerido hasta tres semanas. En muy raras ocasiones, con dosis elevadas de IntronA se han registrado convulsiones.

Los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales que requieran tratamiento con IntronA deberán ser observados cuidadosamente. En los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes y/o con enfermedad tumoral en estadio avanzado se recomienda la obtención de electrocardiogramas antes de y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente al tratamiento convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento con IntronA.

Se han observado hipertrigliceridemia y empeoramiento de la hipertrigliceridemia, algunas veces grave. Se recomienda, por tanto, controlar los niveles de lípidos.

Debido a la comunicación de casos de exacerbación de psoriasis preexistente y sarcoidosis debidos a interferón alfa, el uso de IntronA en pacientes con estas patologías sólo se recomienda si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Datos preliminares pueden indicar que el tratamiento con interferón alfa está asociado con un aumento de la tasa de rechazo del injerto (trasplantes de hígado y riñón).

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos durante el tratamiento con interferones alfa. Las manifestaciones clínicas de enfermedad autoinmune durante el tratamiento con interferón pueden tener lugar más frecuentemente en pacientes predispuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes.

Suspender el tratamiento con IntronA en pacientes con hepatitis crónica que desarrollen prolongación de los marcadores de coagulación, lo cual puede indicar descompensación hepática.

Hepatitis C Crónica:

Tratamiento de combinación con ribavirina: Véase también el etiquetado de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

Monoterapia: De manera infrecuente, pacientes tratados con IntronA por una hepatitis C crónica han desarrollado trastornos tiroideos, tanto del tipo de hipotiroidismo como de hipertiroidismo. En los ensayos clínicos donde se utilizó IntronA como terapia, el 2,8 % de los pacientes desarrolló trastornos tiroideos. Los mencionados trastornos se controlaron mediante tratamiento convencional de la disfunción tiroidea en cuestión. Se desconoce cuál es el mecanismo por el que IntronA puede alterar el estado del tiroides. Antes del comienzo del tratamiento con IntronA por una hepatitis C crónica, evaluar los niveles séricos de la hormona tiroestimulante (TSH). Toda anomalía tiroidea detectada en ese momento deberá ser tratada mediante tratamiento convencional. Puede iniciarse la administración de IntronA si, con el tratamiento oportuno, los niveles de TSH se mantienen dentro del rango normal. Determinar los niveles de TSH si, durante el curso del tratamiento con IntronA, un paciente desarrollara síntomas compatibles con una posible disfunción tiroidea. En caso de disfunción tiroidea, podrá continuarse el tratamiento con IntronA si los niveles de TSH pueden mantenerse dentro del rango normal con el tratamiento oportuno. La suspensión del tratamiento con IntronA no ha revertido la disfunción tiroidea surgida durante el tratamiento.

Quimioterapia concomitante: La administración de IntronA en combinación con otros agentes quimioterápicos (por ejemplo, Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido) puede resultar en un aumento del riesgo de toxicidad (en cuanto a severidad y duración), que puede ser amenazante para la vida o de desenlace fatal como consecuencia de los medicamentos administrados concomitantemente. Los eventos adversos potencialmente amenazantes para la vida o de desenlace fatal comunicados con mayor frecuencia son mucositis, diarrea, neutropenia, afectación renal y trastornos electrolíticos. Debido al riesgo de aumento de la toxicidad, es preciso el ajuste cuidadoso de las dosis de IntronA y de los agentes quimioterápicos administrados concomitantemente (ver 4.5).

Determinaciones de Laboratorio: Antes de, y periódicamente durante el tratamiento sistémico con IntronA, deberá llevarse a cabo en todos los pacientes la práctica de exámenes hematológicos y de

bioquímica sanguínea estándar (recuento hemático completo con diferencial, recuento de plaquetas, electrolitos, enzimas hepáticas, proteínas séricas, bilirrubina y creatinina séricas).

Durante el tratamiento de la hepatitis B o C el ritmo recomendado de exámenes es en las semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16 y posteriormente, cada dos meses durante el tratamiento. Si, durante el tratamiento con IntronA, la ALT se eleva 2 o más veces sobre su valor basal, podrá proseguirse la administración de IntronA siempre que no se observen signos y síntomas de insuficiencia hepática. Durante la elevación de la ALT, deberán controlarse a intervalos de dos semanas las pruebas de función hepática: ALT, tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubina.

En los pacientes tratados por un melanoma maligno, deberá controlarse la función hepática y la cifra de leucocitos con diferencial de manera semanal durante la fase de inducción del tratamiento y mensualmente durante la fase de mantenimiento del tratamiento.

Efecto sobre la fertilidad: El interferón puede afectar la fertilidad (ver 4.6 y 5.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los fármacos narcóticos, hipnóticos o sedantes deberán administrarse con precaución en su empleo concomitante con IntronA.

No se han evaluado de manera plena las posibles interacciones entre IntronA y otros medicamentos. Deberá tenerse precaución en la administración de IntronA en combinación con otros agentes potencialmente mielosupresores.

Los interferones pueden afectar los procesos metabólicos oxidativos. Esto deberá tenerse en cuenta durante el tratamiento concomitante con medicamentos que se metabolizan por esta vía, como los derivados de la xantina, teofilina o aminofilina. Durante el tratamiento concomitante con xantinas deberán monitorizarse los niveles séricos de teofilina y ajustarse su dosis si fuera preciso.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con IntronA, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han comunicado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver 4.4).

La administración de IntronA en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido) puede conducir a incrementar el riesgo de toxicidad (severidad y duración) (ver 4.4).

(Véase también el etiquetado de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica).

4.6 Embarazo y lactancia

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véase también el etiquetado de la ribavirina.

En mujeres tratadas con interferón leucocitario humano se ha comunicado la disminución de las concentraciones séricas de estradiol y progesterona. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. IntronA deberá emplearse con precaución en el hombre fértil.

No hay datos clínicos disponibles en embarazadas expuestas con interferón alfa-2b. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver 5.3). Se desconoce la importancia de estos datos para los humanos. IntronA solamente se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si los componentes de este medicamento se eliminan por la leche humana. Dada la posibilidad de reacciones adversas de IntronA en los lactantes, deberá decidirse si suspender la lactancia materna o suspender el medicamento, tras consideración de la importancia del tratamiento para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que pueden mostrar fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento con IntronA y por lo tanto se recomienda que eviten la conducción o el uso de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véanse en el etiquetado de la ribavirina las reacciones adversas asociadas a ribavirina.

En ensayos clínicos realizados en un amplio intervalo de indicaciones y con un gran intervalo de dosis, (desde 6 MUI/m²/semana en tricoleucemia hasta 100 MUI/m²/semana en melanoma) las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia fueron fiebre, fatiga, cefalea y mialgias. La fiebre y la fatiga desaparecieron a menudo dentro de las 72 horas de la interrupción o suspensión del tratamiento.

El perfil de seguridad que se muestra se determinó a partir de 4 ensayos clínicos en hepatitis C en los que se trataron a los pacientes con IntronA solo o en combinación con ribavirina durante un año. Todos los pacientes de estos ensayos recibieron 3 MUI de IntronA tres veces a la semana. En la Tabla 1 se presenta el porcentaje de pacientes $\geq 10\%$ que comunicaron reacciones adversas (relacionadas con el tratamiento) como intervalo para representar las incidencias comunicadas en grupos de tratamiento individuales de estos ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente tratados durante un año. La gravedad fue generalmente de leve a moderada.

Tabla 1: Reacciones adversas comunicadas en ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente tratados durante un año ($\geq 10\%$ de pacientes)		
	IntronA (n = 806)	IntronA + ribavirina (n = 1.010)
Trastornos en el punto de inyección		
Inflamación en el punto de inyección	9-16 %	6-17 %
Reacción en el punto de inyección	5-8 %	3-36 %
Organismo en general		
Cefalea	51-64 %	48-64 %
Fatiga	42-70 %	43-68 %
Escalofríos	15-39 %	19-41 %
Fiebre	29-39 %	29-41 %
Síntomas pseudogripales	19-37 %	18-29 %
Astenia	9-30 %	9-30 %
Pérdida de peso	6-11 %	9-19 %
Aparato gastrointestinal		
Náuseas	18-31 %	25-44 %
Anorexia	14-19 %	19-26 %
Diarrea	12-22 %	13-18 %
Dolor abdominal	9-17 %	9-14 %
Vómitos	3-10 %	6-10 %
Aparato músculo-esquelético		
Mialgias	41-61 %	30-62 %
Artralgias	25-31 %	21-29 %
Dolor músculo-esquelético	15-20 %	11-20 %
Psiquiátricos		
Depresión	16-36 %	25-34 %
Irritabilidad	13-27 %	18-34 %
Insomnio	21-28 %	33-41 %
Ansiedad	8-12 %	8-16 %
Disminución de la concentración	8-14 %	9-21 %
Labilidad emocional	5-8 %	5-11 %
Piel y faneras		
Alopecia	22-31 %	26-32 %
Prurito	6-9 %	18-27 %
Sequedad cutánea	5-8 %	10-21 %
Rash	5-7 %	15-24 %
Aparato respiratorio		
Faringitis	3-7 %	7-13 %
Tos	3-7 %	8-11 %
Disnea	2-9 %	10-22 %
Otros		
Mareo	8-18 %	10-22 %
Infección vírica	0-7 %	3-10 %

Las reacciones adversas comunicadas entre un 5 y 10 % en el grupo de tratamiento que recibía IntronA y ribavirina fueron sequedad de boca, aumento de la sudoración, dolor de pecho, malestar general, dispepsia, estomatitis, agitación, nerviosismo, visión borrosa y leucopenia.

Las reacciones adversas comunicadas entre un 2 y 5 % en el grupo de tratamiento que recibía IntronA y ribavirina fueron dolor en el punto de inyección, enrojecimiento facial, alteración de la glándula

lagrimal, eritema, dolor en el cuadrante superior derecho, hipertensión, confusión, hipoestesia, disminución de la libido, parestesia, vértigo, hipertiroidismo, hipotiroidismo, estreñimiento, glositis, heces blandas, tinnitus, palpitación, taquicardia, hepatomegalia, hiperuricemia, trombocitopenia, somnolencia, amenorrea, menorragia, alteración menstrual, herpes simple, tos no productiva, epistaxis, congestión nasal, alteración respiratoria, rinitis, sinusitis, rash eritematoso, rash maculopapular, alteraciones en el gusto, migraña, conjuntivitis, dolor ocular y visión anormal.

Las reacciones adversas observadas en hepatitis C son las mismas que aquellas comunicadas cuando IntronA se administra en otras indicaciones, con un aumento en la incidencia que se puede prever, relacionado con la dosis. Por ejemplo, en un ensayo de tratamiento con IntronA adyuvante a dosis alta en pacientes con melanoma, las incidencias de fatiga, fiebre, mialgia, neutropenia/anemia, anorexia, náuseas y vómitos, diarrea, escalofríos, síntomas pseudogripales, depresión, alopecia, alteración del gusto y mareo fueron mayores que en los ensayos en hepatitis C. La severidad también se incrementó con tratamiento de dosis alta (Grados 3 y 4 de la OMS, en el 66 % y 14 % de los pacientes, respectivamente) en comparación con la gravedad de leve a moderada generalmente asociada con dosis bajas. Las reacciones adversas fueron generalmente manejadas mediante un ajuste de dosis.

Los acontecimientos adversos adicionales se observaron escasamente o muy escasamente durante ensayos clínicos en otras indicaciones o después de la comercialización del interferón alfa-2b. Estos incluyen: **Organismo en general:** edema facial; **Cardiovascular:** hipotensión; **Sistema nervioso central y periférico:** alteraciones de la consciencia, neuropatía, polineuropatía, crisis epiléptica; **Auditivos y laberínticos:** trastorno auditivo; **Transtornos endocrinos:** diabetes, diabetes agravada; **Gastrointestinal:** pancreatitis, aumento del apetito, sangrado gingival; **Sistema hepático y biliar:** hepatotoxicidad, incluyendo fatalidad; **Trastornos metabólicos y nutricionales:** hiperglicemia, hipertrigliceridemia; **Musculosquelético:** rabdomiólisis, algunas veces grave, calambres en las piernas, dolor de espalda; **Psiquiátrico:** comportamiento agresivo, ideación suicida, intentos de suicidio, suicidio, psicosis, incluyendo alucinaciones; **Sistema respiratorio:** infiltrados pulmonares, neumonitis, neumonía; **Sistema urinario:** síndrome nefrótico, insuficiencia renal, fallo renal; **Vascular (alteraciones extracardíacas):** isquemia periférica.

Muy escasamente IntronA utilizado solo o en combinación con ribavirina se puede asociar con anemia aplásica.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis o exacerbación de la sarcoidosis.

Los acontecimientos adversos cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver 4.4). En raras ocasiones, se ha comunicado el desarrollo de una miocardiopatía pasajera reversible en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca. Muy escasamente también se ha comunicado isquemia cardíaca e infarto de miocardio.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluido IntronA se han observado raramente hemorragias retinianas, manchas algodonosas y obstrucción de una arteria o vena retinianas (ver 4.4).

Las anomalías clínicamente significativas de las determinaciones de laboratorio, aparecidas por lo común con dosis superiores a los 10 millones de UI al día, incluyen reducción de las cifras de granulocitos y leucocitos; disminución de los valores de hemoglobina y de la cifra de plaquetas; elevaciones de fosfatasa alcalina, LDH, creatinina y nitrógeno uréico séricos. Se han observado elevaciones anómalas de los niveles séricos de ALT/AST (SGPT/SGOT) en algunos pacientes sin hepatitis, y también en algunos otros con hepatitis B crónica coincidiendo con el aclaramiento de la DNAp vírica.

4.9 Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis que hayan derivado en manifestaciones clínicas agudas. Sin embargo, si se produjera, está indicado, como con cualquier otro producto farmacológicamente activo, el tratamiento sintomático, con control frecuente de los signos vitales y estrecha observación del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, citoquinas e inmunomoduladores, interferones, interferón alfa-2b, código ATC: L03A B05

IntronA es una formulación estéril y estable de interferón alfa-2b altamente purificado producido mediante técnicas de DNA recombinante. El interferón alfa-2b recombinante es una proteína hidrosoluble con un peso molecular de aproximadamente 19.300 daltons. Se obtiene a partir de una clona de *E. coli* que contiene un plásmido hibridado mediante ingeniería genética incluyendo un gen de interferón alfa-2b de leucocitos humanos.

La actividad de IntronA se expresa en términos de UI, 1 mg de proteína de interferón alfa-2b recombinante equivale a $2,6 \times 10^8$ UI. Las Unidades Internacionales se determinan por comparación de la actividad del interferón alfa-2b recombinante con la actividad de la preparación de referencia internacional de interferón leucocitario humano establecida por la Organización Mundial de la Salud.

Los interferones son una familia de pequeñas moléculas proteicas con unos pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. Son producidos y segregados por las células en respuesta a infecciones víricas o a diferentes inductores de origen sintético y biológico. Se han identificado tres clases principales de interferones: alfa, beta y gamma. Estas tres clases principales no son dentro de sí homogéneas, sino que pueden contener diversas especies moleculares de interferón. Se han identificado más de 14 interferones alfa humanos genéticamente distintos. IntronA se ha clasificado como interferón alfa-2b recombinante.

Los interferones ejercen sus actividades celulares mediante su unión a receptores de membrana específicos en la superficie celular. Los receptores de los interferones humanos, aislados a partir de células linfoblastoides humanas (células de Daudi), muestran ser proteínas altamente asimétricas. Presentan selectividad por los interferones humanos pero no por los murinos, lo que sugiere una especificidad de especie. Los estudios con otros interferones han demostrado dicha especificidad de especie. Sin embargo, ciertas especies del mono, por ejemplo, el mono rhesus, son susceptibles a la estimulación farmacodinámica por la exposición a los interferones tipo 1 humanos.

Los resultados de diversos estudios sugieren que, una vez que se ha unido a la membrana celular, el interferón inicia una compleja secuencia de eventos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se considera que este proceso es responsable, al menos en parte, de las distintas respuestas celulares al interferón, incluida la inhibición de la replicación vírica en las células infectadas por virus, la supresión de la proliferación celular y el desarrollo de actividades inmunomoduladoras tales como la estimulación de la actividad fagocitaria de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos frente a las células diana. Algunas de, o todas, estas actividades pueden contribuir a los efectos terapéuticos del interferón.

El interferón alfa-2b recombinante ha mostrado efectos antiproliferativos en estudios que han empleado sistemas de cultivo de células animales y humanas, así como en heteroinjertos de tumores humanos en el animal. Se ha demostrado una importante actividad inmunomoduladora *in vitro*.

El interferón alfa-2b recombinante también inhibe la replicación vírica *in vitro* e *in vivo*. Aunque se desconoce cuál es el mecanismo exacto de la acción antivírica del interferón alfa-2b recombinante, parece que el producto altera el metabolismo de la célula huésped. Esta acción inhibe la replicación vírica o, si ésta tiene lugar, la progenie de viriones es incapaz de abandonar la célula.

Hepatitis B crónica:

La experiencia clínica actual en pacientes que permanecen en tratamiento con interferón alfa-2b durante 4 a 6 meses, indica que el tratamiento puede producir aclaramiento del ADN-VHB sérico. Se ha observado una mejoría en la histología hepática. En pacientes adultos con pérdida del HBeAg y ADN-VHB, se ha observado una reducción significativa en morbilidad y mortalidad.

Se ha administrado interferón alfa-2b a niños con hepatitis B crónica activa (6 MUI/m² tres veces a la semana durante 6 meses). Debido a un defecto metodológico, la eficacia no pudo demostrarse. Además, los niños tratados con interferón alfa-2b experimentaron una tasa de crecimiento reducida y se observaron algunos casos de depresión.

Hepatitis C crónica:

Se ha estudiado IntronA solo o en combinación con ribavirina en 4 ensayos clínicos de Fase III aleatorizados en 2.552 pacientes no tratados con interferón con hepatitis C crónica. Los ensayos compararon la eficacia de IntronA utilizado solo o en combinación con ribavirina. La eficacia se definió como respuesta virológica mantenida, 6 meses después del final del tratamiento. Los pacientes elegibles para estos ensayos tenían hepatitis C crónica confirmada por un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) frente al ARN-VHC positivo (> 100 copias/ml), una biopsia hepática coherente con un diagnóstico histológico de hepatitis crónica con ninguna otra causa para la hepatitis crónica y ALT sérica anormal.

IntronA se administró a una dosis de 3 MUI tres veces a la semana como monoterapia o en combinación con ribavirina. La mayoría de los pacientes en estos ensayos clínicos fueron tratados durante un año. Todos los pacientes fueron monitorizados durante un periodo adicional de 6 meses después de finalizar el tratamiento para determinación de la respuesta virológica mantenida. Las tasas de respuesta virológica mantenida para los grupos de tratamiento tratados durante un año con IntronA solo o en combinación con ribavirina (de dos estudios) se muestran en la Tabla 2.

La co-administración de IntronA con ribavirina como mínimo duplicó la eficacia de IntronA para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes no tratados. El genotipo del VHC y la carga vírica inicial son factores pronóstico que se sabe que afectan a las tasas de respuesta. La tasa de respuesta incrementada para la combinación de Intron A + ribavirina, comparada con IntronA solo, se mantiene a través de todos los subgrupos. El beneficio relativo de la terapia de combinación con IntronA + ribavirina es particularmente significativo en el subgrupo de pacientes más difícil de tratar (genotipo 1 y alta carga viral) (Tabla 2).

Las tasas de respuesta en estos ensayos se incrementaron con el cumplimiento. Independientemente del genotipo, los pacientes tratados con IntronA en combinación con ribavirina que recibieron ≥ 80 % de su tratamiento presentaron una mayor respuesta mantenida a los 6 meses después de 1 año de tratamiento, con respecto a aquellos que recibieron < 80 % del tratamiento (56 % frente a 32 % en ensayo C/I98-580).

Tabla 2 Tasas de respuesta virológica mantenida con IntronA + ribavirina (un año de tratamiento) por genotipo y carga viral			
Genotipo del VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Todos los Genotipos	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 millones de copias/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 millones de copias/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MUI tres veces a la semana)

I/R IntronA (3 MUI tres veces a la semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día)

Pacientes con recidiva: Un total de 345 pacientes con recidiva al interferón alfa fueron tratados en dos ensayos clínicos con IntronA en monoterapia o en combinación con ribavirina. En estos pacientes, la adición de ribavirina a IntronA incrementó en 10 veces la eficacia de IntronA utilizado solo en el tratamiento de la hepatitis C crónica (48,6 % frente a 4,7 %). Este incremento en eficacia incluía pérdida del VHC sérico (< 100 copias/ml por PCR), mejoría en inflamación hepática y normalización de la ALT, y se mantuvo cuando se midió a los 6 meses después de finalizar el tratamiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética de IntronA en voluntarios sanos tras la administración de dosis únicas de 5 millones de UI/m² y 10 millones de UI administradas por vía subcutánea, 5 millones de UI/m² administradas por vía intramuscular y en perfusión intravenosa de 30 minutos. Las concentraciones séricas medias de interferón tras las inyecciones subcutánea e intramuscular fueron comparables. La C_{max} se produjo de tres a 12 horas después de la dosis más baja y de seis a ocho horas después en el caso de la dosis más alta. Las semividas de eliminación de las inyecciones de interferón fueron de aproximadamente dos a tres horas y seis a siete horas, respectivamente. Los niveles séricos se encontraron por debajo del límite de detección a las 16 y 24 horas, respectivamente, de la inyección. Tanto la administración subcutánea como la intramuscular resultaron en unas biodisponibilidades superiores al 100 %.

Tras la administración intravenosa, los niveles séricos de interferón alcanzaron su pico (135 a 273 UI/ml) al término de la perfusión, declinando después de forma ligeramente más rápida que tras las administraciones subcutánea o intramuscular del medicamento y haciéndose no detectables a las cuatro horas de la perfusión. La semivida de eliminación fue de aproximadamente dos horas.

En las tres vías de administración, los niveles urinarios de interferón se encontraron por debajo del límite de detección.

En ensayos clínicos monitorizados por Schering-Plough, en muestras séricas de pacientes tratados con IntronA se han llevado a cabo estudios de determinación de factores neutralizantes del interferón. Los factores neutralizantes del interferón son anticuerpos que neutralizan la actividad antivírica del interferón. La incidencia clínica de desarrollo de factores neutralizantes en pacientes tumorales tratados

sistémicamente fue del 2,9 %, y del 6,2 % en pacientes con hepatitis crónica. Los títulos detectados fueron bajos en casi todos los casos y, por lo común, no cursaron con pérdida de la respuesta o con cualquier otro fenómeno autoinmune. En los pacientes con hepatitis no se observó aparentemente una pérdida de la respuesta que se asociara a los bajos títulos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aunque se admite generalmente que los interferones son específicos de especie, se han llevado a cabo estudios de toxicidad en animales. Las inyecciones de interferón alfa-2b recombinante humano durante períodos de hasta tres meses no han mostrado evidencia de toxicidad en ratones, ratas y conejos. La dosificación diaria de monos cynomolgus con 20×10^6 UI/kg/día durante 3 meses no causó toxicidad notable. La toxicidad se demostró en monos a los que se les administró 100×10^6 UI/kg/día durante 3 meses.

En estudios sobre el empleo del interferón en primates se han observado trastornos del ciclo menstrual (ver 4.4).

Los resultados de los estudios de reproducción en el animal indican que el interferón alfa-2b recombinante no ha sido teratogénico en la rata o conejo, ni ha afectado de manera adversa la preñez, el desarrollo fetal o la capacidad reproductora de las crías de las ratas tratadas. Interferón alfa-2b ha demostrado tener efectos abortivos en *Macaca mulatta* (mono rhesus) a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m². El aborto se observó en todos los grupos de dosis (7,5 millones, 15 millones y 30 millones de UI/kg) y fue estadísticamente significativo frente al control en los grupos de dosis media y alta (correspondiendo a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m²). Se sabe que dosis altas de otras formas de interferones alfa y beta producen efectos anovulatorios y abortivos relacionados con la dosis en el mono rhesus.

Los estudios de mutagenia con interferón alfa-2b no revelaron acontecimientos adversos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables c.s. Volumen administrable con la pluma = 1,2 ml (para la correcta administración de la dosis con el sistema de la pluma se incluye un exceso de llenado).

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en 6.6.

6.3 Periodo de validez

15 meses

En su uso, se ha demostrado su estabilidad química y física durante 12 días entre 2°C – 8°C. Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto puede conservarse durante un máximo de 12 días entre 2°C – 8°C. En su uso, otros tiempos y otras condiciones de conservación quedarán bajo la responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 2°C – 8°C (en nevera). No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

- 15 millones de UI/ml: cartucho de 1,5 ml, vidrio flint de tipo I:
- 1 pluma, 6 agujas de inyección y 6 toallitas limpiadoras
 - 2 plumas, 12 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras
 - 8 plumas, 48 agujas de inyección y 48 toallitas limpiadoras

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

IntronA, solución inyectable, pluma multidosis, debe inyectarse por vía subcutánea tras la colocación de la aguja de inyección y la selección de la dosis prescrita.

Debe sacarse la pluma de la nevera unos 30 minutos antes de la administración, a fin de que la solución inyectable alcance una temperatura ambiente (no más de 25°C).

Cada pluma se ha concebido para un período de uso máximo de dos semanas, transcurridas las cuales debe desecharse. Para cada dosis debe utilizarse una aguja de inyección nueva. Tras cada dosis, debe eliminarse la aguja de inyección de manera segura y volver a introducirse inmediatamente la pluma en la nevera. En caso de retrasos accidentales en cuanto a la devolución de la pluma a la nevera, a lo largo del período de uso de dos semanas se permite un máximo de un total de 48 horas (dos días) de exposición a 25°C.

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, antes de su administración, IntronA, solución inyectable, deberá examinarse visualmente en cuanto a partículas y cambio de color.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/127/031
EU/1/99/127/032
EU/1/99/127/033

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

9 de marzo de 2000

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

IntronA 30 millones de UI solución inyectable, pluma multidosis

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cartucho de IntronA solución inyectable, pluma multidosis contiene 25 millones de UI/ml (6 dosis de 5 millones de UI para una dosis administrable total de 30 millones de UI) de interferón alfa-2b recombinante.

Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

La solución es clara e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hepatitis B Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis B crónica asociada con evidencia de replicación viral de la hepatitis B (presencia de ADN-VHB y HBeAg), ALT elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica probada histológicamente que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean ARN-VHC o anti-VHC séricos positivos.

El mejor modo de usar IntronA en esta indicación es en combinación con ribavirina.

Tricoleucemia: Tratamiento de pacientes con tricoleucemia.

Leucemia Mieloide Crónica:

Monoterapia: Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica cromosoma Filadelfia o translocación bcr/abl positiva.

La experiencia clínica indica que se puede conseguir una respuesta hematológica y citogenética mayor/menor en la mayoría de los pacientes tratados. Una respuesta citogenética mayor se define por < 34 % de células leucémicas Ph⁺ en la médula ósea, mientras que una respuesta menor es ≥ 34 %, pero < 90 % de células Ph⁺ en la médula.

Tratamiento de combinación: La combinación de interferón alfa-2b y citarabina (Ara-C) administrada durante los primeros 12 meses del tratamiento ha demostrado un incremento significativo en la tasa de las respuestas citogenéticas mayores y prolongar significativamente la supervivencia global a los tres años en comparación a la monoterapia de interferón alfa-2b.

Mieloma Múltiple: Como tratamiento de mantenimiento en pacientes que han alcanzado una remisión objetiva (reducción de más del 50 % de la proteína monoclonal) después de la quimioterapia de inducción inicial.

La experiencia clínica actual indica que el tratamiento de mantenimiento con interferón alfa-2b prolonga la fase plateau; sin embargo, no se han demostrado concluyentemente los efectos sobre la supervivencia global.

Linfoma Folicular: Tratamiento del linfoma folicular de alta carga tumoral concomitantemente con la poliquimioterapia de inducción apropiada, como los regímenes de tipo CHOP. La alta carga tumoral se define por tener al menos una de las siguientes características: masa tumoral voluminosa (> 7 cm), afectación de tres o más ganglios linfáticos (cada uno > 3 cm), síntomas sistémicos (pérdida de peso > 10 %, fiebre > 38°C durante más de 8 días, o sudores nocturnos), esplenomegalia más allá del ombligo, obstrucción de órganos principales o síndrome de compresión, compromiso orbital o epidural, efusión grave o leucemia.

Tumor Carcinoide: Tratamiento de tumores carcinoideos con afectación linfática o metástasis hepática y con “síndrome carcinoide”.

Melanoma Maligno: Como tratamiento adyuvante en pacientes que están libres de la enfermedad después de la cirugía pero que tienen alto riesgo de recidiva sistémica, por ejemplo, pacientes con afectación de los ganglios linfáticos primaria o recurrente (clínica o patológica).

4.2 Posología y forma de administración

Las presentaciones multidosis deberán emplearse en un único paciente.

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la enfermedad.

Si, durante el curso del tratamiento con IntronA en cualquiera de sus indicaciones, se desarrollaran reacciones adversas, modificar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento hasta que aquéllas desaparezcan. Si, tras el adecuado ajuste de dosis, se produjera una intolerancia persistente o recurrente, o la enfermedad progresara, suspender el tratamiento con IntronA. A criterio del médico, el paciente podrá auto-administrarse la dosis en los regímenes con dosis de mantenimiento administradas por vía subcutánea.

Hepatitis B Crónica: La dosis recomendada está en el intervalo de 5 a 10 millones de UI administrados subcutáneamente tres veces a la semana (días alternos) durante un período de 4 a 6 meses.

La dosis administrada se deberá reducir un 50 % en el caso de ocurrir trastornos hematológicos (leucocitos < 1.500/mm³, granulocitos < 1.000/mm³, trombocitos < 100.000/mm³). El tratamiento deberá interrumpirse en el caso de leucopenia severa (< 1.200/mm³), neutropenia severa (< 750/mm³) o trombocitopenia severa (< 70.000/mm³).

En todos los pacientes, si no se observa mejoría en el ADN-VHB sérico después de 3 a 4 meses de tratamiento (a la dosis tolerada máxima), suspender el tratamiento con IntronA.

Hepatitis C Crónica: IntronA se administra por vía subcutánea a la dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (días alternos), se administre como monoterapia o en combinación con ribavirina (véanse en la Ficha Técnica de la ribavirina la dosis de las cápsulas de ribavirina y las normas de modificación de la dosis para el tratamiento de combinación).

Pacientes con recidiva:

IntronA se administra en combinación con ribavirina.

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 6 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA en combinación con ribavirina durante 6 meses.

Pacientes no tratados:

La eficacia de IntronA se aumenta cuando se administra en combinación con ribavirina. IntronA se deberá administrar solo únicamente en caso de intolerancia o contraindicación a ribavirina.

IntronA en combinación con ribavirina:

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 12 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA en combinación con ribavirina durante al menos 6 meses.

El tratamiento deberá continuarse durante otro período de 6 meses (por ejemplo, un total de 12 meses) en pacientes que presentan ARN-VHC negativo a los 6 meses y con genotipo viral 1 (como se determinó en una muestra pretratamiento) y alta carga viral pretratamiento.

Otros factores de pronóstico negativo (edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente) deberán tenerse en cuenta en orden a extender el tratamiento a 12 meses.

Durante los ensayos clínicos, los pacientes que no mostraban una respuesta virológica tras 6 meses de tratamiento (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección) no llegaron a tener unas respuestas virológicas mantenidas (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección seis meses después de la retirada del tratamiento).

IntronA solo:

Todavía no está completamente establecida la duración óptima del tratamiento con IntronA solo, pero se aconseja un tratamiento de entre 12 y 18 meses.

Se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA solo durante por lo menos 3 a 4 meses, llegado a este punto deberá determinarse el estado ARN-VHC. El tratamiento deberá continuarse en pacientes que manifiesten ARN-VHC negativo.

Tricoleucemia: La dosis recomendada es de 2 millones de UI/m² administrada por vía subcutánea tres veces por semana (días alternos), tanto en pacientes esplenectomizados como no esplenectomizados. En la mayoría de los pacientes con Tricoleucemia, la normalización de una o más de las variables hematológicas comienza en el plazo de uno a dos meses de tratamiento con IntronA. La mejoría de las tres variables hematológicas (recuento de granulocitos, recuento de plaquetas y cifra de hemoglobina) puede requerir seis o más meses. Este régimen debe mantenerse, salvo que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste una intolerancia severa.

Leucemia Mieloide Crónica: La dosis recomendada de IntronA es de 4 a 5 millones de UI/m² administrada una vez al día por vía subcutánea. Algunos pacientes han demostrado beneficiarse de IntronA 5 millones de UI/m² administrado una vez al día por vía subcutánea en asociación con 20 mg/m² de citarabina (Ara-C) administrados por vía subcutánea una vez al día durante 10 días por mes (hasta una dosis diaria máxima de 40 mg). Cuando el recuento de leucocitos esté controlado, administrar la dosis máxima tolerada de IntronA (de 4 a 10 millones de UI/m² al día) para mantener la remisión hematológica.

El tratamiento con IntronA deberá suspenderse si después de 8 a 12 semanas de tratamiento no se ha obtenido al menos una remisión hematológica parcial o una citorreducción clínicamente significativa.

Mieloma Múltiple: Tratamiento de mantenimiento: En los pacientes que tras la quimioterapia de inducción inicial se encuentran en la fase plateau (reducción de más del 50 % de la proteína monoclonal), puede administrarse interferón alfa-2b en monoterapia, por vía subcutánea, a la dosis de 3 millones de UI/m² tres veces por semana (días alternos).

Linfoma Folicular: Adicionalmente a la quimioterapia, puede administrarse interferón alfa-2b por vía subcutánea, a la dosis de 5 millones de UI tres veces por semana (días alternos) durante 18 meses. Se recomiendan los regímenes de tipo CHOP, pero sólo se tiene experiencia clínica con CHVP (combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido y prednisolona).

Tumor Carcinoide: La dosis habitual es de 5 millones de UI (3 a 9 millones de UI) administrada por vía subcutánea tres veces por semana (días alternos). Los pacientes con enfermedad avanzada pueden precisar una dosis diaria de 5 millones de UI. El tratamiento se suspenderá temporalmente durante la cirugía y tras ella. El tratamiento podrá proseguirse mientras dure la respuesta del paciente al tratamiento con interferón alfa-2b.

Melanoma Maligno: Como tratamiento de inducción, interferón alfa-2b se administra por vía intravenosa a la dosis de 20 millones de UI/m² una vez al día cinco días por semana durante cuatro semanas; la dosis calculada de interferón alfa-2b se añade a una solución de cloruro sódico al 0,9 % y se administra en perfusión de 20 minutos (ver 6.6). Como tratamiento de mantenimiento, la dosis recomendada es de 10 millones de UI/m² por vía subcutánea, tres veces por semana (días alternos), durante 48 semanas.

Si, durante el tratamiento con interferón alfa-2b, se desarrollaran reacciones adversas severas, en especial si la cifra de granulocitos desciende a $< 500/\text{mm}^3$ o los valores de ALT/AST se elevan a > 5 veces el límite superior de la normalidad, suspender temporalmente el tratamiento hasta que desaparezca la reacción adversa en cuestión. El tratamiento con interferón alfa-2b se reiniciará al 50 % de la dosis previa. Si la intolerancia persistiera tras el ajuste de la dosis o la cifra de granulocitos disminuyera a $< 250/\text{mm}^3$ o los valores de ALT/AST se elevaran a > 10 veces el límite superior de la normalidad, suspender el tratamiento con interferón alfa-2b.

Aunque se desconoce la dosis óptima (mínima) para un beneficio clínico completo, los pacientes deben ser tratados a la dosis recomendada, con la reducción de dosis por toxicidad como se ha descrito.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Enfermedad cardíaca severa preexistente, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio reciente, alteraciones arrítmicas severas
- Disfunción renal o hepática severas, incluida la debida a metástasis
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC) (ver 4.4)
- Condición psiquiátrica severa preexistente o una historia de alteración psiquiátrica severa
- Hepatitis crónica con cirrosis hepática descompensada
- Hepatitis crónica en pacientes que están siendo tratados, o lo han sido recientemente, con inmunosupresores, excluyendo el tratamiento previo con corticosteroides
- Hepatitis autoinmune; o historia de enfermedad autoinmune; pacientes que han recibido un trasplante y que se encuentran inmunosuprimidos
- Enfermedad tiroidea preexistente, salvo que pueda controlarse con tratamiento convencional

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si el interferón alfa-2b se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véase también el etiquetado de la ribavirina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para todos los pacientes:

Durante el tratamiento con IntronA se han observado en raras ocasiones reacciones agudas de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia) al interferón alfa-2b. En caso de que se produjera una reacción de este tipo, suspender el medicamento e instituir el tratamiento médico adecuado. Los rashes pasajeros no precisan la interrupción del tratamiento.

Las experiencias adversas de grado moderado a severo pueden precisar la modificación del régimen de dosis administrado al paciente o, en algunos casos, la terminación del tratamiento con IntronA. Todo paciente que durante el tratamiento con IntronA desarrolle una anomalía de las pruebas de función

hepática deberá ser controlado estrechamente, con suspensión del tratamiento si progresaran los signos y síntomas.

Durante el tratamiento con IntronA, o hasta transcurridos dos días de él, puede presentarse hipotensión, que puede precisar la institución de tratamiento de soporte.

Dado que en algunos pacientes se ha observado el desarrollo de hipotensión por depleción de fluidos, en los pacientes tratados con IntronA deberá mantenerse una hidratación adecuada. Puede precisarse fluidoterapia.

Aunque, en caso de fiebre, ésta puede asociarse con el síndrome pseudogripal que se ha comunicado con frecuencia durante el tratamiento con interferón, si ésta fuera persistente deberán descartarse otras causas.

Para el alivio de los síntomas de fiebre y cefalea que pueden aparecer durante el tratamiento con IntronA se ha utilizado con éxito el paracetamol. La dosis recomendada de paracetamol es de 500 mg a 1 g, 30 minutos antes de la administración de IntronA. La dosis máxima de paracetamol a administrar es de 1 g cuatro veces al día.

IntronA debe emplearse con precaución en pacientes con procesos médicos debilitantes, tales como historia de enfermedad pulmonar (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o diabetes mellitus con tendencia a la cetoacidosis. También deberá tenerse precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación (por ejemplo, tromboflebitis, embolia pulmonar) o mielosupresión severa.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con IntronA, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han comunicado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver 4.5). Todo paciente que desarrolle fiebre, tos, disnea u otros síntomas respiratorios deberá ser sometido a estudio radiológico de tórax. Si la placa de tórax muestra infiltrados pulmonares o existe evidencia de afectación de la función pulmonar, el paciente debe ser estrechamente controlado y, si se precisa, suspender el tratamiento con el interferón alfa. Aunque este cuadro se ha comunicado con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón alfa, también se ha comunicado en pacientes con enfermedades oncológicas tratadas con interferón alfa. La pronta suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides han mostrado conllevar la resolución de los acontecimientos adversos pulmonares.

Los acontecimientos adversos oculares (ver 4.8) aunque parecen ocurrir tras el empleo del medicamento durante varios meses, también se han comunicado tras períodos más breves de tratamiento. Se recomienda que todo paciente que, durante el tratamiento con IntronA, aqueje alteraciones de la agudeza visual o de los campos visuales o que comunique cualquier otro síntoma oftalmológico, sea sometido a exploración oftalmológica. En los pacientes con diabetes mellitus o con hipertensión, antes del tratamiento con interferón se recomienda la práctica de una exploración oftalmológica basal para diferenciar los eventos retinianos de los cuadros hallados en las retinopatías diabética o hipertensiva.

Se han observado en algunos pacientes durante el tratamiento con IntronA efectos severos sobre el SNC, en especial depresión, ideación suicida e intento de suicidio. Se han observado con alfa interferones otros efectos sobre el SNC que incluyen comportamiento agresivo, confusión y alteraciones del estado mental. Si los pacientes presentan problemas psiquiátricos o del SNC, incluyendo depresión clínica, se recomienda que el paciente sea monitorizado cuidadosamente debido a la gravedad potencial de estas reacciones adversas. Si los síntomas de efectos severos sobre el SNC persisten o empeoran, suspender el tratamiento con IntronA.

En algunos pacientes, por lo común de edad avanzada y tratados con dosis más elevadas, se ha evidenciado torpeza mental de grado más importante y coma. Aunque estos efectos adversos son

generalmente reversibles, en algunos pacientes su resolución completa ha requerido hasta tres semanas. En muy raras ocasiones, con dosis elevadas de IntronA se han registrado convulsiones.

Los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales que requieran tratamiento con IntronA deberán ser observados cuidadosamente. En los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes y/o con enfermedad tumoral en estadio avanzado se recomienda la obtención de electrocardiogramas antes de y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente al tratamiento convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento con IntronA.

Se han observado hipertrigliceridemia y empeoramiento de la hipertrigliceridemia, algunas veces grave. Se recomienda, por tanto, controlar los niveles de lípidos.

Debido a la comunicación de casos de exacerbación de psoriasis preexistente y sarcoidosis debidos a interferón alfa, el uso de IntronA en pacientes con estas patologías sólo se recomienda si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Datos preliminares pueden indicar que el tratamiento con interferón alfa está asociado con un aumento de la tasa de rechazo del injerto (trasplantes de hígado y riñón).

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos durante el tratamiento con interferones alfa. Las manifestaciones clínicas de enfermedad autoinmune durante el tratamiento con interferón pueden tener lugar más frecuentemente en pacientes predispuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes.

Suspender el tratamiento con IntronA en pacientes con hepatitis crónica que desarrollen prolongación de los marcadores de coagulación, lo cual puede indicar descompensación hepática.

Hepatitis C Crónica:

Tratamiento de combinación con ribavirina: Véase también el etiquetado de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

Monoterapia: De manera infrecuente, pacientes tratados con IntronA por una hepatitis C crónica han desarrollado trastornos tiroideos, tanto del tipo de hipotiroidismo como de hipertiroidismo. En los ensayos clínicos donde se utilizó IntronA como terapia, el 2,8 % de los pacientes desarrolló trastornos tiroideos. Los mencionados trastornos se controlaron mediante tratamiento convencional de la disfunción tiroidea en cuestión. Se desconoce cuál es el mecanismo por el que IntronA puede alterar el estado del tiroides. Antes del comienzo del tratamiento con IntronA por una hepatitis C crónica, evaluar los niveles séricos de la hormona tiroestimulante (TSH). Toda anomalía tiroidea detectada en ese momento deberá ser tratada mediante tratamiento convencional. Puede iniciarse la administración de IntronA si, con el tratamiento oportuno, los niveles de TSH se mantienen dentro del rango normal. Determinar los niveles de TSH si, durante el curso del tratamiento con IntronA, un paciente desarrollara síntomas compatibles con una posible disfunción tiroidea. En caso de disfunción tiroidea, podrá continuarse el tratamiento con IntronA si los niveles de TSH pueden mantenerse dentro del rango normal con el tratamiento oportuno. La suspensión del tratamiento con IntronA no ha revertido la disfunción tiroidea surgida durante el tratamiento.

Quimioterapia concomitante: La administración de IntronA en combinación con otros agentes quimioterápicos (por ejemplo, Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido) puede resultar en un aumento del riesgo de toxicidad (en cuanto a severidad y duración), que puede ser amenazante para la vida o de desenlace fatal como consecuencia de los medicamentos administrados concomitantemente. Los eventos adversos potencialmente amenazantes para la vida o de desenlace fatal comunicados con mayor frecuencia son mucositis, diarrea, neutropenia, afectación renal y trastornos electrolíticos. Debido al riesgo de aumento de la toxicidad, es preciso el ajuste cuidadoso de las dosis de IntronA y de los agentes quimioterápicos administrados concomitantemente (ver 4.5).

Determinaciones de Laboratorio: Antes de, y periódicamente durante el tratamiento sistémico con IntronA, deberá llevarse a cabo en todos los pacientes la práctica de exámenes hematológicos y de

bioquímica sanguínea estándar (recuento hemático completo con diferencial, recuento de plaquetas, electrolitos, enzimas hepáticas, proteínas séricas, bilirrubina y creatinina séricas).

Durante el tratamiento de la hepatitis B o C el ritmo recomendado de exámenes es en las semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16 y posteriormente, cada dos meses durante el tratamiento. Si, durante el tratamiento con IntronA, la ALT se eleva 2 o más veces sobre su valor basal, podrá proseguirse la administración de IntronA siempre que no se observen signos y síntomas de insuficiencia hepática. Durante la elevación de la ALT, deberán controlarse a intervalos de dos semanas las pruebas de función hepática: ALT, tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubina.

En los pacientes tratados por un melanoma maligno, deberá controlarse la función hepática y la cifra de leucocitos con diferencial de manera semanal durante la fase de inducción del tratamiento y mensualmente durante la fase de mantenimiento del tratamiento.

Efecto sobre la fertilidad: El interferón puede afectar la fertilidad (ver 4.6 y 5.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los fármacos narcóticos, hipnóticos o sedantes deberán administrarse con precaución en su empleo concomitante con IntronA.

No se han evaluado de manera plena las posibles interacciones entre IntronA y otros medicamentos. Deberá tenerse precaución en la administración de IntronA en combinación con otros agentes potencialmente mielosupresores.

Los interferones pueden afectar los procesos metabólicos oxidativos. Esto deberá tenerse en cuenta durante el tratamiento concomitante con medicamentos que se metabolizan por esta vía, como los derivados de la xantina, teofilina o aminofilina. Durante el tratamiento concomitante con xantinas deberán monitorizarse los niveles séricos de teofilina y ajustarse su dosis si fuera preciso.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con IntronA, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han comunicado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver 4.4).

La administración de IntronA en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido) puede conducir a incrementar el riesgo de toxicidad (severidad y duración) (ver 4.4).

(Véase también el etiquetado de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica).

4.6 Embarazo y lactancia

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véase también el etiquetado de la ribavirina.

En mujeres tratadas con interferón leucocitario humano se ha comunicado la disminución de las concentraciones séricas de estradiol y progesterona. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. IntronA deberá emplearse con precaución en el hombre fértil.

No hay datos clínicos disponibles en embarazadas expuestas con interferón alfa-2b. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver 5.3). Se desconoce la importancia de estos datos para los humanos. IntronA solamente se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si los componentes de este medicamento se eliminan por la leche humana. Dada la posibilidad de reacciones adversas de IntronA en los lactantes, deberá decidirse si suspender la lactancia materna o suspender el medicamento, tras consideración de la importancia del tratamiento para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que pueden mostrar fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento con IntronA y por lo tanto se recomienda que eviten la conducción o el uso de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véanse en el etiquetado de la ribavirina las reacciones adversas asociadas a ribavirina.

En ensayos clínicos realizados en un amplio intervalo de indicaciones y con un gran intervalo de dosis, (desde 6 MUI/m²/semana en tricoleucemia hasta 100 MUI/m²/semana en melanoma) las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia fueron fiebre, fatiga, cefalea y mialgias. La fiebre y la fatiga desaparecieron a menudo dentro de las 72 horas de la interrupción o suspensión del tratamiento.

El perfil de seguridad que se muestra se determinó a partir de 4 ensayos clínicos en hepatitis C en los que se trataron a los pacientes con IntronA solo o en combinación con ribavirina durante un año. Todos los pacientes de estos ensayos recibieron 3 MUI de IntronA tres veces a la semana. En la Tabla 1 se presenta el porcentaje de pacientes $\geq 10\%$ que comunicaron reacciones adversas (relacionadas con el tratamiento) como intervalo para representar las incidencias comunicadas en grupos de tratamiento individuales de estos ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente tratados durante un año. La gravedad fue generalmente de leve a moderada.

Tabla 1: Reacciones adversas comunicadas en ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente tratados durante un año ($\geq 10\%$ de pacientes)		
	IntronA (n = 806)	IntronA + ribavirina (n = 1.010)
Trastornos en el punto de inyección		
Inflamación en el punto de inyección	9-16 %	6-17 %
Reacción en el punto de inyección	5-8 %	3-36 %
Organismo en general		
Cefalea	51-64 %	48-64 %
Fatiga	42-70 %	43-68 %
Escalofríos	15-39 %	19-41 %
Fiebre	29-39 %	29-41 %
Síntomas pseudogripales	19-37 %	18-29 %
Astenia	9-30 %	9-30 %
Pérdida de peso	6-11 %	9-19 %
Aparato gastrointestinal		
Náuseas	18-31 %	25-44 %
Anorexia	14-19 %	19-26 %
Diarrea	12-22 %	13-18 %
Dolor abdominal	9-17 %	9-14 %
Vómitos	3-10 %	6-10 %
Aparato músculo-esquelético		
Mialgias	41-61 %	30-62 %
Artralgias	25-31 %	21-29 %
Dolor músculo-esquelético	15-20 %	11-20 %
Psiquiátricos		
Depresión	16-36 %	25-34 %
Irritabilidad	13-27 %	18-34 %
Insomnio	21-28 %	33-41 %
Ansiedad	8-12 %	8-16 %
Disminución de la concentración	8-14 %	9-21 %
Labilidad emocional	5-8 %	5-11 %
Piel y faneras		
Alopecia	22-31 %	26-32 %
Prurito	6-9 %	18-27 %
Sequedad cutánea	5-8 %	10-21 %
Rash	5-7 %	15-24 %
Aparato respiratorio		
Faringitis	3-7 %	7-13 %
Tos	3-7 %	8-11 %
Disnea	2-9 %	10-22 %
Otros		
Mareo	8-18 %	10-22 %
Infección vírica	0-7 %	3-10 %

Las reacciones adversas comunicadas entre un 5 y 10 % en el grupo de tratamiento que recibía IntronA y ribavirina fueron sequedad de boca, aumento de la sudoración, dolor de pecho, malestar general, dispepsia, estomatitis, agitación, nerviosismo, visión borrosa y leucopenia.

Las reacciones adversas comunicadas entre un 2 y 5 % en el grupo de tratamiento que recibía IntronA y ribavirina fueron dolor en el punto de inyección, enrojecimiento facial, alteración de la glándula

lagrimal, eritema, dolor en el cuadrante superior derecho, hipertensión, confusión, hipoestesia, disminución de la libido, parestesia, vértigo, hipertiroidismo, hipotiroidismo, estreñimiento, glositis, heces blandas, tinnitus, palpitación, taquicardia, hepatomegalia, hiperuricemia, trombocitopenia, somnolencia, amenorrea, menorragia, alteración menstrual, herpes simple, tos no productiva, epistaxis, congestión nasal, alteración respiratoria, rinitis, sinusitis, rash eritematoso, rash maculopapular, alteraciones en el gusto, migraña, conjuntivitis, dolor ocular y visión anormal.

Las reacciones adversas observadas en hepatitis C son las mismas que aquellas comunicadas cuando IntronA se administra en otras indicaciones, con un aumento en la incidencia que se puede prever, relacionado con la dosis. Por ejemplo, en un ensayo de tratamiento con IntronA adyuvante a dosis alta en pacientes con melanoma, las incidencias de fatiga, fiebre, mialgia, neutropenia/anemia, anorexia, náuseas y vómitos, diarrea, escalofríos, síntomas pseudogripales, depresión, alopecia, alteración del gusto y mareo fueron mayores que en los ensayos en hepatitis C. La severidad también se incrementó con tratamiento de dosis alta (Grados 3 y 4 de la OMS, en el 66 % y 14 % de los pacientes, respectivamente) en comparación con la gravedad de leve a moderada generalmente asociada con dosis bajas. Las reacciones adversas fueron generalmente manejadas mediante un ajuste de dosis.

Los acontecimientos adversos adicionales se observaron escasamente o muy escasamente durante ensayos clínicos en otras indicaciones o después de la comercialización del interferón alfa-2b. Estos incluyen: **Organismo en general:** edema facial; **Cardiovascular:** hipotensión; **Sistema nervioso central y periférico:** alteraciones de la consciencia, neuropatía, polineuropatía, crisis epiléptica; **Auditivos y laberínticos:** trastorno auditivo; **Transtornos endocrinos:** diabetes, diabetes agravada; **Gastrointestinal:** pancreatitis, aumento del apetito, sangrado gingival; **Sistema hepático y biliar:** hepatotoxicidad, incluyendo fatalidad; **Trastornos metabólicos y nutricionales:** hiperglicemia, hipertrigliceridemia; **Musculoesquelético:** rabdomiólisis, algunas veces grave, calambres en las piernas, dolor de espalda; **Psiquiátrico:** comportamiento agresivo, ideación suicida, intentos de suicidio, suicidio, psicosis, incluyendo alucinaciones; **Sistema respiratorio:** infiltrados pulmonares, neumonitis, neumonía; **Sistema urinario:** síndrome nefrótico, insuficiencia renal, fallo renal; **Vascular (alteraciones extracardíacas):** isquemia periférica.

Muy escasamente IntronA utilizado solo o en combinación con ribavirina se puede asociar con anemia aplásica.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis o exacerbación de la sarcoidosis.

Los acontecimientos adversos cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver 4.4). En raras ocasiones, se ha comunicado el desarrollo de una miocardiopatía pasajera reversible en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca. Muy escasamente también se ha comunicado isquemia cardíaca e infarto de miocardio.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluido IntronA se han observado raramente hemorragias retinianas, manchas algodonosas y obstrucción de una arteria o vena retinianas (ver 4.4).

Las anomalías clínicamente significativas de las determinaciones de laboratorio, aparecidas por lo común con dosis superiores a los 10 millones de UI al día, incluyen reducción de las cifras de granulocitos y leucocitos; disminución de los valores de hemoglobina y de la cifra de plaquetas; elevaciones de fosfatasa alcalina, LDH, creatinina y nitrógeno uréico séricos. Se han observado elevaciones anómalas de los niveles séricos de ALT/AST (SGPT/SGOT) en algunos pacientes sin hepatitis, y también en algunos otros con hepatitis B crónica coincidiendo con el aclaramiento de la DNAp vírica.

4.9 Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis que hayan derivado en manifestaciones clínicas agudas. Sin embargo, si se produjera, está indicado, como con cualquier otro producto farmacológicamente activo, el tratamiento sintomático, con control frecuente de los signos vitales y estrecha observación del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, citoquinas e inmunomoduladores, interferones, interferón alfa-2b, código ATC: L03A B05

IntronA es una formulación estéril y estable de interferón alfa-2b altamente purificado producido mediante técnicas de DNA recombinante. El interferón alfa-2b recombinante es una proteína hidrosoluble con un peso molecular de aproximadamente 19.300 daltons. Se obtiene a partir de una clona de *E. coli* que contiene un plásmido hibridado mediante ingeniería genética incluyendo un gen de interferón alfa-2b de leucocitos humanos.

La actividad de IntronA se expresa en términos de UI, 1 mg de proteína de interferón alfa-2b recombinante equivale a $2,6 \times 10^8$ UI. Las Unidades Internacionales se determinan por comparación de la actividad del interferón alfa-2b recombinante con la actividad de la preparación de referencia internacional de interferón leucocitario humano establecida por la Organización Mundial de la Salud.

Los interferones son una familia de pequeñas moléculas proteicas con unos pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. Son producidos y segregados por las células en respuesta a infecciones víricas o a diferentes inductores de origen sintético y biológico. Se han identificado tres clases principales de interferones: alfa, beta y gamma. Estas tres clases principales no son dentro de sí homogéneas, sino que pueden contener diversas especies moleculares de interferón. Se han identificado más de 14 interferones alfa humanos genéticamente distintos. IntronA se ha clasificado como interferón alfa-2b recombinante.

Los interferones ejercen sus actividades celulares mediante su unión a receptores de membrana específicos en la superficie celular. Los receptores de los interferones humanos, aislados a partir de células linfoblastoides humanas (células de Daudi), muestran ser proteínas altamente asimétricas. Presentan selectividad por los interferones humanos pero no por los murinos, lo que sugiere una especificidad de especie. Los estudios con otros interferones han demostrado dicha especificidad de especie. Sin embargo, ciertas especies del mono, por ejemplo, el mono rhesus, son susceptibles a la estimulación farmacodinámica por la exposición a los interferones tipo 1 humanos.

Los resultados de diversos estudios sugieren que, una vez que se ha unido a la membrana celular, el interferón inicia una compleja secuencia de eventos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se considera que este proceso es responsable, al menos en parte, de las distintas respuestas celulares al interferón, incluida la inhibición de la replicación vírica en las células infectadas por virus, la supresión de la proliferación celular y el desarrollo de actividades inmunomoduladoras tales como la estimulación de la actividad fagocitaria de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos frente a las células diana. Algunas de, o todas, estas actividades pueden contribuir a los efectos terapéuticos del interferón.

El interferón alfa-2b recombinante ha mostrado efectos antiproliferativos en estudios que han empleado sistemas de cultivo de células animales y humanas, así como en heteroinjertos de tumores humanos en el animal. Se ha demostrado una importante actividad inmunomoduladora *in vitro*.

El interferón alfa-2b recombinante también inhibe la replicación vírica *in vitro* e *in vivo*. Aunque se desconoce cuál es el mecanismo exacto de la acción antivírica del interferón alfa-2b recombinante, parece que el producto altera el metabolismo de la célula huésped. Esta acción inhibe la replicación vírica o, si ésta tiene lugar, la progenie de viriones es incapaz de abandonar la célula.

Hepatitis B crónica:

La experiencia clínica actual en pacientes que permanecen en tratamiento con interferón alfa-2b durante 4 a 6 meses, indica que el tratamiento puede producir aclaramiento del ADN-VHB sérico. Se ha observado una mejoría en la histología hepática. En pacientes adultos con pérdida del HBeAg y ADN-VHB, se ha observado una reducción significativa en morbilidad y mortalidad.

Se ha administrado interferón alfa-2b a niños con hepatitis B crónica activa (6 MUI/m² tres veces a la semana durante 6 meses). Debido a un defecto metodológico, la eficacia no pudo demostrarse. Además, los niños tratados con interferón alfa-2b experimentaron una tasa de crecimiento reducida y se observaron algunos casos de depresión.

Hepatitis C crónica:

Se ha estudiado IntronA solo o en combinación con ribavirina en 4 ensayos clínicos de Fase III aleatorizados en 2.552 pacientes no tratados con interferón con hepatitis C crónica. Los ensayos compararon la eficacia de IntronA utilizado solo o en combinación con ribavirina. La eficacia se definió como respuesta virológica mantenida, 6 meses después del final del tratamiento. Los pacientes elegibles para estos ensayos tenían hepatitis C crónica confirmada por un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) frente al ARN-VHC positivo (> 100 copias/ml), una biopsia hepática coherente con un diagnóstico histológico de hepatitis crónica con ninguna otra causa para la hepatitis crónica y ALT sérica anormal.

IntronA se administró a una dosis de 3 MUI tres veces a la semana como monoterapia o en combinación con ribavirina. La mayoría de los pacientes en estos ensayos clínicos fueron tratados durante un año. Todos los pacientes fueron monitorizados durante un periodo adicional de 6 meses después de finalizar el tratamiento para determinación de la respuesta virológica mantenida. Las tasas de respuesta virológica mantenida para los grupos de tratamiento tratados durante un año con IntronA solo o en combinación con ribavirina (de dos estudios) se muestran en la Tabla 2.

La co-administración de IntronA con ribavirina como mínimo duplicó la eficacia de IntronA para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes no tratados. El genotipo del VHC y la carga vírica inicial son factores pronóstico que se sabe que afectan a las tasas de respuesta. La tasa de respuesta incrementada para la combinación de Intron A + ribavirina, comparada con IntronA solo, se mantiene a través de todos los subgrupos. El beneficio relativo de la terapia de combinación con IntronA + ribavirina es particularmente significativo en el subgrupo de pacientes más difícil de tratar (genotipo 1 y alta carga viral) (Tabla 2).

Las tasas de respuesta en estos ensayos se incrementaron con el cumplimiento. Independientemente del genotipo, los pacientes tratados con IntronA en combinación con ribavirina que recibieron ≥ 80 % de su tratamiento presentaron una mayor respuesta mantenida a los 6 meses después de 1 año de tratamiento, con respecto a aquellos que recibieron < 80 % del tratamiento (56 % frente a 32 % en ensayo C/I98-580).

Tabla 2 Tasas de respuesta virológica mantenida con IntronA + ribavirina (un año de tratamiento) por genotipo y carga viral			
Genotipo del VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Todos los Genotipos	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 millones de copias/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 millones de copias/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MUI tres veces a la semana)

I/R IntronA (3 MUI tres veces a la semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día)

Pacientes con recidiva: Un total de 345 pacientes con recidiva al interferón alfa fueron tratados en dos ensayos clínicos con IntronA en monoterapia o en combinación con ribavirina. En estos pacientes, la adición de ribavirina a IntronA incrementó en 10 veces la eficacia de IntronA utilizado solo en el tratamiento de la hepatitis C crónica (48,6 % frente a 4,7 %). Este incremento en eficacia incluía pérdida del VHC sérico (< 100 copias/ml por PCR), mejoría en inflamación hepática y normalización de la ALT, y se mantuvo cuando se midió a los 6 meses después de finalizar el tratamiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética de IntronA en voluntarios sanos tras la administración de dosis únicas de 5 millones de UI/m² y 10 millones de UI administradas por vía subcutánea, 5 millones de UI/m² administradas por vía intramuscular y en perfusión intravenosa de 30 minutos. Las concentraciones séricas medias de interferón tras las inyecciones subcutánea e intramuscular fueron comparables. La C_{max} se produjo de tres a 12 horas después de la dosis más baja y de seis a ocho horas después en el caso de la dosis más alta. Las semividas de eliminación de las inyecciones de interferón fueron de aproximadamente dos a tres horas y seis a siete horas, respectivamente. Los niveles séricos se encontraron por debajo del límite de detección a las 16 y 24 horas, respectivamente, de la inyección. Tanto la administración subcutánea como la intramuscular resultaron en unas biodisponibilidades superiores al 100 %.

Tras la administración intravenosa, los niveles séricos de interferón alcanzaron su pico (135 a 273 UI/ml) al término de la perfusión, declinando después de forma ligeramente más rápida que tras las administraciones subcutánea o intramuscular del medicamento y haciéndose no detectables a las cuatro horas de la perfusión. La semivida de eliminación fue de aproximadamente dos horas.

En las tres vías de administración, los niveles urinarios de interferón se encontraron por debajo del límite de detección.

En ensayos clínicos monitorizados por Schering-Plough, en muestras séricas de pacientes tratados con IntronA se han llevado a cabo estudios de determinación de factores neutralizantes del interferón. Los factores neutralizantes del interferón son anticuerpos que neutralizan la actividad antivírica del interferón. La incidencia clínica de desarrollo de factores neutralizantes en pacientes tumorales tratados

sistémicamente fue del 2,9 %, y del 6,2 % en pacientes con hepatitis crónica. Los títulos detectados fueron bajos en casi todos los casos y, por lo común, no cursaron con pérdida de la respuesta o con cualquier otro fenómeno autoinmune. En los pacientes con hepatitis no se observó aparentemente una pérdida de la respuesta que se asociara a los bajos títulos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aunque se admite generalmente que los interferones son específicos de especie, se han llevado a cabo estudios de toxicidad en animales. Las inyecciones de interferón alfa-2b recombinante humano durante períodos de hasta tres meses no han mostrado evidencia de toxicidad en ratones, ratas y conejos. La dosificación diaria de monos cynomolgus con 20×10^6 UI/kg/día durante 3 meses no causó toxicidad notable. La toxicidad se demostró en monos a los que se les administró 100×10^6 UI/kg/día durante 3 meses.

En estudios sobre el empleo del interferón en primates se han observado trastornos del ciclo menstrual (ver 4.4).

Los resultados de los estudios de reproducción en el animal indican que el interferón alfa-2b recombinante no ha sido teratogénico en la rata o conejo, ni ha afectado de manera adversa la preñez, el desarrollo fetal o la capacidad reproductora de las crías de las ratas tratadas. Interferón alfa-2b ha demostrado tener efectos abortivos en *Macaca mulatta* (mono rhesus) a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m². El aborto se observó en todos los grupos de dosis (7,5 millones, 15 millones y 30 millones de UI/kg) y fue estadísticamente significativo frente al control en los grupos de dosis media y alta (correspondiendo a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m²). Se sabe que dosis altas de otras formas de interferones alfa y beta producen efectos anovulatorios y abortivos relacionados con la dosis en el mono rhesus.

Los estudios de mutagenia con interferón alfa-2b no revelaron acontecimientos adversos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables c.s. Volumen administrable con la pluma = 1,2 ml (para la correcta administración de la dosis con el sistema de la pluma se incluye un exceso de llenado).

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en 6.6.

6.3 Periodo de validez

15 meses

En su uso, se ha demostrado su estabilidad química y física durante 12 días entre 2°C – 8°C. Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto puede conservarse durante un máximo de 12 días entre 2°C – 8°C. En su uso, otros tiempos y otras condiciones de conservación quedarán bajo la responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 2°C – 8°C (en nevera). No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

25 millones de UI/ml: cartucho de 1,5 ml, vidrio flint de tipo I:

- 1 pluma, 6 agujas de inyección y 6 toallitas limpiadoras
- 2 plumas, 12 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras
- 8 plumas, 48 agujas de inyección y 48 toallitas limpiadoras

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

IntronA, solución inyectable, pluma multidosis, debe inyectarse por vía subcutánea tras la colocación de la aguja de inyección y la selección de la dosis prescrita.

Debe sacarse la pluma de la nevera unos 30 minutos antes de la administración, a fin de que la solución inyectable alcance una temperatura ambiente (no más de 25°C).

Cada pluma se ha concebido para un período de uso máximo de dos semanas, transcurridas las cuales debe desecharse. Para cada dosis debe utilizarse una aguja de inyección nueva. Tras cada dosis, debe eliminarse la aguja de inyección de manera segura y volver a introducirse inmediatamente la pluma en la nevera. En caso de retrasos accidentales en cuanto a la devolución de la pluma a la nevera, a lo largo del período de uso de dos semanas se permite un máximo de un total de 48 horas (dos días) de exposición a 25°C.

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, antes de su administración, IntronA, solución inyectable, deberá examinarse visualmente en cuanto a partículas y cambio de color.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/127/034
EU/1/99/127/035
EU/1/99/127/036

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

9 de marzo de 2000

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

IntronA 60 millones de UI solución inyectable, pluma multidosis

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cartucho de IntronA solución inyectable, pluma multidosis contiene 50 millones de UI/ml (6 dosis de 10 millones de UI para una dosis administrable total de 60 millones de UI) de interferón alfa-2b recombinante.

Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

La solución es clara e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hepatitis B Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis B crónica asociada con evidencia de replicación viral de la hepatitis B (presencia de ADN-VHB y HBeAg), ALT elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C Crónica: Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica probada histológicamente que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean ARN-VHC o anti-VHC séricos positivos.

El mejor modo de usar IntronA en esta indicación es en combinación con ribavirina.

Tricoleucemia: Tratamiento de pacientes con tricoleucemia.

Leucemia Mieloide Crónica:

Monoterapia: Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica cromosoma Filadelfia o translocación bcr/abl positiva.

La experiencia clínica indica que se puede conseguir una respuesta hematológica y citogenética mayor/menor en la mayoría de los pacientes tratados. Una respuesta citogenética mayor se define por < 34 % de células leucémicas Ph⁺ en la médula ósea, mientras que una respuesta menor es ≥ 34 %, pero < 90 % de células Ph⁺ en la médula.

Tratamiento de combinación: La combinación de interferón alfa-2b y citarabina (Ara-C) administrada durante los primeros 12 meses del tratamiento ha demostrado un incremento significativo en la tasa de las respuestas citogenéticas mayores y prolongar significativamente la supervivencia global a los tres años en comparación a la monoterapia de interferón alfa-2b.

Mieloma Múltiple: Como tratamiento de mantenimiento en pacientes que han alcanzado una remisión objetiva (reducción de más del 50 % de la proteína monoclonal) después de la quimioterapia de inducción inicial.

La experiencia clínica actual indica que el tratamiento de mantenimiento con interferón alfa-2b prolonga la fase plateau; sin embargo, no se han demostrado concluyentemente los efectos sobre la supervivencia global.

Linfoma Folicular: Tratamiento del linfoma folicular de alta carga tumoral concomitantemente con la poliquimioterapia de inducción apropiada, como los regímenes de tipo CHOP. La alta carga tumoral se define por tener al menos una de las siguientes características: masa tumoral voluminosa (> 7 cm), afectación de tres o más ganglios linfáticos (cada uno > 3 cm), síntomas sistémicos (pérdida de peso > 10 %, fiebre > 38°C durante más de 8 días, o sudores nocturnos), esplenomegalia más allá del ombligo, obstrucción de órganos principales o síndrome de compresión, compromiso orbital o epidural, efusión grave o leucemia.

Tumor Carcinoide: Tratamiento de tumores carcinoideos con afectación linfática o metástasis hepática y con “síndrome carcinoide”.

Melanoma Maligno: Como tratamiento adyuvante en pacientes que están libres de la enfermedad después de la cirugía pero que tienen alto riesgo de recidiva sistémica, por ejemplo, pacientes con afectación de los ganglios linfáticos primaria o recurrente (clínica o patológica).

4.2 Posología y forma de administración

Las presentaciones multidosis deberán emplearse en un único paciente.

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la enfermedad.

Si, durante el curso del tratamiento con IntronA en cualquiera de sus indicaciones, se desarrollaran reacciones adversas, modificar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento hasta que aquéllas desaparezcan. Si, tras el adecuado ajuste de dosis, se produjera una intolerancia persistente o recurrente, o la enfermedad progresara, suspender el tratamiento con IntronA. A criterio del médico, el paciente podrá auto-administrarse la dosis en los regímenes con dosis de mantenimiento administradas por vía subcutánea.

Hepatitis B Crónica: La dosis recomendada está en el intervalo de 5 a 10 millones de UI administrados subcutáneamente tres veces a la semana (días alternos) durante un período de 4 a 6 meses.

La dosis administrada se deberá reducir un 50 % en el caso de ocurrir trastornos hematológicos (leucocitos < 1.500/mm³, granulocitos < 1.000/mm³, trombocitos < 100.000/mm³). El tratamiento deberá interrumpirse en el caso de leucopenia severa (< 1.200/mm³), neutropenia severa (< 750/mm³) o trombocitopenia severa (< 70.000/mm³).

En todos los pacientes, si no se observa mejoría en el ADN-VHB sérico después de 3 a 4 meses de tratamiento (a la dosis tolerada máxima), suspender el tratamiento con IntronA.

Hepatitis C Crónica: IntronA se administra por vía subcutánea a la dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (días alternos), se administre como monoterapia o en combinación con ribavirina (véanse en la Ficha Técnica de la ribavirina la dosis de las cápsulas de ribavirina y las normas de modificación de la dosis para el tratamiento de combinación).

Pacientes con recidiva:

IntronA se administra en combinación con ribavirina.

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 6 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA en combinación con ribavirina durante 6 meses.

Pacientes no tratados:

La eficacia de IntronA se aumenta cuando se administra en combinación con ribavirina. IntronA se deberá administrar solo únicamente en caso de intolerancia o contraindicación a ribavirina.

IntronA en combinación con ribavirina:

Basándose en los resultados de los ensayos clínicos, en que los datos disponibles son de 12 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA en combinación con ribavirina durante al menos 6 meses.

El tratamiento deberá continuarse durante otro período de 6 meses (por ejemplo, un total de 12 meses) en pacientes que presentan ARN-VHC negativo a los 6 meses y con genotipo viral 1 (como se determinó en una muestra pretratamiento) y alta carga viral pretratamiento.

Otros factores de pronóstico negativo (edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente) deberán tenerse en cuenta en orden a extender el tratamiento a 12 meses.

Durante los ensayos clínicos, los pacientes que no mostraban una respuesta virológica tras 6 meses de tratamiento (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección) no llegaron a tener unas respuestas virológicas mantenidas (ARN-VHC por debajo del límite inferior de detección seis meses después de la retirada del tratamiento).

IntronA solo:

Todavía no está completamente establecida la duración óptima del tratamiento con IntronA solo, pero se aconseja un tratamiento de entre 12 y 18 meses.

Se recomienda que los pacientes sean tratados con IntronA solo durante por lo menos 3 a 4 meses, llegado a este punto deberá determinarse el estado ARN-VHC. El tratamiento deberá continuarse en pacientes que manifiesten ARN-VHC negativo.

Tricoleucemia: La dosis recomendada es de 2 millones de UI/m² administrada por vía subcutánea tres veces por semana (días alternos), tanto en pacientes esplenectomizados como no esplenectomizados. En la mayoría de los pacientes con Tricoleucemia, la normalización de una o más de las variables hematológicas comienza en el plazo de uno a dos meses de tratamiento con IntronA. La mejoría de las tres variables hematológicas (recuento de granulocitos, recuento de plaquetas y cifra de hemoglobina) puede requerir seis o más meses. Este régimen debe mantenerse, salvo que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste una intolerancia severa.

Leucemia Mieloide Crónica: La dosis recomendada de IntronA es de 4 a 5 millones de UI/m² administrada una vez al día por vía subcutánea. Algunos pacientes han demostrado beneficiarse de IntronA 5 millones de UI/m² administrado una vez al día por vía subcutánea en asociación con 20 mg/m² de citarabina (Ara-C) administrados por vía subcutánea una vez al día durante 10 días por mes (hasta una dosis diaria máxima de 40 mg). Cuando el recuento de leucocitos esté controlado, administrar la dosis máxima tolerada de IntronA (de 4 a 10 millones de UI/m² al día) para mantener la remisión hematológica.

El tratamiento con IntronA deberá suspenderse si después de 8 a 12 semanas de tratamiento no se ha obtenido al menos una remisión hematológica parcial o una citorreducción clínicamente significativa.

Mieloma Múltiple: Tratamiento de mantenimiento: En los pacientes que tras la quimioterapia de inducción inicial se encuentran en la fase plateau (reducción de más del 50 % de la proteína monoclonal), puede administrarse interferón alfa-2b en monoterapia, por vía subcutánea, a la dosis de 3 millones de UI/m² tres veces por semana (días alternos).

Linfoma Folicular: Adicionalmente a la quimioterapia, puede administrarse interferón alfa-2b por vía subcutánea, a la dosis de 5 millones de UI tres veces por semana (días alternos) durante 18 meses. Se recomiendan los regímenes de tipo CHOP, pero sólo se tiene experiencia clínica con CHVP (combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido y prednisolona).

Tumor Carcinoide: La dosis habitual es de 5 millones de UI (3 a 9 millones de UI) administrada por vía subcutánea tres veces por semana (días alternos). Los pacientes con enfermedad avanzada pueden precisar una dosis diaria de 5 millones de UI. El tratamiento se suspenderá temporalmente durante la cirugía y tras ella. El tratamiento podrá proseguirse mientras dure la respuesta del paciente al tratamiento con interferón alfa-2b.

Melanoma Maligno: Como tratamiento de inducción, interferón alfa-2b se administra por vía intravenosa a la dosis de 20 millones de UI/m² una vez al día cinco días por semana durante cuatro semanas; la dosis calculada de interferón alfa-2b se añade a una solución de cloruro sódico al 0,9 % y se administra en perfusión de 20 minutos (ver 6.6). Como tratamiento de mantenimiento, la dosis recomendada es de 10 millones de UI/m² por vía subcutánea, tres veces por semana (días alternos), durante 48 semanas.

Si, durante el tratamiento con interferón alfa-2b, se desarrollaran reacciones adversas severas, en especial si la cifra de granulocitos desciende a $< 500/\text{mm}^3$ o los valores de ALT/AST se elevan a > 5 veces el límite superior de la normalidad, suspender temporalmente el tratamiento hasta que desaparezca la reacción adversa en cuestión. El tratamiento con interferón alfa-2b se reiniciará al 50 % de la dosis previa. Si la intolerancia persistiera tras el ajuste de la dosis o la cifra de granulocitos disminuyera a $< 250/\text{mm}^3$ o los valores de ALT/AST se elevaran a > 10 veces el límite superior de la normalidad, suspender el tratamiento con interferón alfa-2b.

Aunque se desconoce la dosis óptima (mínima) para un beneficio clínico completo, los pacientes deben ser tratados a la dosis recomendada, con la reducción de dosis por toxicidad como se ha descrito.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Enfermedad cardíaca severa preexistente, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio reciente, alteraciones arrítmicas severas
- Disfunción renal o hepática severas, incluida la debida a metástasis
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC) (ver 4.4)
- Condición psiquiátrica severa preexistente o una historia de alteración psiquiátrica severa
- Hepatitis crónica con cirrosis hepática descompensada
- Hepatitis crónica en pacientes que están siendo tratados, o lo han sido recientemente, con inmunosupresores, excluyendo el tratamiento previo con corticosteroides
- Hepatitis autoinmune; o historia de enfermedad autoinmune; pacientes que han recibido un trasplante y que se encuentran inmunosuprimidos
- Enfermedad tiroidea preexistente, salvo que pueda controlarse con tratamiento convencional

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si el interferón alfa-2b se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véase también el etiquetado de la ribavirina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para todos los pacientes:

Durante el tratamiento con IntronA se han observado en raras ocasiones reacciones agudas de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia) al interferón alfa-2b. En caso de que se produjera una reacción de este tipo, suspender el medicamento e instituir el tratamiento médico adecuado. Los rashes pasajeros no precisan la interrupción del tratamiento.

Las experiencias adversas de grado moderado a severo pueden precisar la modificación del régimen de dosis administrado al paciente o, en algunos casos, la terminación del tratamiento con IntronA. Todo paciente que durante el tratamiento con IntronA desarrolle una anomalía de las pruebas de función

hepática deberá ser controlado estrechamente, con suspensión del tratamiento si progresaran los signos y síntomas.

Durante el tratamiento con IntronA, o hasta transcurridos dos días de él, puede presentarse hipotensión, que puede precisar la institución de tratamiento de soporte.

Dado que en algunos pacientes se ha observado el desarrollo de hipotensión por depleción de fluidos, en los pacientes tratados con IntronA deberá mantenerse una hidratación adecuada. Puede precisarse fluidoterapia.

Aunque, en caso de fiebre, ésta puede asociarse con el síndrome pseudogripal que se ha comunicado con frecuencia durante el tratamiento con interferón, si ésta fuera persistente deberán descartarse otras causas.

Para el alivio de los síntomas de fiebre y cefalea que pueden aparecer durante el tratamiento con IntronA se ha utilizado con éxito el paracetamol. La dosis recomendada de paracetamol es de 500 mg a 1 g, 30 minutos antes de la administración de IntronA. La dosis máxima de paracetamol a administrar es de 1 g cuatro veces al día.

IntronA debe emplearse con precaución en pacientes con procesos médicos debilitantes, tales como historia de enfermedad pulmonar (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o diabetes mellitus con tendencia a la cetoacidosis. También deberá tenerse precaución en los pacientes con trastornos de la coagulación (por ejemplo, tromboflebitis, embolia pulmonar) o mielosupresión severa.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con IntronA, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han comunicado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver 4.5). Todo paciente que desarrolle fiebre, tos, disnea u otros síntomas respiratorios deberá ser sometido a estudio radiológico de tórax. Si la placa de tórax muestra infiltrados pulmonares o existe evidencia de afectación de la función pulmonar, el paciente debe ser estrechamente controlado y, si se precisa, suspender el tratamiento con el interferón alfa. Aunque este cuadro se ha comunicado con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón alfa, también se ha comunicado en pacientes con enfermedades oncológicas tratadas con interferón alfa. La pronta suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides han mostrado conllevar la resolución de los acontecimientos adversos pulmonares.

Los acontecimientos adversos oculares (ver 4.8) aunque parecen ocurrir tras el empleo del medicamento durante varios meses, también se han comunicado tras períodos más breves de tratamiento. Se recomienda que todo paciente que, durante el tratamiento con IntronA, aqueje alteraciones de la agudeza visual o de los campos visuales o que comunique cualquier otro síntoma oftalmológico, sea sometido a exploración oftalmológica. En los pacientes con diabetes mellitus o con hipertensión, antes del tratamiento con interferón se recomienda la práctica de una exploración oftalmológica basal para diferenciar los eventos retinianos de los cuadros hallados en las retinopatías diabética o hipertensiva.

Se han observado en algunos pacientes durante el tratamiento con IntronA efectos severos sobre el SNC, en especial depresión, ideación suicida e intento de suicidio. Se han observado con alfa interferones otros efectos sobre el SNC que incluyen comportamiento agresivo, confusión y alteraciones del estado mental. Si los pacientes presentan problemas psiquiátricos o del SNC, incluyendo depresión clínica, se recomienda que el paciente sea monitorizado cuidadosamente debido a la gravedad potencial de estas reacciones adversas. Si los síntomas de efectos severos sobre el SNC persisten o empeoran, suspender el tratamiento con IntronA.

En algunos pacientes, por lo común de edad avanzada y tratados con dosis más elevadas, se ha evidenciado torpeza mental de grado más importante y coma. Aunque estos efectos adversos son

generalmente reversibles, en algunos pacientes su resolución completa ha requerido hasta tres semanas. En muy raras ocasiones, con dosis elevadas de IntronA se han registrado convulsiones.

Los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales que requieran tratamiento con IntronA deberán ser observados cuidadosamente. En los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes y/o con enfermedad tumoral en estadio avanzado se recomienda la obtención de electrocardiogramas antes de y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente al tratamiento convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento con IntronA.

Se han observado hipertrigliceridemia y empeoramiento de la hipertrigliceridemia, algunas veces grave. Se recomienda, por tanto, controlar los niveles de lípidos.

Debido a la comunicación de casos de exacerbación de psoriasis preexistente y sarcoidosis debidos a interferón alfa, el uso de IntronA en pacientes con estas patologías sólo se recomienda si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Datos preliminares pueden indicar que el tratamiento con interferón alfa está asociado con un aumento de la tasa de rechazo del injerto (trasplantes de hígado y riñón).

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos durante el tratamiento con interferones alfa. Las manifestaciones clínicas de enfermedad autoinmune durante el tratamiento con interferón pueden tener lugar más frecuentemente en pacientes predispuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes.

Suspender el tratamiento con IntronA en pacientes con hepatitis crónica que desarrollen prolongación de los marcadores de coagulación, lo cual puede indicar descompensación hepática.

Hepatitis C Crónica:

Tratamiento de combinación con ribavirina: Véase también el etiquetado de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

Monoterapia: De manera infrecuente, pacientes tratados con IntronA por una hepatitis C crónica han desarrollado trastornos tiroideos, tanto del tipo de hipotiroidismo como de hipertiroidismo. En los ensayos clínicos donde se utilizó IntronA como terapia, el 2,8 % de los pacientes desarrolló trastornos tiroideos. Los mencionados trastornos se controlaron mediante tratamiento convencional de la disfunción tiroidea en cuestión. Se desconoce cuál es el mecanismo por el que IntronA puede alterar el estado del tiroides. Antes del comienzo del tratamiento con IntronA por una hepatitis C crónica, evaluar los niveles séricos de la hormona tiroestimulante (TSH). Toda anomalía tiroidea detectada en ese momento deberá ser tratada mediante tratamiento convencional. Puede iniciarse la administración de IntronA si, con el tratamiento oportuno, los niveles de TSH se mantienen dentro del rango normal. Determinar los niveles de TSH si, durante el curso del tratamiento con IntronA, un paciente desarrollara síntomas compatibles con una posible disfunción tiroidea. En caso de disfunción tiroidea, podrá continuarse el tratamiento con IntronA si los niveles de TSH pueden mantenerse dentro del rango normal con el tratamiento oportuno. La suspensión del tratamiento con IntronA no ha revertido la disfunción tiroidea surgida durante el tratamiento.

Quimioterapia concomitante: La administración de IntronA en combinación con otros agentes quimioterápicos (por ejemplo, Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido) puede resultar en un aumento del riesgo de toxicidad (en cuanto a severidad y duración), que puede ser amenazante para la vida o de desenlace fatal como consecuencia de los medicamentos administrados concomitantemente. Los eventos adversos potencialmente amenazantes para la vida o de desenlace fatal comunicados con mayor frecuencia son mucositis, diarrea, neutropenia, afectación renal y trastornos electrolíticos. Debido al riesgo de aumento de la toxicidad, es preciso el ajuste cuidadoso de las dosis de IntronA y de los agentes quimioterápicos administrados concomitantemente (ver 4.5).

Determinaciones de Laboratorio: Antes de, y periódicamente durante el tratamiento sistémico con IntronA, deberá llevarse a cabo en todos los pacientes la práctica de exámenes hematológicos y de

bioquímica sanguínea estándar (recuento hemático completo con diferencial, recuento de plaquetas, electrolitos, enzimas hepáticas, proteínas séricas, bilirrubina y creatinina séricas).

Durante el tratamiento de la hepatitis B o C el ritmo recomendado de exámenes es en las semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16 y posteriormente, cada dos meses durante el tratamiento. Si, durante el tratamiento con IntronA, la ALT se eleva 2 o más veces sobre su valor basal, podrá proseguirse la administración de IntronA siempre que no se observen signos y síntomas de insuficiencia hepática. Durante la elevación de la ALT, deberán controlarse a intervalos de dos semanas las pruebas de función hepática: ALT, tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubina.

En los pacientes tratados por un melanoma maligno, deberá controlarse la función hepática y la cifra de leucocitos con diferencial de manera semanal durante la fase de inducción del tratamiento y mensualmente durante la fase de mantenimiento del tratamiento.

Efecto sobre la fertilidad: El interferón puede afectar la fertilidad (ver 4.6 y 5.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los fármacos narcóticos, hipnóticos o sedantes deberán administrarse con precaución en su empleo concomitante con IntronA.

No se han evaluado de manera plena las posibles interacciones entre IntronA y otros medicamentos. Deberá tenerse precaución en la administración de IntronA en combinación con otros agentes potencialmente mielosupresores.

Los interferones pueden afectar los procesos metabólicos oxidativos. Esto deberá tenerse en cuenta durante el tratamiento concomitante con medicamentos que se metabolizan por esta vía, como los derivados de la xantina, teofilina o aminofilina. Durante el tratamiento concomitante con xantinas deberán monitorizarse los niveles séricos de teofilina y ajustarse su dosis si fuera preciso.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluidos los pacientes tratados con IntronA, se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han comunicado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver 4.4).

La administración de IntronA en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido) puede conducir a incrementar el riesgo de toxicidad (severidad y duración) (ver 4.4).

(Véase también el etiquetado de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica).

4.6 Embarazo y lactancia

Tratamiento de combinación con ribavirina: Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véase también el etiquetado de la ribavirina.

En mujeres tratadas con interferón leucocitario humano se ha comunicado la disminución de las concentraciones séricas de estradiol y progesterona. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. IntronA deberá emplearse con precaución en el hombre fértil.

No hay datos clínicos disponibles en embarazadas expuestas con interferón alfa-2b. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver 5.3). Se desconoce la importancia de estos datos para los humanos. IntronA solamente se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si los componentes de este medicamento se eliminan por la leche humana. Dada la posibilidad de reacciones adversas de IntronA en los lactantes, deberá decidirse si suspender la lactancia materna o suspender el medicamento, tras consideración de la importancia del tratamiento para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que pueden mostrar fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento con IntronA y por lo tanto se recomienda que eviten la conducción o el uso de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, véanse en el etiquetado de la ribavirina las reacciones adversas asociadas a ribavirina.

En ensayos clínicos realizados en un amplio intervalo de indicaciones y con un gran intervalo de dosis, (desde 6 MUI/m²/semana en tricoleucemia hasta 100 MUI/m²/semana en melanoma) las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia fueron fiebre, fatiga, cefalea y mialgias. La fiebre y la fatiga desaparecieron a menudo dentro de las 72 horas de la interrupción o suspensión del tratamiento.

El perfil de seguridad que se muestra se determinó a partir de 4 ensayos clínicos en hepatitis C en los que se trataron a los pacientes con IntronA solo o en combinación con ribavirina durante un año. Todos los pacientes de estos ensayos recibieron 3 MUI de IntronA tres veces a la semana. En la Tabla 1 se presenta el porcentaje de pacientes $\geq 10\%$ que comunicaron reacciones adversas (relacionadas con el tratamiento) como intervalo para representar las incidencias comunicadas en grupos de tratamiento individuales de estos ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente tratados durante un año. La gravedad fue generalmente de leve a moderada.

Tabla 1: Reacciones adversas comunicadas en ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente tratados durante un año ($\geq 10\%$ de pacientes)		
	IntronA (n = 806)	IntronA + ribavirina (n = 1.010)
Trastornos en el punto de inyección		
Inflamación en el punto de inyección	9-16 %	6-17 %
Reacción en el punto de inyección	5-8 %	3-36 %
Organismo en general		
Cefalea	51-64 %	48-64 %
Fatiga	42-70 %	43-68 %
Escalofríos	15-39 %	19-41 %
Fiebre	29-39 %	29-41 %
Síntomas pseudogripales	19-37 %	18-29 %
Astenia	9-30 %	9-30 %
Pérdida de peso	6-11 %	9-19 %
Aparato gastrointestinal		
Náuseas	18-31 %	25-44 %
Anorexia	14-19 %	19-26 %
Diarrea	12-22 %	13-18 %
Dolor abdominal	9-17 %	9-14 %
Vómitos	3-10 %	6-10 %
Aparato músculo-esquelético		
Mialgias	41-61 %	30-62 %
Artralgias	25-31 %	21-29 %
Dolor músculo-esquelético	15-20 %	11-20 %
Psiquiátricos		
Depresión	16-36 %	25-34 %
Irritabilidad	13-27 %	18-34 %
Insomnio	21-28 %	33-41 %
Ansiedad	8-12 %	8-16 %
Disminución de la concentración	8-14 %	9-21 %
Labilidad emocional	5-8 %	5-11 %
Piel y faneras		
Alopecia	22-31 %	26-32 %
Prurito	6-9 %	18-27 %
Sequedad cutánea	5-8 %	10-21 %
Rash	5-7 %	15-24 %
Aparato respiratorio		
Faringitis	3-7 %	7-13 %
Tos	3-7 %	8-11 %
Disnea	2-9 %	10-22 %
Otros		
Mareo	8-18 %	10-22 %
Infección vírica	0-7 %	3-10 %

Las reacciones adversas comunicadas entre un 5 y 10 % en el grupo de tratamiento que recibía IntronA y ribavirina fueron sequedad de boca, aumento de la sudoración, dolor de pecho, malestar general, dispepsia, estomatitis, agitación, nerviosismo, visión borrosa y leucopenia.

Las reacciones adversas comunicadas entre un 2 y 5 % en el grupo de tratamiento que recibía IntronA y ribavirina fueron dolor en el punto de inyección, enrojecimiento facial, alteración de la glándula

lagrimal, eritema, dolor en el cuadrante superior derecho, hipertensión, confusión, hipoestesia, disminución de la libido, parestesia, vértigo, hipertiroidismo, hipotiroidismo, estreñimiento, glositis, heces blandas, tinnitus, palpitación, taquicardia, hepatomegalia, hiperuricemia, trombocitopenia, somnolencia, amenorrea, menorragia, alteración menstrual, herpes simple, tos no productiva, epistaxis, congestión nasal, alteración respiratoria, rinitis, sinusitis, rash eritematoso, rash maculopapular, alteraciones en el gusto, migraña, conjuntivitis, dolor ocular y visión anormal.

Las reacciones adversas observadas en hepatitis C son las mismas que aquellas comunicadas cuando IntronA se administra en otras indicaciones, con un aumento en la incidencia que se puede prever, relacionado con la dosis. Por ejemplo, en un ensayo de tratamiento con IntronA adyuvante a dosis alta en pacientes con melanoma, las incidencias de fatiga, fiebre, mialgia, neutropenia/anemia, anorexia, náuseas y vómitos, diarrea, escalofríos, síntomas pseudogripales, depresión, alopecia, alteración del gusto y mareo fueron mayores que en los ensayos en hepatitis C. La severidad también se incrementó con tratamiento de dosis alta (Grados 3 y 4 de la OMS, en el 66 % y 14 % de los pacientes, respectivamente) en comparación con la gravedad de leve a moderada generalmente asociada con dosis bajas. Las reacciones adversas fueron generalmente manejadas mediante un ajuste de dosis.

Los acontecimientos adversos adicionales se observaron escasamente o muy escasamente durante ensayos clínicos en otras indicaciones o después de la comercialización del interferón alfa-2b. Estos incluyen: **Organismo en general:** edema facial; **Cardiovascular:** hipotensión; **Sistema nervioso central y periférico:** alteraciones de la consciencia, neuropatía, polineuropatía, crisis epiléptica; **Auditivos y laberínticos:** trastorno auditivo; **Transtornos endocrinos:** diabetes, diabetes agravada; **Gastrointestinal:** pancreatitis, aumento del apetito, sangrado gingival; **Sistema hepático y biliar:** hepatotoxicidad, incluyendo fatalidad; **Trastornos metabólicos y nutricionales:** hiperglicemia, hipertrigliceridemia; **Musculosquelético:** rabdomiólisis, algunas veces grave, calambres en las piernas, dolor de espalda; **Psiquiátrico:** comportamiento agresivo, ideación suicida, intentos de suicidio, suicidio, psicosis, incluyendo alucinaciones; **Sistema respiratorio:** infiltrados pulmonares, neumonitis, neumonía; **Sistema urinario:** síndrome nefrótico, insuficiencia renal, fallo renal; **Vascular (alteraciones extracardíacas):** isquemia periférica.

Muy escasamente IntronA utilizado solo o en combinación con ribavirina se puede asociar con anemia aplásica.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis o exacerbación de la sarcoidosis.

Los acontecimientos adversos cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver 4.4). En raras ocasiones, se ha comunicado el desarrollo de una miocardiopatía pasajera reversible en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca. Muy escasamente también se ha comunicado isquemia cardíaca e infarto de miocardio.

En pacientes tratados con interferón alfa, incluido IntronA se han observado raramente hemorragias retinianas, manchas algodonosas y obstrucción de una arteria o vena retinianas (ver 4.4).

Las anomalías clínicamente significativas de las determinaciones de laboratorio, aparecidas por lo común con dosis superiores a los 10 millones de UI al día, incluyen reducción de las cifras de granulocitos y leucocitos; disminución de los valores de hemoglobina y de la cifra de plaquetas; elevaciones de fosfatasa alcalina, LDH, creatinina y nitrógeno uréico séricos. Se han observado elevaciones anómalas de los niveles séricos de ALT/AST (SGPT/SGOT) en algunos pacientes sin hepatitis, y también en algunos otros con hepatitis B crónica coincidiendo con el aclaramiento de la DNAp vírica.

4.9 Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis que hayan derivado en manifestaciones clínicas agudas. Sin embargo, si se produjera, está indicado, como con cualquier otro producto farmacológicamente activo, el tratamiento sintomático, con control frecuente de los signos vitales y estrecha observación del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, citoquinas e inmunomoduladores, interferones, interferón alfa-2b, código ATC: L03A B05

IntronA es una formulación estéril y estable de interferón alfa-2b altamente purificado producido mediante técnicas de DNA recombinante. El interferón alfa-2b recombinante es una proteína hidrosoluble con un peso molecular de aproximadamente 19.300 daltons. Se obtiene a partir de una clona de *E. coli* que contiene un plásmido hibridado mediante ingeniería genética incluyendo un gen de interferón alfa-2b de leucocitos humanos.

La actividad de IntronA se expresa en términos de UI, 1 mg de proteína de interferón alfa-2b recombinante equivale a $2,6 \times 10^8$ UI. Las Unidades Internacionales se determinan por comparación de la actividad del interferón alfa-2b recombinante con la actividad de la preparación de referencia internacional de interferón leucocitario humano establecida por la Organización Mundial de la Salud.

Los interferones son una familia de pequeñas moléculas proteicas con unos pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. Son producidos y segregados por las células en respuesta a infecciones víricas o a diferentes inductores de origen sintético y biológico. Se han identificado tres clases principales de interferones: alfa, beta y gamma. Estas tres clases principales no son dentro de sí homogéneas, sino que pueden contener diversas especies moleculares de interferón. Se han identificado más de 14 interferones alfa humanos genéticamente distintos. IntronA se ha clasificado como interferón alfa-2b recombinante.

Los interferones ejercen sus actividades celulares mediante su unión a receptores de membrana específicos en la superficie celular. Los receptores de los interferones humanos, aislados a partir de células linfoblastoides humanas (células de Daudi), muestran ser proteínas altamente asimétricas. Presentan selectividad por los interferones humanos pero no por los murinos, lo que sugiere una especificidad de especie. Los estudios con otros interferones han demostrado dicha especificidad de especie. Sin embargo, ciertas especies del mono, por ejemplo, el mono rhesus, son susceptibles a la estimulación farmacodinámica por la exposición a los interferones tipo 1 humanos.

Los resultados de diversos estudios sugieren que, una vez que se ha unido a la membrana celular, el interferón inicia una compleja secuencia de eventos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se considera que este proceso es responsable, al menos en parte, de las distintas respuestas celulares al interferón, incluida la inhibición de la replicación vírica en las células infectadas por virus, la supresión de la proliferación celular y el desarrollo de actividades inmunomoduladoras tales como la estimulación de la actividad fagocitaria de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos frente a las células diana. Algunas de, o todas, estas actividades pueden contribuir a los efectos terapéuticos del interferón.

El interferón alfa-2b recombinante ha mostrado efectos antiproliferativos en estudios que han empleado sistemas de cultivo de células animales y humanas, así como en heteroinjertos de tumores humanos en el animal. Se ha demostrado una importante actividad inmunomoduladora *in vitro*.

El interferón alfa-2b recombinante también inhibe la replicación vírica *in vitro* e *in vivo*. Aunque se desconoce cuál es el mecanismo exacto de la acción antivírica del interferón alfa-2b recombinante, parece que el producto altera el metabolismo de la célula huésped. Esta acción inhibe la replicación vírica o, si ésta tiene lugar, la progenie de viriones es incapaz de abandonar la célula.

Hepatitis B crónica:

La experiencia clínica actual en pacientes que permanecen en tratamiento con interferón alfa-2b durante 4 a 6 meses, indica que el tratamiento puede producir aclaramiento del ADN-VHB sérico. Se ha observado una mejoría en la histología hepática. En pacientes adultos con pérdida del HBeAg y ADN-VHB, se ha observado una reducción significativa en morbilidad y mortalidad.

Se ha administrado interferón alfa-2b a niños con hepatitis B crónica activa (6 MUI/m² tres veces a la semana durante 6 meses). Debido a un defecto metodológico, la eficacia no pudo demostrarse. Además, los niños tratados con interferón alfa-2b experimentaron una tasa de crecimiento reducida y se observaron algunos casos de depresión.

Hepatitis C crónica:

Se ha estudiado IntronA solo o en combinación con ribavirina en 4 ensayos clínicos de Fase III aleatorizados en 2.552 pacientes no tratados con interferón con hepatitis C crónica. Los ensayos compararon la eficacia de IntronA utilizado solo o en combinación con ribavirina. La eficacia se definió como respuesta virológica mantenida, 6 meses después del final del tratamiento. Los pacientes elegibles para estos ensayos tenían hepatitis C crónica confirmada por un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) frente al ARN-VHC positivo (> 100 copias/ml), una biopsia hepática coherente con un diagnóstico histológico de hepatitis crónica con ninguna otra causa para la hepatitis crónica y ALT sérica anormal.

IntronA se administró a una dosis de 3 MUI tres veces a la semana como monoterapia o en combinación con ribavirina. La mayoría de los pacientes en estos ensayos clínicos fueron tratados durante un año. Todos los pacientes fueron monitorizados durante un periodo adicional de 6 meses después de finalizar el tratamiento para determinación de la respuesta virológica mantenida. Las tasas de respuesta virológica mantenida para los grupos de tratamiento tratados durante un año con IntronA solo o en combinación con ribavirina (de dos estudios) se muestran en la Tabla 2.

La co-administración de IntronA con ribavirina como mínimo duplicó la eficacia de IntronA para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes no tratados. El genotipo del VHC y la carga vírica inicial son factores pronóstico que se sabe que afectan a las tasas de respuesta. La tasa de respuesta incrementada para la combinación de Intron A + ribavirina, comparada con IntronA solo, se mantiene a través de todos los subgrupos. El beneficio relativo de la terapia de combinación con IntronA + ribavirina es particularmente significativo en el subgrupo de pacientes más difícil de tratar (genotipo 1 y alta carga viral) (Tabla 2).

Las tasas de respuesta en estos ensayos se incrementaron con el cumplimiento. Independientemente del genotipo, los pacientes tratados con IntronA en combinación con ribavirina que recibieron ≥ 80 % de su tratamiento presentaron una mayor respuesta mantenida a los 6 meses después de 1 año de tratamiento, con respecto a aquellos que recibieron < 80 % del tratamiento (56 % frente a 32 % en ensayo C/I98-580).

Tabla 2 Tasas de respuesta virológica mantenida con IntronA + ribavirina (un año de tratamiento) por genotipo y carga viral			
Genotipo del VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Todos los Genotipos	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 millones de copias/ml	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 millones de copias/ml	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MUI tres veces a la semana)

I/R IntronA (3 MUI tres veces a la semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día)

Pacientes con recidiva: Un total de 345 pacientes con recidiva al interferón alfa fueron tratados en dos ensayos clínicos con IntronA en monoterapia o en combinación con ribavirina. En estos pacientes, la adición de ribavirina a IntronA incrementó en 10 veces la eficacia de IntronA utilizado solo en el tratamiento de la hepatitis C crónica (48,6 % frente a 4,7 %). Este incremento en eficacia incluía pérdida del VHC sérico (< 100 copias/ml por PCR), mejoría en inflamación hepática y normalización de la ALT, y se mantuvo cuando se midió a los 6 meses después de finalizar el tratamiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética de IntronA en voluntarios sanos tras la administración de dosis únicas de 5 millones de UI/m² y 10 millones de UI administradas por vía subcutánea, 5 millones de UI/m² administradas por vía intramuscular y en perfusión intravenosa de 30 minutos. Las concentraciones séricas medias de interferón tras las inyecciones subcutánea e intramuscular fueron comparables. La C_{max} se produjo de tres a 12 horas después de la dosis más baja y de seis a ocho horas después en el caso de la dosis más alta. Las semividas de eliminación de las inyecciones de interferón fueron de aproximadamente dos a tres horas y seis a siete horas, respectivamente. Los niveles séricos se encontraron por debajo del límite de detección a las 16 y 24 horas, respectivamente, de la inyección. Tanto la administración subcutánea como la intramuscular resultaron en unas biodisponibilidades superiores al 100 %.

Tras la administración intravenosa, los niveles séricos de interferón alcanzaron su pico (135 a 273 UI/ml) al término de la perfusión, declinando después de forma ligeramente más rápida que tras las administraciones subcutánea o intramuscular del medicamento y haciéndose no detectables a las cuatro horas de la perfusión. La semivida de eliminación fue de aproximadamente dos horas.

En las tres vías de administración, los niveles urinarios de interferón se encontraron por debajo del límite de detección.

En ensayos clínicos monitorizados por Schering-Plough, en muestras séricas de pacientes tratados con IntronA se han llevado a cabo estudios de determinación de factores neutralizantes del interferón. Los factores neutralizantes del interferón son anticuerpos que neutralizan la actividad antivírica del interferón. La incidencia clínica de desarrollo de factores neutralizantes en pacientes tumorales tratados

sistémicamente fue del 2,9 %, y del 6,2 % en pacientes con hepatitis crónica. Los títulos detectados fueron bajos en casi todos los casos y, por lo común, no cursaron con pérdida de la respuesta o con cualquier otro fenómeno autoinmune. En los pacientes con hepatitis no se observó aparentemente una pérdida de la respuesta que se asociara a los bajos títulos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Aunque se admite generalmente que los interferones son específicos de especie, se han llevado a cabo estudios de toxicidad en animales. Las inyecciones de interferón alfa-2b recombinante humano durante períodos de hasta tres meses no han mostrado evidencia de toxicidad en ratones, ratas y conejos. La dosificación diaria de monos cynomolgus con 20×10^6 UI/kg/día durante 3 meses no causó toxicidad notable. La toxicidad se demostró en monos a los que se les administró 100×10^6 UI/kg/día durante 3 meses.

En estudios sobre el empleo del interferón en primates se han observado trastornos del ciclo menstrual (ver 4.4).

Los resultados de los estudios de reproducción en el animal indican que el interferón alfa-2b recombinante no ha sido teratogénico en la rata o conejo, ni ha afectado de manera adversa la preñez, el desarrollo fetal o la capacidad reproductora de las crías de las ratas tratadas. Interferón alfa-2b ha demostrado tener efectos abortivos en *Macaca mulatta* (mono rhesus) a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m². El aborto se observó en todos los grupos de dosis (7,5 millones, 15 millones y 30 millones de UI/kg) y fue estadísticamente significativo frente al control en los grupos de dosis media y alta (correspondiendo a 90 y 180 veces la dosis intramuscular o subcutánea recomendada de 2 millones de UI/m²). Se sabe que dosis altas de otras formas de interferones alfa y beta producen efectos anovulatorios y abortivos relacionados con la dosis en el mono rhesus.

Los estudios de mutagenia con interferón alfa-2b no revelaron acontecimientos adversos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables c.s. Volumen administrable con la pluma = 1,2 ml (para la correcta administración de la dosis con el sistema de la pluma se incluye un exceso de llenado).

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en 6.6.

6.3 Periodo de validez

15 meses

En su uso, se ha demostrado su estabilidad química y física durante 12 días entre 2°C – 8°C. Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto puede conservarse durante un máximo de 12 días entre 2°C – 8°C. En su uso, otros tiempos y otras condiciones de conservación quedarán bajo la responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 2°C – 8°C (en nevera). No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

50 millones de UI/ml: cartucho de 1,5 ml, vidrio flint de tipo I:

- 1 pluma, 6 agujas de inyección y 6 toallitas limpiadoras
- 2 plumas, 12 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras
- 8 plumas, 48 agujas de inyección y 48 toallitas limpiadoras

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

IntronA, solución inyectable, pluma multidosis, debe inyectarse por vía subcutánea tras la colocación de la aguja de inyección y la selección de la dosis prescrita.

Debe sacarse la pluma de la nevera unos 30 minutos antes de la administración, a fin de que la solución inyectable alcance una temperatura ambiente (no más de 25°C).

Cada pluma se ha concebido para un período de uso máximo de dos semanas, transcurridas las cuales debe desecharse. Para cada dosis debe utilizarse una aguja de inyección nueva. Tras cada dosis, debe eliminarse la aguja de inyección de manera segura y volver a introducirse inmediatamente la pluma en la nevera. En caso de retrasos accidentales en cuanto a la devolución de la pluma a la nevera, a lo largo del período de uso de dos semanas se permite un máximo de un total de 48 horas (dos días) de exposición a 25°C.

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, antes de su administración, IntronA, solución inyectable, deberá examinarse visualmente en cuanto a partículas y cambio de color.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/127/037
EU/1/99/127/038
EU/1/99/127/039

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

9 de marzo de 2000

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

B. PROSPECTO

PROSPECTO

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.

En este prospecto:

1. Qué es IntronA y para qué se utiliza
2. Antes de usar IntronA
3. Cómo usar IntronA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de IntronA
6. Información adicional

IntronA, 1 millón de UI polvo y disolvente para solución inyectable Interferón alfa-2b

- El principio activo es interferón alfa-2b recombinante, 1 millón de UI/vial.
- Los demás componentes son glicina, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico y solución de albúmina humana.
- Disolvente: agua para preparaciones inyectables 1 ml/ampolla

Titular de la Autorización de Comercialización:

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Bélgica

Fabricante:

SP (Brinny) Company
Innishannon
County Cork
Irlanda

1. QUÉ ES INTRONA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

La forma farmacéutica es:

- polvo y disolvente para solución inyectable

IntronA se presenta en los siguientes formatos:

- 1 vial de polvo para solución inyectable, 1 ampolla de agua para preparaciones inyectables, 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora
- 12 viales de polvo para solución inyectable, 12 ampollas de agua para preparaciones inyectables, 12 jeringas para inyección, 24 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

IntronA (interferón alfa-2b) modifica la respuesta del sistema inmune del organismo para ayudar en la lucha frente a infecciones y enfermedades severas. IntronA se utiliza para el tratamiento de ciertas enfermedades que afectan a sangre, médula ósea, ganglios linfáticos o piel, y que pueden extenderse por el organismo. Se incluyen la tricoleucemia, la leucemia mieloide crónica, el mieloma múltiple, el linfoma folicular, el tumor carcinoide y el melanoma maligno. IntronA también se emplea para el tratamiento de las hepatitis B o C crónicas, que son infecciones virales del hígado.

2. ANTES DE USAR INTRONA

- Informe a su médico si ha padecido en algún momento un ataque cardíaco o un problema de corazón; si ha presentado problemas respiratorios o neumonía, problemas de coagulación de la sangre, enfermedades del hígado, problemas de tiroides, diabetes o una presión arterial alta o baja.
- Informe a su médico si alguna vez ha sido tratado por depresión o cualquier otro trastorno psiquiátrico; confusión; pérdida de consciencia.
- Si está tomando Shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas, comuníquese a su médico.

No use IntronA:

- si es hipersensible (alérgico) al interferón o a cualquiera de los demás componentes de IntronA.
- si Vd. presenta una enfermedad cardíaca severa.
- si Vd. presenta una disfunción renal o hepática.
- si Vd. presenta una enfermedad hepática avanzada descompensada (no controlada).
- si Vd. presenta una hepatitis y ha sido tratado recientemente con medicamentos que deprimen el sistema inmune (excluyendo el tratamiento breve con corticosteroides).
- si Vd. presenta historia de epilepsia (convulsiones), o trastorno severo nervioso o mental.
- si Vd. presenta historia de enfermedad autoinmune, o si ha recibido un trasplante y se encuentra tomando medicinas que deprimen su sistema inmune (su sistema inmune le ayuda a protegerle frente a las infecciones).
- si Vd. presenta una enfermedad tiroidea que no esté bien controlada.

Tenga especial cuidado con IntronA:

- si Vd. está embarazada o piensa quedarse embarazada (véase Embarazo).
- si Vd. tiene una psoriasis, podría empeorar durante el tratamiento con IntronA.
- cuando esté recibiendo IntronA, de manera pasajera puede presentar un aumento del riesgo de contraer infecciones. Acuda a su médico si cree que está contrayendo una infección.
- si Vd. desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria, tales como fiebre, tos o cualquier dificultad respiratoria, comuníquese a su médico.
- si Vd. presenta una hemorragia anormal u observa que se le producen hematomas, acuda a su médico inmediatamente.
- si Vd. desarrolla síntomas de reacción alérgica severa (tales como dificultad para respirar, ruidos torácicos o ronchas cutáneas) mientras esté tomando esta medicación, acuda inmediatamente al médico.

Mientras que esté recibiendo tratamiento con IntronA

Es posible que su médico le recomiende que beba más líquidos de lo habitual para prevenir que se le produzca una bajada de presión arterial.

Embarazo

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. En los estudios en animales gestantes, los interferones a veces han provocado el aborto. Se desconoce el efecto sobre el embarazo humano.

Si se le prescribe IntronA en combinación con ribavirina, es de especial importancia que lea la sección de embarazo del Prospecto de ribavirina.

Lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. No amamante a un lactante si está siendo tratada con IntronA.

Conducción y uso de máquinas:

No conduzca o maneje máquinas si este medicamento le produce somnolencia, cansancio o confusión.

Uso de otros medicamentos:

IntronA puede potenciar los efectos de sustancias que deprimen su sistema nervioso, provocando posiblemente somnolencia. Por tanto, consulte con su médico o farmacéutico acerca del consumo de bebidas alcohólicas o de la toma de medicamentos para dormir, sedantes o analgésicos mayores.

Informe a su médico si está tomando teofilina o aminofilina para el asma, y acerca de cualquier otro medicamento que esté tomando, o que ha tomado recientemente, incluso no recetado, ya que puede que sea preciso el ajuste de la dosis de algunos medicamentos mientras esté recibiendo tratamiento con IntronA.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

3. CÓMO USAR INTRONA

Su médico le ha prescrito IntronA específicamente para usted y su estado actual; no comparta este medicamento con nadie.

Su médico ha determinado la dosis exacta de IntronA a administrarle de acuerdo con sus necesidades individuales. La dosis a administrar dependerá de la enfermedad a tratar.

Si se inyecta IntronA usted mismo, asegúrese de que la dosis que le han prescrito aparece claramente con el envase del medicamento que ha recibido. Lo mejor para las dosis que han de administrarse 3 veces a la semana es efectuarlo en días alternos.

A continuación se presenta la dosis inicial habitual para cada enfermedad; sin embargo, las dosis individuales pueden variar, y el médico puede modificar su dosis basándose en sus necesidades específicas:

Hepatitis B crónica: 5 a 10 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Hepatitis C crónica: 3 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Tricoleucemia: 2 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Leucemia mieloide crónica: 4-5 millones de UI/m² al día inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Mieloma múltiple: 3 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Linfoma folicular: concomitantemente con quimioterapia, 5 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Tumor carcinoide: 5 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Melanoma maligno, tratamiento de inducción: 20 millones de UI/m², por vía intravenosa, administrados una vez al día 5 días por semana durante 4 semanas. Tratamiento de mantenimiento: 10 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Su médico puede prescribirle una dosis diferente de IntronA solo o en combinación con otros medicamentos (por ejemplo, citarabina, ribavirina). Si se le prescribe IntronA en combinación con otro medicamento, para obtener más información por favor vea también el Prospecto del medicamento que

va a usar en combinación. Su médico determinará la pauta y régimen de administración exactos de acuerdo a sus necesidades. Si estima que la acción de IntronA es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Vía subcutánea:

IntronA se administra generalmente por vía subcutánea. Esto significa que IntronA se debe inyectar con una aguja corta en el tejido graso que se encuentra inmediatamente por debajo de la piel. Si se va a administrar este medicamento usted mismo, será instruido acerca de cómo preparar y administrarse la inyección. Con este prospecto se facilitan unas instrucciones detalladas para la administración subcutánea (vea al final del prospecto CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA).

Perfusión intravenosa:

La perfusión deberá prepararse inmediatamente antes de su empleo. El polvo liofilizado de IntronA debe reconstituirse mediante la adición al vial de 1 ml de agua para preparaciones inyectables. A continuación se extrae del (de los) vial(es) la cantidad calculada de interferón correspondiente a la dosis adecuada, se añade a 100 ml de solución de cloruro sódico al 0,9 % y se administra a lo largo de 20 minutos. La concentración final de interferón en la solución de cloruro sódico al 0,9 % no deberá ser menor de 1×10^5 UI/ml.

CON INTRONA NO PUEDE PERFUNDIRSE CONCOMITANTEMENTE NINGÚN OTRO MEDICAMENTO.

Se administra una dosis de IntronA en cada día programado. IntronA se administra de manera diaria (5 ó 7 veces por semana) o tres veces por semana, en días alternos, por ejemplo en lunes, miércoles y viernes. Los interferones pueden provocar un cansancio mayor de lo normal; si se inyecta usted mismo este medicamento, hágalo en el momento de acostarse.

Utilice IntronA exactamente como se lo señale su médico. No supere la dosis recomendada y use IntronA durante el tiempo que se le haya prescrito.

Si Vd. usa más IntronA del que debiera:

Comuníquese a su médico o profesional sanitario lo antes posible.

Si olvidó usar IntronA:

Si está usted autoadministrándose el tratamiento, inyéctese la dosis recomendada cuando se dé cuenta del olvido y luego prosiga con su tratamiento normal. No doble la dosis prescrita. Si le han programado la inyección diaria de este producto y accidentalmente omite la dosis de un día entero, continúe el tratamiento el día siguiente a la dosis habitual. Si lo precisa, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, IntronA puede tener efectos adversos. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica.

Si se produce alguno de los siguientes efectos adversos, interrumpa el tratamiento con IntronA e informe inmediatamente a su médico o acuda a la sala de urgencias del hospital más cercano:

- hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que pueda provocar dificultad para tragar o respirar; ronchas cutáneas; desmayo.

Todos son efectos adversos muy graves. Si los presenta, podría haber desarrollado una reacción alérgica grave a IntronA. Podría necesitar atención médica urgente u hospitalización. Estos efectos adversos tan graves son muy escasos.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- dolor de pecho o tos persistente y severa; latidos cardíacos irregulares o rápidos; confusión, depresión mental, sensación de entumecimiento u hormigueo o dolor en las manos o pies; crisis epiléptica (convulsiones); trastornos del sueño, de la capacidad de pensar o de la concentración; estado mental alterado; comportamiento agresivo, deseos de autoagresión; fuerte dolor de estómago; heces negras o alquitranadas; sangre en heces o en orina, hemorragia nasal intensa; piel cérea o muy pálida, nivel elevado de azúcar en sangre, aparición de fiebre o escalofríos tras unas semanas de tratamiento, dolor lumbar bajo o dolor de costado, dificultad al orinar, trastornos visuales o de la audición.

Estos pueden indicar efectos adversos graves que pueden requerir atención médica urgente.

Al comienzo del tratamiento con IntronA, puede experimentar una reacción de tipo gripal, con fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolores musculares, dolor articular y escalofríos/escalofríos violentos. Si presentara estos síntomas es posible que su médico le recete paracetamol.

Otros efectos adversos que se pueden producir incluyen:

- dolor, hinchazón y enrojecimiento en el punto de inyección, caída del cabello, mareo, cambios en el apetito, dolores de estómago, diarrea, náuseas (ganas de vomitar), infección vírica, ansiedad, dolor de garganta y dolor al tragar, sensación de malestar general, presión arterial elevada o baja, migrañas, dolores de cabeza, sofocos, problemas menstruales, disminución del apetito sexual, problemas con la glándula tiroidea, encías sangrantes, sequedad de boca, llaga en la boca o en la lengua, herpes simplex (herpes febril), trastornos del gusto, pérdida de peso, trastorno estomacal, dispepsia (pirosis), vómitos, estreñimiento, aumento del tamaño del hígado (problemas hepáticos), heces blandas, problemas renales, sinusitis, neumonía, agitación, irritabilidad, somnolencia, debilidad, cambios en el estado de ánimo, nerviosismo, tos (a veces severa), dificultad al respirar, congestión o goteo nasal, picor, piel seca o enrojecida, erupción cutánea, aumento de la sudoración, dolor muscular repentino y severo, disminución de la sensibilidad táctil, calambres en las piernas, dolor de espalda y alteraciones en la analítica sanguínea.

Muy escasamente, IntronA solo o en combinación con ribavirina (Rebetol) se puede asociar con anemia aplásica.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis (una enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor articular e hinchazón, lesiones en la piel y glándulas hinchadas). Consulte con su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

En algunos pacientes se pueden producir otros efectos adversos no descritos anteriormente. Si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE INTRONA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar entre 2°C – 8°C (en nevera). No congelar. En caso de viajes cortos, el producto no reconstituido puede mantenerse fuera de la nevera a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta cuatro semanas antes de su uso. Si el producto no se utiliza durante este periodo de cuatro semanas, debe desecharse.

No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en el envase.

No utilice IntronA si observa cambios en el aspecto de IntronA, polvo o solución inyectable.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles
Belgique/Belgien
Tél: + 32-(0)2 370 92 11

Danmark

Hvedemarken 12
DK-3520 Farum
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssebroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)30 240 88 88

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Ankerveien 209
N-1359 Eiksmarka
Tlf: + 47 67 16 64 50

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-1 0 98 97 300

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix - Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Casal do colaride
Aigualva
P-2735 Cacém
Tel: + 351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tlf: + 358-(0)9 613 55 51

Ísland

Lynghálsi 13
IS-110 Reykjavík
Tel: + 354 540 80 00

Sverige

Box 27190
S-10252 Stockholm
Tlf: + 46-(0)8 522 21 500

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
United Kingdom
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Italia

Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Este prospecto fue aprobado el

CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA

Las siguientes instrucciones explican cómo inyectarse IntronA usted mismo. Por favor, lea las instrucciones atentamente y sígalas paso a paso. Su médico o su ayudante le instruirán acerca de cómo autoinyectarse IntronA. No intente practicarse usted mismo la inyección a menos que esté seguro de haber entendido el procedimiento y los requisitos para la autoinyección.

Preparación

Reúna los elementos necesarios antes de comenzar:

- un vial de IntronA polvo para inyectable;
- una ampolla de disolvente para IntronA (agua para preparaciones inyectables, 1 ml);
- una jeringa de 2 ml;
- una aguja larga (por ejemplo, de 0,8 × 40 mm [calibre 21, 1,5 pulgadas]) destinada a añadir el agua para preparaciones inyectables al vial de polvo de IntronA;
- una aguja corta (por ejemplo, de 0,3 × 13 mm [calibre 30, 0,5 pulgadas]) para la inyección subcutánea;
- una toallita limpiadora.

Lávese las manos cuidadosamente.

Reconstitución de IntronA, polvo para inyectable

Retire la cápsula protectora del vial de IntronA. Limpie el tapón de goma del vial con una toallita limpiadora. Puede conservar la toallita para limpiar la zona de la piel donde se inyectará la dosis. Retire la jeringa del envoltorio. No toque la punta de la jeringa. Coja la aguja larga y colóquela firmemente en la punta de la jeringa. Retire el protector de la aguja sin tocar la aguja y mantenga la jeringa con la aguja en su mano. Golpee la parte superior de la ampolla de disolvente suavemente con un dedo para asegurar que todo el líquido esté en el fondo de la ampolla. Rompa la parte superior de la ampolla de disolvente. Inserte la aguja en la ampolla de disolvente y extraiga todo el disolvente.

Para preparar la solución de IntronA inserte la aguja a través del tapón de goma del vial de IntronA y coloque con cuidado la punta de la aguja contra la pared de vidrio del vial sin tocar con las manos la parte superior limpia del vial.

Inyecte el disolvente lentamente, dirigiendo el chorro de líquido hacia la pared de vidrio del vial para evitar la producción de burbujas de aire. No dirija el chorro hacia el polvo blanco del fondo del vial. Para disolver el contenido de color blanco, mueva el vial de IntronA con un suave movimiento rotatorio dejando la aguja de la jeringa en el vial, hasta que su contenido se haya disuelto por completo. No lo agite. Si se forman burbujas de aire, antes de retirar la dosis del vial espere hasta que la solución se sedimente y las burbujas suban hasta la parte superior de la solución y desaparezcan. Utilice esta solución inmediatamente.

Medición de la dosis de IntronA a partir del polvo para inyectable reconstituido

Vuelva el vial y la jeringa boca abajo con una mano. Asegúrese de que la punta de la aguja se encuentra en la solución reconstituida de IntronA. La otra mano debe quedar libre para mover el émbolo. Tire lentamente del émbolo para extraer a la jeringa la dosis correcta que le haya prescrito su médico.

Mantenga la jeringa con la aguja en el vial mirando hacia arriba, retire la jeringa de la aguja larga dejando la aguja en el vial y sin tocar la punta de la jeringa. Coja la aguja corta y colóquela firmemente en la punta de la jeringa. Retire el protector de la aguja, de la aguja de la jeringa y examine si hay burbujas de aire en la jeringa. Si observa burbujas, tire del émbolo un poco hacia atrás; golpee la jeringa suavemente con un dedo, con la aguja mirando hacia arriba, hasta que desaparezcan las burbujas. Empuje el émbolo lentamente hasta volver a la dosis correcta. Vuelva a colocar el protector de la aguja y coloque la jeringa con la aguja en una superficie plana.

Asegúrese de que la solución se encuentra a una temperatura ambiente de hasta 25°C. Si la solución está fría, caliente la jeringa entre las palmas de las manos. Examine la solución reconstituida antes de la administración: no la utilice si observa un cambio de color o la presencia de partículas. Ahora ya está listo para inyectarse la dosis.

Inyección de la solución

Elija el punto de inyección. Las mejores zonas para la inyección son los tejidos con una capa de grasa entre la piel y el músculo: muslo, superficie externa de la parte superior del brazo (podría necesitar la ayuda de otra persona para utilizar esta zona), abdomen (excepto el ombligo o la cintura). Si está usted sumamente delgado, utilice tan sólo el muslo o la superficie externa del brazo para la inyección. Cambie cada vez el punto de inyección.

Limpie y desinfecte la piel donde vaya a ponerse la inyección. Espere a que se seque la zona. Retire el protector de la aguja. Con una mano, tome un pliegue de piel que ceda con facilidad. Con la otra mano sujete la jeringa como si fuera un lápiz. Inserte la aguja en el pellizco de piel con un ángulo de 45° a 90°. Inyecte la solución empujando suavemente el émbolo hasta el fondo.

Extraiga la aguja de la piel. Presione el punto de inyección con un pequeño apósito o una gasa estéril, si fuera necesario, durante unos segundos. No masajee el punto de inyección. Si sangra, cúbralo con una tirita.

El vial, la ampolla y los materiales de inyección de un solo uso deben desecharse. Tire la jeringa y las agujas de manera segura en un recipiente cerrado.

PROSPECTO

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.

En este prospecto:

1. Qué es IntronA y para qué se utiliza
2. Antes de usar IntronA
3. Cómo usar IntronA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de IntronA
6. Información adicional

IntronA, 3 millones de UI polvo y disolvente para solución inyectable Interferón alfa-2b

- El principio activo es interferón alfa-2b recombinante, 3 millones de UI/vial.
- Los demás componentes son glicina, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico y solución de albúmina humana.
- Disolvente: agua para preparaciones inyectables 1 ml/ampolla

Titular de la Autorización de Comercialización:

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Bélgica

Fabricante:

SP (Brinny) Company
Innishannon
County Cork
Irlanda

1. QUÉ ES INTRONA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

La forma farmacéutica es:

- polvo y disolvente para solución inyectable

IntronA se presenta en los siguientes formatos:

- 1 vial de polvo para solución inyectable, 1 ampolla de agua para preparaciones inyectables, 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora
 - 6 viales de polvo para solución inyectable y 6 ampollas de agua para preparaciones inyectables
- Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

IntronA (interferón alfa-2b) modifica la respuesta del sistema inmune del organismo para ayudar en la lucha frente a infecciones y enfermedades severas. IntronA se utiliza para el tratamiento de ciertas enfermedades que afectan a sangre, médula ósea, ganglios linfáticos o piel, y que pueden extenderse por el organismo. Se incluyen la tricoleucemia, la leucemia mieloide crónica, el mieloma múltiple, el linfoma folicular, el tumor carcinoide y el melanoma maligno. IntronA también se emplea para el tratamiento de las hepatitis B o C crónicas, que son infecciones virales del hígado.

2. ANTES DE USAR INTRONA

- Informe a su médico si ha padecido en algún momento un ataque cardíaco o un problema de corazón; si ha presentado problemas respiratorios o neumonía, problemas de coagulación de la

sangre, enfermedades del hígado, problemas de tiroides, diabetes o una presión arterial alta o baja.

- Informe a su médico si alguna vez ha sido tratado por depresión o cualquier otro trastorno psiquiátrico; confusión; pérdida de consciencia.
- Si está tomando Shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas, comuníquese a su médico.

No use IntronA:

- si es hipersensible (alérgico) al interferón o a cualquiera de los demás componentes de IntronA.
- si Vd. presenta una enfermedad cardíaca severa.
- si Vd. presenta una disfunción renal o hepática.
- si Vd. presenta una enfermedad hepática avanzada descompensada (no controlada).
- si Vd. presenta una hepatitis y ha sido tratado recientemente con medicamentos que deprimen el sistema inmune (excluyendo el tratamiento breve con corticosteroides).
- si Vd. presenta historia de epilepsia (convulsiones), o trastorno severo nervioso o mental.
- si Vd. presenta historia de enfermedad autoinmune, o si ha recibido un trasplante y se encuentra tomando medicinas que deprimen su sistema inmune (su sistema inmune le ayuda a protegerle frente a las infecciones).
- si Vd. presenta una enfermedad tiroidea que no esté bien controlada.

Tenga especial cuidado con IntronA:

- si Vd. está embarazada o piensa quedarse embarazada (véase Embarazo).
- si Vd. tiene una psoriasis, podría empeorar durante el tratamiento con IntronA.
- cuando esté recibiendo IntronA, de manera pasajera puede presentar un aumento del riesgo de contraer infecciones. Acuda a su médico si cree que está contrayendo una infección.
- si Vd. desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria, tales como fiebre, tos o cualquier dificultad respiratoria, comuníquese a su médico.
- si Vd. presenta una hemorragia anormal u observa que se le producen hematomas, acuda a su médico inmediatamente.
- si Vd. desarrolla síntomas de reacción alérgica severa (tales como dificultad para respirar, ruidos torácicos o ronchas cutáneas) mientras esté tomando esta medicación, acuda inmediatamente al médico.

Mientras que esté recibiendo tratamiento con IntronA

Es posible que su médico le recomiende que beba más líquidos de lo habitual para prevenir que se le produzca una bajada de presión arterial.

Embarazo

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. En los estudios en animales gestantes, los interferones a veces han provocado el aborto. Se desconoce el efecto sobre el embarazo humano.

Si se le prescribe IntronA en combinación con ribavirina, es de especial importancia que lea la sección de embarazo del Prospecto de ribavirina.

Lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. No amamante a un lactante si está siendo tratada con IntronA.

Conducción y uso de máquinas:

No conduzca o maneje máquinas si este medicamento le produce somnolencia, cansancio o confusión.

Uso de otros medicamentos:

IntronA puede potenciar los efectos de sustancias que deprimen su sistema nervioso, provocando posiblemente somnolencia. Por tanto, consulte con su médico o farmacéutico acerca del consumo de bebidas alcohólicas o de la toma de medicamentos para dormir, sedantes o analgésicos mayores.

Informe a su médico si está tomando teofilina o aminofilina para el asma, y acerca de cualquier otro medicamento que esté tomando, o que ha tomado recientemente, incluso no recetado, ya que puede que sea preciso el ajuste de la dosis de algunos medicamentos mientras esté recibiendo tratamiento con IntronA.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

3. CÓMO USAR INTRONA

Su médico le ha prescrito IntronA específicamente para usted y su estado actual; no comparta este medicamento con nadie.

Su médico ha determinado la dosis exacta de IntronA a administrarle de acuerdo con sus necesidades individuales. La dosis a administrar dependerá de la enfermedad a tratar.

Si se inyecta IntronA usted mismo, asegúrese de que la dosis que le han prescrito aparece claramente con el envase del medicamento que ha recibido. Lo mejor para las dosis que han de administrarse 3 veces a la semana es efectuarlo en días alternos.

A continuación se presenta la dosis inicial habitual para cada enfermedad; sin embargo, las dosis individuales pueden variar, y el médico puede modificar su dosis basándose en sus necesidades específicas:

Hepatitis B crónica: 5 a 10 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Hepatitis C crónica: 3 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Tricoleucemia: 2 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Leucemia mieloide crónica: 4-5 millones de UI/m² al día inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Mieloma múltiple: 3 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Linfoma folicular: concomitantemente con quimioterapia, 5 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Tumor carcinoide: 5 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Melanoma maligno, tratamiento de inducción: 20 millones de UI/m², por vía intravenosa, administrados una vez al día 5 días por semana durante 4 semanas. Tratamiento de mantenimiento: 10 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Su médico puede prescribirle una dosis diferente de IntronA solo o en combinación con otros medicamentos (por ejemplo, citarabina, ribavirina). Si se le prescribe IntronA en combinación con otro medicamento, para obtener más información por favor vea también el Prospecto del medicamento que va a usar en combinación. Su médico determinará la pauta y régimen de administración exactos de acuerdo a sus necesidades. Si estima que la acción de IntronA es demasiado fuerte o débil, comuníquesele a su médico o farmacéutico.

Vía subcutánea:

IntronA se administra generalmente por vía subcutánea. Esto significa que IntronA se debe inyectar con una aguja corta en el tejido graso que se encuentra inmediatamente por debajo de la piel. Si se va a administrar este medicamento usted mismo, será instruido acerca de cómo preparar y administrarse la inyección. Con este prospecto se facilitan unas instrucciones detalladas para la administración subcutánea (vea al final del prospecto CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA).

Perfusión intravenosa:

La perfusión deberá prepararse inmediatamente antes de su empleo. El polvo liofilizado de IntronA debe reconstituirse mediante la adición al vial de 1 ml de agua para preparaciones inyectables. A continuación se extrae del (de los) vial(es) la cantidad calculada de interferón correspondiente a la dosis adecuada, se añade a 100 ml de solución de cloruro sódico al 0,9 % y se administra a lo largo de 20 minutos. La concentración final de interferón en la solución de cloruro sódico al 0,9 % no deberá ser menor de 1×10^5 UI/ml.

CON INTRONA NO PUEDE PERFUNDIRSE CONCOMITANTEMENTE NINGÚN OTRO MEDICAMENTO.

Se administra una dosis de IntronA en cada día programado. IntronA se administra de manera diaria (5 ó 7 veces por semana) o tres veces por semana, en días alternos, por ejemplo en lunes, miércoles y viernes. Los interferones pueden provocar un cansancio mayor de lo normal; si se inyecta usted mismo este medicamento, hágalo en el momento de acostarse.

Utilice IntronA exactamente como se lo señale su médico. No supere la dosis recomendada y use IntronA durante el tiempo que se le haya prescrito.

Si Vd. usa más IntronA del que debiera:

Comuníquese a su médico o profesional sanitario lo antes posible.

Si olvidó usar IntronA:

Si está usted autoadministrándose el tratamiento, inyéctese la dosis recomendada cuando se dé cuenta del olvido y luego prosiga con su tratamiento normal. No doble la dosis prescrita. Si le han programado la inyección diaria de este producto y accidentalmente omite la dosis de un día entero, continúe el tratamiento el día siguiente a la dosis habitual. Si lo precisa, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, IntronA puede tener efectos adversos. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica.

Si se produce alguno de los siguientes efectos adversos, interrumpa el tratamiento con IntronA e informe inmediatamente a su médico o acuda a la sala de urgencias del hospital más cercano:

- hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que pueda provocar dificultad para tragar o respirar; ronchas cutáneas; desmayo.

Todos son efectos adversos muy graves. Si los presenta, podría haber desarrollado una reacción alérgica grave a IntronA. Podría necesitar atención médica urgente u hospitalización. Estos efectos adversos tan graves son muy escasos.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- dolor de pecho o tos persistente y severa; latidos cardíacos irregulares o rápidos; confusión, depresión mental, sensación de entumecimiento u hormigueo o dolor en las manos o pies; crisis epiléptica (convulsiones); trastornos del sueño, de la capacidad de pensar o de la concentración; estado mental alterado; comportamiento agresivo, deseos de autoagresión; fuerte dolor de estómago; heces negras o alquitranadas; sangre en heces o en orina, hemorragia nasal intensa;

piel cérea o muy pálida, nivel elevado de azúcar en sangre, aparición de fiebre o escalofríos tras unas semanas de tratamiento, dolor lumbar bajo o dolor de costado, dificultad al orinar, trastornos visuales o de la audición.

Estos pueden indicar efectos adversos graves que pueden requerir atención médica urgente.

Al comienzo del tratamiento con IntronA, puede experimentar una reacción de tipo gripal, con fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolores musculares, dolor articular y escalofríos/escalofríos violentos. Si presentara estos síntomas es posible que su médico le recete paracetamol.

Otros efectos adversos que se pueden producir incluyen:

- dolor, hinchazón y enrojecimiento en el punto de inyección, caída del cabello, mareo, cambios en el apetito, dolores de estómago, diarrea, náuseas (ganas de vomitar), infección vírica, ansiedad, dolor de garganta y dolor al tragar, sensación de malestar general, presión arterial elevada o baja, migrañas, dolores de cabeza, sofocos, problemas menstruales, disminución del apetito sexual, problemas con la glándula tiroidea, encías sangrantes, sequedad de boca, llaga en la boca o en la lengua, herpes simplex (herpes febril), trastornos del gusto, pérdida de peso, trastorno estomacal, dispepsia (pirosis), vómitos, estreñimiento, aumento del tamaño del hígado (problemas hepáticos), heces blandas, problemas renales, sinusitis, neumonía, agitación, irritabilidad, somnolencia, debilidad, cambios en el estado de ánimo, nerviosismo, tos (a veces severa), dificultad al respirar, congestión o goteo nasal, picor, piel seca o enrojecida, erupción cutánea, aumento de la sudoración, dolor muscular repentino y severo, disminución de la sensibilidad táctil, calambres en las piernas, dolor de espalda y alteraciones en la analítica sanguínea.

Muy escasamente, IntronA solo o en combinación con ribavirina (Rebetol) se puede asociar con anemia aplásica.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis (una enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor articular e hinchazón, lesiones en la piel y glándulas hinchadas). Consulte con su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

En algunos pacientes se pueden producir otros efectos adversos no descritos anteriormente. Si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE INTRONA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar entre 2°C – 8°C (en nevera). No congelar. En caso de viajes cortos, el producto no reconstituido puede mantenerse fuera de la nevera a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta cuatro semanas antes de su uso. Si el producto no se utiliza durante este periodo de cuatro semanas, debe desecharse.

No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en el envase.

No utilice IntronA si observa cambios en el aspecto de IntronA, polvo o solución inyectable.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles
Belgique/Belgien
Tél: + 32-(0)2 370 92 11

Danmark

Hvedemarken 12
DK-3520 Farum
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssebroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)30 240 88 88

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Ankerveien 209
N-1359 Eiksmarka
Tlf: + 47 67 16 64 50

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-1 0 98 97 300

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix - Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Casal do colaride
Aigualva
P-2735 Cacém
Tel: + 351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tlf: + 358-(0)9 613 55 51

Ísland

Lynghálsi 13
IS-110 Reykjavík
Tel: + 354 540 80 00

Sverige

Box 27190
S-10252 Stockholm
Tlf: + 46-(0)8 522 21 500

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
United Kingdom
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Italia

Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Este prospecto fue aprobado el

CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA

Las siguientes instrucciones explican cómo inyectarse IntronA usted mismo. Por favor, lea las instrucciones atentamente y sígalas paso a paso. Su médico o su ayudante le instruirán acerca de cómo autoinyectarse IntronA. No intente practicarse usted mismo la inyección a menos que esté seguro de haber entendido el procedimiento y los requisitos para la autoinyección.

Preparación

Reúna los elementos necesarios antes de comenzar:

- un vial de IntronA polvo para inyectable;
- una ampolla de disolvente para IntronA (agua para preparaciones inyectables, 1 ml);
- una jeringa de 2 ml;
- una aguja larga (por ejemplo, de 0,8 × 40 mm [calibre 21, 1,5 pulgadas]) destinada a añadir el agua para preparaciones inyectables al vial de polvo de IntronA;
- una aguja corta (por ejemplo, de 0,3 × 13 mm [calibre 30, 0,5 pulgadas]) para la inyección subcutánea;
- una toallita limpiadora.

Lávese las manos cuidadosamente.

Reconstitución de IntronA, polvo para inyectable

Retire la cápsula protectora del vial de IntronA. Limpie el tapón de goma del vial con una toallita limpiadora. Puede conservar la toallita para limpiar la zona de la piel donde se inyectará la dosis. Retire la jeringa del envoltorio. No toque la punta de la jeringa. Coja la aguja larga y colóquela firmemente en la punta de la jeringa. Retire el protector de la aguja sin tocar la aguja y mantenga la jeringa con la aguja en su mano. Golpee la parte superior de la ampolla de disolvente suavemente con un dedo para asegurar que todo el líquido esté en el fondo de la ampolla. Rompa la parte superior de la ampolla de disolvente. Inserte la aguja en la ampolla de disolvente y extraiga todo el disolvente.

Para preparar la solución de IntronA inserte la aguja a través del tapón de goma del vial de IntronA y coloque con cuidado la punta de la aguja contra la pared de vidrio del vial sin tocar con las manos la parte superior limpia del vial.

Inyecte el disolvente lentamente, dirigiendo el chorro de líquido hacia la pared de vidrio del vial para evitar la producción de burbujas de aire. No dirija el chorro hacia el polvo blanco del fondo del vial. Para disolver el contenido de color blanco, mueva el vial de IntronA con un suave movimiento rotatorio dejando la aguja de la jeringa en el vial, hasta que su contenido se haya disuelto por completo. No lo agite. Si se forman burbujas de aire, antes de retirar la dosis del vial espere hasta que la solución se sedimente y las burbujas suban hasta la parte superior de la solución y desaparezcan. Utilice esta solución inmediatamente.

Medición de la dosis de IntronA a partir del polvo para inyectable reconstituido

Vuelva el vial y la jeringa boca abajo con una mano. Asegúrese de que la punta de la aguja se encuentra en la solución reconstituida de IntronA. La otra mano debe quedar libre para mover el émbolo. Tire lentamente del émbolo para extraer a la jeringa la dosis correcta que le haya prescrito su médico.

Mantenga la jeringa con la aguja en el vial mirando hacia arriba, retire la jeringa de la aguja larga dejando la aguja en el vial y sin tocar la punta de la jeringa. Coja la aguja corta y colóquela firmemente en la punta de la jeringa. Retire el protector de la aguja, de la aguja de la jeringa y examine si hay burbujas de aire en la jeringa. Si observa burbujas, tire del émbolo un poco hacia atrás; golpee la jeringa suavemente con un dedo, con la aguja mirando hacia arriba, hasta que desaparezcan las burbujas. Empuje el émbolo lentamente hasta volver a la dosis correcta. Vuelva a colocar el protector de la aguja y coloque la jeringa con la aguja en una superficie plana.

Asegúrese de que la solución se encuentra a una temperatura ambiente de hasta 25°C. Si la solución está fría, caliente la jeringa entre las palmas de las manos. Examine la solución reconstituida antes de la administración: no la utilice si observa un cambio de color o la presencia de partículas. Ahora ya está listo para inyectarse la dosis.

Inyección de la solución

Elija el punto de inyección. Las mejores zonas para la inyección son los tejidos con una capa de grasa entre la piel y el músculo: muslo, superficie externa de la parte superior del brazo (podría necesitar la ayuda de otra persona para utilizar esta zona), abdomen (excepto el ombligo o la cintura). Si está usted sumamente delgado, utilice tan sólo el muslo o la superficie externa del brazo para la inyección. Cambie cada vez el punto de inyección.

Limpie y desinfecte la piel donde vaya a ponerse la inyección. Espere a que se seque la zona. Retire el protector de la aguja. Con una mano, tome un pliegue de piel que ceda con facilidad. Con la otra mano sujete la jeringa como si fuera un lápiz. Inserte la aguja en el pellizco de piel con un ángulo de 45° a 90°. Inyecte la solución empujando suavemente el émbolo hasta el fondo.

Extraiga la aguja de la piel. Presione el punto de inyección con un pequeño apósito o una gasa estéril, si fuera necesario, durante unos segundos. No masajee el punto de inyección. Si sangra, cúbralo con una tirita.

El vial, la ampolla y los materiales de inyección de un solo uso deben desecharse. Tire la jeringa y las agujas de manera segura en un recipiente cerrado.

PROSPECTO

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.

En este prospecto:

1. Qué es IntronA y para qué se utiliza
2. Antes de usar IntronA
3. Cómo usar IntronA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de IntronA
6. Información adicional

IntronA, 5 millones de UI polvo y disolvente para solución inyectable Interferón alfa-2b

- El principio activo es interferón alfa-2b recombinante, 5 millones de UI/vial.
- Los demás componentes son glicina, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico y solución de albúmina humana.
- Disolvente: agua para preparaciones inyectables 1 ml/ampolla

Titular de la Autorización de Comercialización:

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Bélgica

Fabricante:

SP (Brinny) Company
Innishannon
County Cork
Irlanda

1. QUÉ ES INTRONA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

La forma farmacéutica es:

- polvo y disolvente para solución inyectable

IntronA se presenta en los siguientes formatos:

- 1 vial de polvo para solución inyectable, 1 ampolla de agua para preparaciones inyectables, 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora
 - 6 viales de polvo para solución inyectable y 6 ampollas de agua para preparaciones inyectables
- Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

IntronA (interferón alfa-2b) modifica la respuesta del sistema inmune del organismo para ayudar en la lucha frente a infecciones y enfermedades severas. IntronA se utiliza para el tratamiento de ciertas enfermedades que afectan a sangre, médula ósea, ganglios linfáticos o piel, y que pueden extenderse por el organismo. Se incluyen la tricoleucemia, la leucemia mieloide crónica, el mieloma múltiple, el linfoma folicular, el tumor carcinoide y el melanoma maligno. IntronA también se emplea para el tratamiento de las hepatitis B o C crónicas, que son infecciones virales del hígado.

2. ANTES DE USAR INTRONA

- Informe a su médico si ha padecido en algún momento un ataque cardíaco o un problema de corazón; si ha presentado problemas respiratorios o neumonía, problemas de coagulación de la

sangre, enfermedades del hígado, problemas de tiroides, diabetes o una presión arterial alta o baja.

- Informe a su médico si alguna vez ha sido tratado por depresión o cualquier otro trastorno psiquiátrico; confusión; pérdida de consciencia.
- Si está tomando Shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas, comuníquese a su médico.

No use IntronA:

- si es hipersensible (alérgico) al interferón o a cualquiera de los demás componentes de IntronA.
- si Vd. presenta una enfermedad cardíaca severa.
- si Vd. presenta una disfunción renal o hepática.
- si Vd. presenta una enfermedad hepática avanzada descompensada (no controlada).
- si Vd. presenta una hepatitis y ha sido tratado recientemente con medicamentos que deprimen el sistema inmune (excluyendo el tratamiento breve con corticosteroides).
- si Vd. presenta historia de epilepsia (convulsiones), o trastorno severo nervioso o mental.
- si Vd. presenta historia de enfermedad autoinmune, o si ha recibido un trasplante y se encuentra tomando medicinas que deprimen su sistema inmune (su sistema inmune le ayuda a protegerle frente a las infecciones).
- si Vd. presenta una enfermedad tiroidea que no esté bien controlada.

Tenga especial cuidado con IntronA:

- si Vd. está embarazada o piensa quedarse embarazada (véase Embarazo).
- si Vd. tiene una psoriasis, podría empeorar durante el tratamiento con IntronA.
- cuando esté recibiendo IntronA, de manera pasajera puede presentar un aumento del riesgo de contraer infecciones. Acuda a su médico si cree que está contrayendo una infección.
- si Vd. desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria, tales como fiebre, tos o cualquier dificultad respiratoria, comuníquese a su médico.
- si Vd. presenta una hemorragia anormal u observa que se le producen hematomas, acuda a su médico inmediatamente.
- si Vd. desarrolla síntomas de reacción alérgica severa (tales como dificultad para respirar, ruidos torácicos o ronchas cutáneas) mientras esté tomando esta medicación, acuda inmediatamente al médico.

Mientras que esté recibiendo tratamiento con IntronA

Es posible que su médico le recomiende que beba más líquidos de lo habitual para prevenir que se le produzca una bajada de presión arterial.

Embarazo

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. En los estudios en animales gestantes, los interferones a veces han provocado el aborto. Se desconoce el efecto sobre el embarazo humano.

Si se le prescribe IntronA en combinación con ribavirina, es de especial importancia que lea la sección de embarazo del Prospecto de ribavirina.

Lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. No amamante a un lactante si está siendo tratada con IntronA.

Conducción y uso de máquinas:

No conduzca o maneje máquinas si este medicamento le produce somnolencia, cansancio o confusión.

Uso de otros medicamentos:

IntronA puede potenciar los efectos de sustancias que deprimen su sistema nervioso, provocando posiblemente somnolencia. Por tanto, consulte con su médico o farmacéutico acerca del consumo de bebidas alcohólicas o de la toma de medicamentos para dormir, sedantes o analgésicos mayores.

Informe a su médico si está tomando teofilina o aminofilina para el asma, y acerca de cualquier otro medicamento que esté tomando, o que ha tomado recientemente, incluso no recetado, ya que puede que sea preciso el ajuste de la dosis de algunos medicamentos mientras esté recibiendo tratamiento con IntronA.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

3. CÓMO USAR INTRONA

Su médico le ha prescrito IntronA específicamente para usted y su estado actual; no comparta este medicamento con nadie.

Su médico ha determinado la dosis exacta de IntronA a administrarle de acuerdo con sus necesidades individuales. La dosis a administrar dependerá de la enfermedad a tratar.

Si se inyecta IntronA usted mismo, asegúrese de que la dosis que le han prescrito aparece claramente con el envase del medicamento que ha recibido. Lo mejor para las dosis que han de administrarse 3 veces a la semana es efectuarlo en días alternos.

A continuación se presenta la dosis inicial habitual para cada enfermedad; sin embargo, las dosis individuales pueden variar, y el médico puede modificar su dosis basándose en sus necesidades específicas:

Hepatitis B crónica: 5 a 10 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Hepatitis C crónica: 3 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Tricoleucemia: 2 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Leucemia mieloide crónica: 4-5 millones de UI/m² al día inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Mieloma múltiple: 3 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Linfoma folicular: concomitantemente con quimioterapia, 5 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Tumor carcinoide: 5 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Melanoma maligno, tratamiento de inducción: 20 millones de UI/m², por vía intravenosa, administrados una vez al día 5 días por semana durante 4 semanas. Tratamiento de mantenimiento: 10 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Su médico puede prescribirle una dosis diferente de IntronA solo o en combinación con otros medicamentos (por ejemplo, citarabina, ribavirina). Si se le prescribe IntronA en combinación con otro medicamento, para obtener más información por favor vea también el Prospecto del medicamento que va a usar en combinación. Su médico determinará la pauta y régimen de administración exactos de acuerdo a sus necesidades. Si estima que la acción de IntronA es demasiado fuerte o débil, comuníquesele a su médico o farmacéutico.

Vía subcutánea:

IntronA se administra generalmente por vía subcutánea. Esto significa que IntronA se debe inyectar con una aguja corta en el tejido graso que se encuentra inmediatamente por debajo de la piel. Si se va a administrar este medicamento usted mismo, será instruido acerca de cómo preparar y administrarse la inyección. Con este prospecto se facilitan unas instrucciones detalladas para la administración subcutánea (vea al final del prospecto CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA).

Perfusión intravenosa:

La perfusión deberá prepararse inmediatamente antes de su empleo. El polvo liofilizado de IntronA debe reconstituirse mediante la adición al vial de 1 ml de agua para preparaciones inyectables. A continuación se extrae del (de los) vial(es) la cantidad calculada de interferón correspondiente a la dosis adecuada, se añade a 100 ml de solución de cloruro sódico al 0,9 % y se administra a lo largo de 20 minutos. La concentración final de interferón en la solución de cloruro sódico al 0,9 % no deberá ser menor de 1×10^5 UI/ml.

CON INTRONA NO PUEDE PERFUNDIRSE CONCOMITANTEMENTE NINGÚN OTRO MEDICAMENTO.

Se administra una dosis de IntronA en cada día programado. IntronA se administra de manera diaria (5 ó 7 veces por semana) o tres veces por semana, en días alternos, por ejemplo en lunes, miércoles y viernes. Los interferones pueden provocar un cansancio mayor de lo normal; si se inyecta usted mismo este medicamento, hágalo en el momento de acostarse.

Utilice IntronA exactamente como se lo señale su médico. No supere la dosis recomendada y use IntronA durante el tiempo que se le haya prescrito.

Si Vd. usa más IntronA del que debiera:

Comuníquese a su médico o profesional sanitario lo antes posible.

Si olvidó usar IntronA:

Si está usted autoadministrándose el tratamiento, inyéctese la dosis recomendada cuando se dé cuenta del olvido y luego prosiga con su tratamiento normal. No doble la dosis prescrita. Si le han programado la inyección diaria de este producto y accidentalmente omite la dosis de un día entero, continúe el tratamiento el día siguiente a la dosis habitual. Si lo precisa, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, IntronA puede tener efectos adversos. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica.

Si se produce alguno de los siguientes efectos adversos, interrumpa el tratamiento con IntronA e informe inmediatamente a su médico o acuda a la sala de urgencias del hospital más cercano:

- hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que pueda provocar dificultad para tragar o respirar; ronchas cutáneas; desmayo.

Todos son efectos adversos muy graves. Si los presenta, podría haber desarrollado una reacción alérgica grave a IntronA. Podría necesitar atención médica urgente u hospitalización. Estos efectos adversos tan graves son muy escasos.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- dolor de pecho o tos persistente y severa; latidos cardíacos irregulares o rápidos; confusión, depresión mental, sensación de entumecimiento u hormigueo o dolor en las manos o pies; crisis epiléptica (convulsiones); trastornos del sueño, de la capacidad de pensar o de la concentración; estado mental alterado; comportamiento agresivo, deseos de autoagresión; fuerte dolor de estómago; heces negras o alquitranadas; sangre en heces o en orina, hemorragia nasal intensa;

piel cérea o muy pálida, nivel elevado de azúcar en sangre, aparición de fiebre o escalofríos tras unas semanas de tratamiento, dolor lumbar bajo o dolor de costado, dificultad al orinar, trastornos visuales o de la audición.

Estos pueden indicar efectos adversos graves que pueden requerir atención médica urgente.

Al comienzo del tratamiento con IntronA, puede experimentar una reacción de tipo gripal, con fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolores musculares, dolor articular y escalofríos/escalofríos violentos. Si presentara estos síntomas es posible que su médico le recete paracetamol.

Otros efectos adversos que se pueden producir incluyen:

- dolor, hinchazón y enrojecimiento en el punto de inyección, caída del cabello, mareo, cambios en el apetito, dolores de estómago, diarrea, náuseas (ganas de vomitar), infección vírica, ansiedad, dolor de garganta y dolor al tragar, sensación de malestar general, presión arterial elevada o baja, migrañas, dolores de cabeza, sofocos, problemas menstruales, disminución del apetito sexual, problemas con la glándula tiroidea, encías sangrantes, sequedad de boca, llaga en la boca o en la lengua, herpes simplex (herpes febril), trastornos del gusto, pérdida de peso, trastorno estomacal, dispepsia (pirosis), vómitos, estreñimiento, aumento del tamaño del hígado (problemas hepáticos), heces blandas, problemas renales, sinusitis, neumonía, agitación, irritabilidad, somnolencia, debilidad, cambios en el estado de ánimo, nerviosismo, tos (a veces severa), dificultad al respirar, congestión o goteo nasal, picor, piel seca o enrojecida, erupción cutánea, aumento de la sudoración, dolor muscular repentino y severo, disminución de la sensibilidad táctil, calambres en las piernas, dolor de espalda y alteraciones en la analítica sanguínea.

Muy escasamente, IntronA solo o en combinación con ribavirina (Rebetol) se puede asociar con anemia aplásica.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis (una enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor articular e hinchazón, lesiones en la piel y glándulas hinchadas). Consulte con su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

En algunos pacientes se pueden producir otros efectos adversos no descritos anteriormente. Si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE INTRONA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar entre 2°C – 8°C (en nevera). No congelar. En caso de viajes cortos, el producto no reconstituido puede mantenerse fuera de la nevera a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta cuatro semanas antes de su uso. Si el producto no se utiliza durante este periodo de cuatro semanas, debe desecharse.

No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en el envase.

No utilice IntronA si observa cambios en el aspecto de IntronA, polvo o solución inyectable.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles
Belgique/Belgien
Tél: + 32-(0)2 370 92 11

Danmark

Hvedemarken 12
DK-3520 Farum
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssebroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)30 240 88 88

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Ankerveien 209
N-1359 Eiksmarka
Tlf: + 47 67 16 64 50

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-1 0 98 97 300

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix - Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Casal do colaride
Aigualva
P-2735 Cacém
Tel: + 351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tlf: + 358-(0)9 613 55 51

Ísland

Lynghálsi 13
IS-110 Reykjavík
Tel: + 354 540 80 00

Sverige

Box 27190
S-10252 Stockholm
Tlf: + 46-(0)8 522 21 500

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
United Kingdom
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Italia

Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Este prospecto fue aprobado el

CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA

Las siguientes instrucciones explican cómo inyectarse IntronA usted mismo. Por favor, lea las instrucciones atentamente y sígalas paso a paso. Su médico o su ayudante le instruirán acerca de cómo autoinyectarse IntronA. No intente practicarse usted mismo la inyección a menos que esté seguro de haber entendido el procedimiento y los requisitos para la autoinyección.

Preparación

Reúna los elementos necesarios antes de comenzar:

- un vial de IntronA polvo para inyectable;
- una ampolla de disolvente para IntronA (agua para preparaciones inyectables, 1 ml);
- una jeringa de 2 ml;
- una aguja larga (por ejemplo, de 0,8 × 40 mm [calibre 21, 1,5 pulgadas]) destinada a añadir el agua para preparaciones inyectables al vial de polvo de IntronA;
- una aguja corta (por ejemplo, de 0,3 × 13 mm [calibre 30, 0,5 pulgadas]) para la inyección subcutánea;
- una toallita limpiadora.

Lávese las manos cuidadosamente.

Reconstitución de IntronA, polvo para inyectable

Retire la cápsula protectora del vial de IntronA. Limpie el tapón de goma del vial con una toallita limpiadora. Puede conservar la toallita para limpiar la zona de la piel donde se inyectará la dosis. Retire la jeringa del envoltorio. No toque la punta de la jeringa. Coja la aguja larga y colóquela firmemente en la punta de la jeringa. Retire el protector de la aguja sin tocar la aguja y mantenga la jeringa con la aguja en su mano. Golpee la parte superior de la ampolla de disolvente suavemente con un dedo para asegurar que todo el líquido esté en el fondo de la ampolla. Rompa la parte superior de la ampolla de disolvente. Inserte la aguja en la ampolla de disolvente y extraiga todo el disolvente.

Para preparar la solución de IntronA inserte la aguja a través del tapón de goma del vial de IntronA y coloque con cuidado la punta de la aguja contra la pared de vidrio del vial sin tocar con las manos la parte superior limpia del vial.

Inyecte el disolvente lentamente, dirigiendo el chorro de líquido hacia la pared de vidrio del vial para evitar la producción de burbujas de aire. No dirija el chorro hacia el polvo blanco del fondo del vial. Para disolver el contenido de color blanco, mueva el vial de IntronA con un suave movimiento rotatorio dejando la aguja de la jeringa en el vial, hasta que su contenido se haya disuelto por completo. No lo agite. Si se forman burbujas de aire, antes de retirar la dosis del vial espere hasta que la solución se sedimente y las burbujas suban hasta la parte superior de la solución y desaparezcan. Utilice esta solución inmediatamente.

Medición de la dosis de IntronA a partir del polvo para inyectable reconstituido

Vuelva el vial y la jeringa boca abajo con una mano. Asegúrese de que la punta de la aguja se encuentra en la solución reconstituida de IntronA. La otra mano debe quedar libre para mover el émbolo. Tire lentamente del émbolo para extraer a la jeringa la dosis correcta que le haya prescrito su médico.

Mantenga la jeringa con la aguja en el vial mirando hacia arriba, retire la jeringa de la aguja larga dejando la aguja en el vial y sin tocar la punta de la jeringa. Coja la aguja corta y colóquela firmemente en la punta de la jeringa. Retire el protector de la aguja, de la aguja de la jeringa y examine si hay burbujas de aire en la jeringa. Si observa burbujas, tire del émbolo un poco hacia atrás; golpee la jeringa suavemente con un dedo, con la aguja mirando hacia arriba, hasta que desaparezcan las burbujas. Empuje el émbolo lentamente hasta volver a la dosis correcta. Vuelva a colocar el protector de la aguja y coloque la jeringa con la aguja en una superficie plana.

Asegúrese de que la solución se encuentra a una temperatura ambiente de hasta 25°C. Si la solución está fría, caliente la jeringa entre las palmas de las manos. Examine la solución reconstituida antes de la administración: no la utilice si observa un cambio de color o la presencia de partículas. Ahora ya está listo para inyectarse la dosis.

Inyección de la solución

Elija el punto de inyección. Las mejores zonas para la inyección son los tejidos con una capa de grasa entre la piel y el músculo: muslo, superficie externa de la parte superior del brazo (podría necesitar la ayuda de otra persona para utilizar esta zona), abdomen (excepto el ombligo o la cintura). Si está usted sumamente delgado, utilice tan sólo el muslo o la superficie externa del brazo para la inyección. Cambie cada vez el punto de inyección.

Limpie y desinfecte la piel donde vaya a ponerse la inyección. Espere a que se seque la zona. Retire el protector de la aguja. Con una mano, tome un pliegue de piel que ceda con facilidad. Con la otra mano sujete la jeringa como si fuera un lápiz. Inserte la aguja en el pellizco de piel con un ángulo de 45° a 90°. Inyecte la solución empujando suavemente el émbolo hasta el fondo.

Extraiga la aguja de la piel. Presione el punto de inyección con un pequeño apósito o una gasa estéril, si fuera necesario, durante unos segundos. No masajee el punto de inyección. Si sangra, cúbralo con una tirita.

El vial, la ampolla y los materiales de inyección de un solo uso deben desecharse. Tire la jeringa y las agujas de manera segura en un recipiente cerrado.

PROSPECTO

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.

En este prospecto:

1. Qué es IntronA y para qué se utiliza
2. Antes de usar IntronA
3. Cómo usar IntronA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de IntronA
6. Información adicional

IntronA, 10 millones de UI polvo y disolvente para solución inyectable Interferón alfa-2b

- El principio activo es interferón alfa-2b recombinante, 10 millones de UI/vial.
- Los demás componentes son glicina, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico y solución de albúmina humana.
- Disolvente: agua para preparaciones inyectables 1 ml/ampolla

Titular de la Autorización de Comercialización:

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Bélgica

Fabricante:

SP (Brinny) Company
Innishannon
County Cork
Irlanda

1. QUÉ ES INTRONA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

La forma farmacéutica es:

- polvo y disolvente para solución inyectable

IntronA se presenta en los siguientes formatos:

- 1 vial de polvo para solución inyectable, 1 ampolla de agua para preparaciones inyectables, 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora
- 6 viales de polvo para solución inyectable y 6 ampollas de agua para preparaciones inyectables
- 10 viales de polvo para solución inyectable, 10 ampollas de agua para preparaciones inyectables, 10 jeringas para inyección, 20 agujas de inyección y 10 toallitas limpiadoras

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

IntronA (interferón alfa-2b) modifica la respuesta del sistema inmune del organismo para ayudar en la lucha frente a infecciones y enfermedades severas. IntronA se utiliza para el tratamiento de ciertas enfermedades que afectan a sangre, médula ósea, ganglios linfáticos o piel, y que pueden extenderse por el organismo. Se incluyen la tricoleucemia, la leucemia mieloide crónica, el mieloma múltiple, el linfoma folicular, el tumor carcinoide y el melanoma maligno. IntronA también se emplea para el tratamiento de las hepatitis B o C crónicas, que son infecciones virales del hígado.

2. ANTES DE USAR INTRONA

- Informe a su médico si ha padecido en algún momento un ataque cardíaco o un problema de corazón; si ha presentado problemas respiratorios o neumonía, problemas de coagulación de la sangre, enfermedades del hígado, problemas de tiroides, diabetes o una presión arterial alta o baja.
- Informe a su médico si alguna vez ha sido tratado por depresión o cualquier otro trastorno psiquiátrico; confusión; pérdida de consciencia.
- Si está tomando Shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas, comuníquese a su médico.

No use IntronA:

- si es hipersensible (alérgico) al interferón o a cualquiera de los demás componentes de IntronA.
- si Vd. presenta una enfermedad cardíaca severa.
- si Vd. presenta una disfunción renal o hepática.
- si Vd. presenta una enfermedad hepática avanzada descompensada (no controlada).
- si Vd. presenta una hepatitis y ha sido tratado recientemente con medicamentos que deprimen el sistema inmune (excluyendo el tratamiento breve con corticosteroides).
- si Vd. presenta historia de epilepsia (convulsiones), o trastorno severo nervioso o mental.
- si Vd. presenta historia de enfermedad autoinmune, o si ha recibido un trasplante y se encuentra tomando medicinas que deprimen su sistema inmune (su sistema inmune le ayuda a protegerle frente a las infecciones).
- si Vd. presenta una enfermedad tiroidea que no esté bien controlada.

Tenga especial cuidado con IntronA:

- si Vd. está embarazada o piensa quedarse embarazada (véase Embarazo).
- si Vd. tiene una psoriasis, podría empeorar durante el tratamiento con IntronA.
- cuando esté recibiendo IntronA, de manera pasajera puede presentar un aumento del riesgo de contraer infecciones. Acuda a su médico si cree que está contrayendo una infección.
- si Vd. desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria, tales como fiebre, tos o cualquier dificultad respiratoria, comuníquese a su médico.
- si Vd. presenta una hemorragia anormal u observa que se le producen hematomas, acuda a su médico inmediatamente.
- si Vd. desarrolla síntomas de reacción alérgica severa (tales como dificultad para respirar, ruidos torácicos o ronchas cutáneas) mientras esté tomando esta medicación, acuda inmediatamente al médico.

Mientras que esté recibiendo tratamiento con IntronA

Es posible que su médico le recomiende que beba más líquidos de lo habitual para prevenir que se le produzca una bajada de presión arterial.

Embarazo

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. En los estudios en animales gestantes, los interferones a veces han provocado el aborto. Se desconoce el efecto sobre el embarazo humano.

Si se le prescribe IntronA en combinación con ribavirina, es de especial importancia que lea la sección de embarazo del Prospecto de ribavirina.

Lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. No amamante a un lactante si está siendo tratada con IntronA.

Conducción y uso de máquinas:

No conduzca o maneje máquinas si este medicamento le produce somnolencia, cansancio o confusión.

Uso de otros medicamentos:

IntronA puede potenciar los efectos de sustancias que deprimen su sistema nervioso, provocando posiblemente somnolencia. Por tanto, consulte con su médico o farmacéutico acerca del consumo de bebidas alcohólicas o de la toma de medicamentos para dormir, sedantes o analgésicos mayores.

Informe a su médico si está tomando teofilina o aminofilina para el asma, y acerca de cualquier otro medicamento que esté tomando, o que ha tomado recientemente, incluso no recetado, ya que puede que sea preciso el ajuste de la dosis de algunos medicamentos mientras esté recibiendo tratamiento con IntronA.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

3. CÓMO USAR INTRONA

Su médico le ha prescrito IntronA específicamente para usted y su estado actual; no comparta este medicamento con nadie.

Su médico ha determinado la dosis exacta de IntronA a administrarle de acuerdo con sus necesidades individuales. La dosis a administrar dependerá de la enfermedad a tratar.

Si se inyecta IntronA usted mismo, asegúrese de que la dosis que le han prescrito aparece claramente con el envase del medicamento que ha recibido. Lo mejor para las dosis que han de administrarse 3 veces a la semana es efectuarlo en días alternos.

A continuación se presenta la dosis inicial habitual para cada enfermedad; sin embargo, las dosis individuales pueden variar, y el médico puede modificar su dosis basándose en sus necesidades específicas:

Hepatitis B crónica: 5 a 10 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Hepatitis C crónica: 3 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Tricoleucemia: 2 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Leucemia mieloide crónica: 4-5 millones de UI/m² al día inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Mieloma múltiple: 3 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Linfoma folicular: concomitantemente con quimioterapia, 5 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Tumor carcinoide: 5 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Melanoma maligno, tratamiento de inducción: 20 millones de UI/m², por vía intravenosa, administrados una vez al día 5 días por semana durante 4 semanas. Tratamiento de mantenimiento: 10 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Su médico puede prescribirle una dosis diferente de IntronA solo o en combinación con otros medicamentos (por ejemplo, citarabina, ribavirina). Si se le prescribe IntronA en combinación con otro medicamento, para obtener más información por favor vea también el Prospecto del medicamento que

va a usar en combinación. Su médico determinará la pauta y régimen de administración exactos de acuerdo a sus necesidades. Si estima que la acción de IntronA es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Vía subcutánea:

IntronA se administra generalmente por vía subcutánea. Esto significa que IntronA se debe inyectar con una aguja corta en el tejido graso que se encuentra inmediatamente por debajo de la piel. Si se va a administrar este medicamento usted mismo, será instruido acerca de cómo preparar y administrarse la inyección. Con este prospecto se facilitan unas instrucciones detalladas para la administración subcutánea (vea al final del prospecto CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA).

Perfusión intravenosa:

La perfusión deberá prepararse inmediatamente antes de su empleo. El polvo liofilizado de IntronA debe reconstituirse mediante la adición al vial de 1 ml de agua para preparaciones inyectables. A continuación se extrae del (de los) vial(es) la cantidad calculada de interferón correspondiente a la dosis adecuada, se añade a 100 ml de solución de cloruro sódico al 0,9 % y se administra a lo largo de 20 minutos. La concentración final de interferón en la solución de cloruro sódico al 0,9 % no deberá ser menor de 1×10^5 UI/ml.

CON INTRONA NO PUEDE PERFUNDIRSE CONCOMITANTEMENTE NINGÚN OTRO MEDICAMENTO.

Se administra una dosis de IntronA en cada día programado. IntronA se administra de manera diaria (5 ó 7 veces por semana) o tres veces por semana, en días alternos, por ejemplo en lunes, miércoles y viernes. Los interferones pueden provocar un cansancio mayor de lo normal; si se inyecta usted mismo este medicamento, hágalo en el momento de acostarse.

Utilice IntronA exactamente como se lo señale su médico. No supere la dosis recomendada y use IntronA durante el tiempo que se le haya prescrito.

Si Vd. usa más IntronA del que debiera:

Comuníquese a su médico o profesional sanitario lo antes posible.

Si olvidó usar IntronA:

Si está usted autoadministrándose el tratamiento, inyéctese la dosis recomendada cuando se dé cuenta del olvido y luego prosiga con su tratamiento normal. No doble la dosis prescrita. Si le han programado la inyección diaria de este producto y accidentalmente omite la dosis de un día entero, continúe el tratamiento el día siguiente a la dosis habitual. Si lo precisa, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, IntronA puede tener efectos adversos. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica.

Si se produce alguno de los siguientes efectos adversos, interrumpa el tratamiento con IntronA e informe inmediatamente a su médico o acuda a la sala de urgencias del hospital más cercano:

- hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que pueda provocar dificultad para tragar o respirar; ronchas cutáneas; desmayo.

Todos son efectos adversos muy graves. Si los presenta, podría haber desarrollado una reacción alérgica grave a IntronA. Podría necesitar atención médica urgente u hospitalización. Estos efectos adversos tan graves son muy escasos.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- dolor de pecho o tos persistente y severa; latidos cardíacos irregulares o rápidos; confusión, depresión mental, sensación de entumecimiento u hormigueo o dolor en las manos o pies; crisis epiléptica (convulsiones); trastornos del sueño, de la capacidad de pensar o de la concentración; estado mental alterado; comportamiento agresivo, deseos de autoagresión; fuerte dolor de estómago; heces negras o alquitranadas; sangre en heces o en orina, hemorragia nasal intensa; piel cérea o muy pálida, nivel elevado de azúcar en sangre, aparición de fiebre o escalofríos tras unas semanas de tratamiento, dolor lumbar bajo o dolor de costado, dificultad al orinar, trastornos visuales o de la audición.

Estos pueden indicar efectos adversos graves que pueden requerir atención médica urgente.

Al comienzo del tratamiento con IntronA, puede experimentar una reacción de tipo gripal, con fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolores musculares, dolor articular y escalofríos/escalofríos violentos. Si presentara estos síntomas es posible que su médico le recete paracetamol.

Otros efectos adversos que se pueden producir incluyen:

- dolor, hinchazón y enrojecimiento en el punto de inyección, caída del cabello, mareo, cambios en el apetito, dolores de estómago, diarrea, náuseas (ganas de vomitar), infección vírica, ansiedad, dolor de garganta y dolor al tragar, sensación de malestar general, presión arterial elevada o baja, migrañas, dolores de cabeza, sofocos, problemas menstruales, disminución del apetito sexual, problemas con la glándula tiroidea, encías sangrantes, sequedad de boca, llaga en la boca o en la lengua, herpes simplex (herpes febril), trastornos del gusto, pérdida de peso, trastorno estomacal, dispepsia (pirosis), vómitos, estreñimiento, aumento del tamaño del hígado (problemas hepáticos), heces blandas, problemas renales, sinusitis, neumonía, agitación, irritabilidad, somnolencia, debilidad, cambios en el estado de ánimo, nerviosismo, tos (a veces severa), dificultad al respirar, congestión o goteo nasal, picor, piel seca o enrojecida, erupción cutánea, aumento de la sudoración, dolor muscular repentino y severo, disminución de la sensibilidad táctil, calambres en las piernas, dolor de espalda y alteraciones en la analítica sanguínea.

Muy escasamente, IntronA solo o en combinación con ribavirina (Rebetol) se puede asociar con anemia aplásica.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis (una enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor articular e hinchazón, lesiones en la piel y glándulas hinchadas). Consulte con su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

En algunos pacientes se pueden producir otros efectos adversos no descritos anteriormente. Si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE INTRONA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar entre 2°C – 8°C (en nevera). No congelar. En caso de viajes cortos, el producto no reconstituido puede mantenerse fuera de la nevera a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta cuatro semanas antes de su uso. Si el producto no se utiliza durante este periodo de cuatro semanas, debe desecharse.

No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en el envase.

No utilice IntronA si observa cambios en el aspecto de IntronA, polvo o solución inyectable.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles
Belgique/Belgien
Tél: + 32-(0)2 370 92 11

Danmark

Hvedemarken 12
DK-3520 Farum
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssebroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)30 240 88 88

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Ankerveien 209
N-1359 Eiksmarka
Tlf: + 47 67 16 64 50

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-1 0 98 97 300

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix - Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Casal do colaride
Aigualva
P-2735 Cacém
Tel: + 351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tlf: + 358-(0)9 613 55 51

Ísland

Lynghálsi 13
IS-110 Reykjavík
Tel: + 354 540 80 00

Sverige

Box 27190
S-10252 Stockholm
Tlf: + 46-(0)8 522 21 500

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
United Kingdom
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Italia

Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Este prospecto fue aprobado el

CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA

Las siguientes instrucciones explican cómo inyectarse IntronA usted mismo. Por favor, lea las instrucciones atentamente y sígalas paso a paso. Su médico o su ayudante le instruirán acerca de cómo autoinyectarse IntronA. No intente practicarse usted mismo la inyección a menos que esté seguro de haber entendido el procedimiento y los requisitos para la autoinyección.

Preparación

Reúna los elementos necesarios antes de comenzar:

- un vial de IntronA polvo para inyectable;
- una ampolla de disolvente para IntronA (agua para preparaciones inyectables, 1 ml);
- una jeringa de 2 ml;
- una aguja larga (por ejemplo, de 0,8 × 40 mm [calibre 21, 1,5 pulgadas]) destinada a añadir el agua para preparaciones inyectables al vial de polvo de IntronA;
- una aguja corta (por ejemplo, de 0,3 × 13 mm [calibre 30, 0,5 pulgadas]) para la inyección subcutánea;
- una toallita limpiadora.

Lávese las manos cuidadosamente.

Reconstitución de IntronA, polvo para inyectable

Retire la cápsula protectora del vial de IntronA. Limpie el tapón de goma del vial con una toallita limpiadora. Puede conservar la toallita para limpiar la zona de la piel donde se inyectará la dosis. Retire la jeringa del envoltorio. No toque la punta de la jeringa. Coja la aguja larga y colóquela firmemente en la punta de la jeringa. Retire el protector de la aguja sin tocar la aguja y mantenga la jeringa con la aguja en su mano. Golpee la parte superior de la ampolla de disolvente suavemente con un dedo para asegurar que todo el líquido esté en el fondo de la ampolla. Rompa la parte superior de la ampolla de disolvente. Inserte la aguja en la ampolla de disolvente y extraiga todo el disolvente.

Para preparar la solución de IntronA inserte la aguja a través del tapón de goma del vial de IntronA y coloque con cuidado la punta de la aguja contra la pared de vidrio del vial sin tocar con las manos la parte superior limpia del vial.

Inyecte el disolvente lentamente, dirigiendo el chorro de líquido hacia la pared de vidrio del vial para evitar la producción de burbujas de aire. No dirija el chorro hacia el polvo blanco del fondo del vial. Para disolver el contenido de color blanco, mueva el vial de IntronA con un suave movimiento rotatorio dejando la aguja de la jeringa en el vial, hasta que su contenido se haya disuelto por completo. No lo agite. Si se forman burbujas de aire, antes de retirar la dosis del vial espere hasta que la solución se sedimente y las burbujas suban hasta la parte superior de la solución y desaparezcan. Utilice esta solución inmediatamente.

Medición de la dosis de IntronA a partir del polvo para inyectable reconstituido

Vuelva el vial y la jeringa boca abajo con una mano. Asegúrese de que la punta de la aguja se encuentra en la solución reconstituida de IntronA. La otra mano debe quedar libre para mover el émbolo. Tire lentamente del émbolo para extraer a la jeringa la dosis correcta que le haya prescrito su médico.

Mantenga la jeringa con la aguja en el vial mirando hacia arriba, retire la jeringa de la aguja larga dejando la aguja en el vial y sin tocar la punta de la jeringa. Coja la aguja corta y colóquela firmemente en la punta de la jeringa. Retire el protector de la aguja, de la aguja de la jeringa y examine si hay burbujas de aire en la jeringa. Si observa burbujas, tire del émbolo un poco hacia atrás; golpee la jeringa suavemente con un dedo, con la aguja mirando hacia arriba, hasta que desaparezcan las burbujas. Empuje el émbolo lentamente hasta volver a la dosis correcta. Vuelva a colocar el protector de la aguja y coloque la jeringa con la aguja en una superficie plana.

Asegúrese de que la solución se encuentra a una temperatura ambiente de hasta 25°C. Si la solución está fría, caliente la jeringa entre las palmas de las manos. Examine la solución reconstituida antes de la administración: no la utilice si observa un cambio de color o la presencia de partículas. Ahora ya está listo para inyectarse la dosis.

Inyección de la solución

Elija el punto de inyección. Las mejores zonas para la inyección son los tejidos con una capa de grasa entre la piel y el músculo: muslo, superficie externa de la parte superior del brazo (podría necesitar la ayuda de otra persona para utilizar esta zona), abdomen (excepto el ombligo o la cintura). Si está usted sumamente delgado, utilice tan sólo el muslo o la superficie externa del brazo para la inyección. Cambie cada vez el punto de inyección.

Limpie y desinfecte la piel donde vaya a ponerse la inyección. Espere a que se seque la zona. Retire el protector de la aguja. Con una mano, tome un pliegue de piel que ceda con facilidad. Con la otra mano sujete la jeringa como si fuera un lápiz. Inserte la aguja en el pellizco de piel con un ángulo de 45° a 90°. Inyecte la solución empujando suavemente el émbolo hasta el fondo.

Extraiga la aguja de la piel. Presione el punto de inyección con un pequeño apósito o una gasa estéril, si fuera necesario, durante unos segundos. No masajee el punto de inyección. Si sangra, cúbralo con una tirita.

El vial, la ampolla y los materiales de inyección de un solo uso deben desecharse. Tire la jeringa y las agujas de manera segura en un recipiente cerrado.

PROSPECTO

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.

En este prospecto:

1. Qué es IntronA y para qué se utiliza
2. Antes de usar IntronA
3. Cómo usar IntronA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de IntronA
6. Información adicional

IntronA, 18 millones de UI polvo y disolvente para solución inyectable Interferón alfa-2b

- El principio activo es interferón alfa-2b recombinante, 18 millones de UI/vial.
- Los demás componentes son glicina, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico y solución de albúmina humana.
- Disolvente: agua para preparaciones inyectables 1 ml/ampolla

Titular de la Autorización de Comercialización:

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Bélgica

Fabricante:

SP (Brinny) Company
Innishannon
County Cork
Irlanda

1. QUÉ ES INTRONA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

La forma farmacéutica es:

- polvo y disolvente para solución inyectable

IntronA se presenta en los siguientes formatos:

- 1 vial de polvo para solución inyectable, 1 ampolla de agua para preparaciones inyectables, 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

IntronA (interferón alfa-2b) modifica la respuesta del sistema inmune del organismo para ayudar en la lucha frente a infecciones y enfermedades severas. IntronA se utiliza para el tratamiento de ciertas enfermedades que afectan a sangre, médula ósea, ganglios linfáticos o piel, y que pueden extenderse por el organismo. Se incluyen la tricoleucemia, la leucemia mieloide crónica, el mieloma múltiple, el linfoma folicular, el tumor carcinoide y el melanoma maligno. IntronA también se emplea para el tratamiento de las hepatitis B o C crónicas, que son infecciones virales del hígado.

2. ANTES DE USAR INTRONA

- Informe a su médico si ha padecido en algún momento un ataque cardíaco o un problema de corazón; si ha presentado problemas respiratorios o neumonía, problemas de coagulación de la sangre, enfermedades del hígado, problemas de tiroides, diabetes o una presión arterial alta o baja.

- Informe a su médico si alguna vez ha sido tratado por depresión o cualquier otro trastorno psiquiátrico; confusión; pérdida de consciencia.
- Si está tomando Shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas, comuníquesele a su médico.

No use IntronA:

- si es hipersensible (alérgico) al interferón o a cualquiera de los demás componentes de IntronA.
- si Vd. presenta una enfermedad cardíaca severa.
- si Vd. presenta una disfunción renal o hepática.
- si Vd. presenta una enfermedad hepática avanzada descompensada (no controlada).
- si Vd. presenta una hepatitis y ha sido tratado recientemente con medicamentos que deprimen el sistema inmune (excluyendo el tratamiento breve con corticosteroides).
- si Vd. presenta historia de epilepsia (convulsiones), o trastorno severo nervioso o mental.
- si Vd. presenta historia de enfermedad autoinmune, o si ha recibido un trasplante y se encuentra tomando medicinas que deprimen su sistema inmune (su sistema inmune le ayuda a protegerle frente a las infecciones).
- si Vd. presenta una enfermedad tiroidea que no esté bien controlada.

Tenga especial cuidado con IntronA:

- si Vd. está embarazada o piensa quedarse embarazada (véase Embarazo).
- si Vd. tiene una psoriasis, podría empeorar durante el tratamiento con IntronA.
- cuando esté recibiendo IntronA, de manera pasajera puede presentar un aumento del riesgo de contraer infecciones. Acuda a su médico si cree que está contrayendo una infección.
- si Vd. desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria, tales como fiebre, tos o cualquier dificultad respiratoria, comuníquesele a su médico.
- si Vd. presenta una hemorragia anormal u observa que se le producen hematomas, acuda a su médico inmediatamente.
- si Vd. desarrolla síntomas de reacción alérgica severa (tales como dificultad para respirar, ruidos torácicos o ronchas cutáneas) mientras esté tomando esta medicación, acuda inmediatamente al médico.

Mientras que esté recibiendo tratamiento con IntronA

Es posible que su médico le recomiende que beba más líquidos de lo habitual para prevenir que se le produzca una bajada de presión arterial.

Embarazo

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. En los estudios en animales gestantes, los interferones a veces han provocado el aborto. Se desconoce el efecto sobre el embarazo humano.

Si se le prescribe IntronA en combinación con ribavirina, es de especial importancia que lea la sección de embarazo del Prospecto de ribavirina.

Lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. No amamante a un lactante si está siendo tratada con IntronA.

Conducción y uso de máquinas:

No conduzca o maneje máquinas si este medicamento le produce somnolencia, cansancio o confusión.

Uso de otros medicamentos:

IntronA puede potenciar los efectos de sustancias que deprimen su sistema nervioso, provocando posiblemente somnolencia. Por tanto, consulte con su médico o farmacéutico acerca del consumo de bebidas alcohólicas o de la toma de medicamentos para dormir, sedantes o analgésicos mayores.

Informe a su médico si está tomando teofilina o aminofilina para el asma, y acerca de cualquier otro medicamento que esté tomando, o que ha tomado recientemente, incluso no recetado, ya que puede

que sea preciso el ajuste de la dosis de algunos medicamentos mientras esté recibiendo tratamiento con IntronA.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

3. CÓMO USAR INTRONA

Su médico le ha prescrito IntronA específicamente para usted y su estado actual; no comparta este medicamento con nadie.

Su médico ha determinado la dosis exacta de IntronA a administrarle de acuerdo con sus necesidades individuales. La dosis a administrar dependerá de la enfermedad a tratar.

Si se inyecta IntronA usted mismo, asegúrese de que la dosis que le han prescrito aparece claramente con el envase del medicamento que ha recibido. Lo mejor para las dosis que han de administrarse 3 veces a la semana es efectuarlo en días alternos.

A continuación se presenta la dosis inicial habitual para cada enfermedad; sin embargo, las dosis individuales pueden variar, y el médico puede modificar su dosis basándose en sus necesidades específicas:

Hepatitis B crónica: 5 a 10 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Hepatitis C crónica: 3 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Tricoleucemia: 2 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Leucemia mieloide crónica: 4-5 millones de UI/m² al día inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Mieloma múltiple: 3 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Linfoma folicular: concomitantemente con quimioterapia, 5 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Tumor carcinoide: 5 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Melanoma maligno, tratamiento de inducción: 20 millones de UI/m², por vía intravenosa, administrados una vez al día 5 días por semana durante 4 semanas. Tratamiento de mantenimiento: 10 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Su médico puede prescribirle una dosis diferente de IntronA solo o en combinación con otros medicamentos (por ejemplo, citarabina, ribavirina). Si se le prescribe IntronA en combinación con otro medicamento, para obtener más información por favor vea también el Prospecto del medicamento que va a usar en combinación. Su médico determinará la pauta y régimen de administración exactos de acuerdo a sus necesidades. Si estima que la acción de IntronA es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Vía subcutánea:

IntronA se administra generalmente por vía subcutánea. Esto significa que IntronA se debe inyectar con una aguja corta en el tejido graso que se encuentra inmediatamente por debajo de la piel. Si se va a administrar este medicamento usted mismo, será instruido acerca de cómo preparar y administrarse la inyección. Con este prospecto se facilitan unas instrucciones detalladas para la administración subcutánea (vea al final del prospecto CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA).

Perfusión intravenosa:

La perfusión deberá prepararse inmediatamente antes de su empleo. El polvo liofilizado de IntronA debe reconstituirse mediante la adición al vial de 1 ml de agua para preparaciones inyectables. A continuación se extrae del (de los) vial(es) la cantidad calculada de interferón correspondiente a la dosis adecuada, se añade a 100 ml de solución de cloruro sódico al 0,9 % y se administra a lo largo de 20 minutos. La concentración final de interferón en la solución de cloruro sódico al 0,9 % no deberá ser menor de 1×10^5 UI/ml.

CON INTRONA NO PUEDE PERFUNDIRSE CONCOMITANTEMENTE NINGÚN OTRO MEDICAMENTO.

Se administra una dosis de IntronA en cada día programado. IntronA se administra de manera diaria (5 ó 7 veces por semana) o tres veces por semana, en días alternos, por ejemplo en lunes, miércoles y viernes. Los interferones pueden provocar un cansancio mayor de lo normal; si se inyecta usted mismo este medicamento, hágalo en el momento de acostarse.

Utilice IntronA exactamente como se lo señale su médico. No supere la dosis recomendada y use IntronA durante el tiempo que se le haya prescrito.

Si Vd. usa más IntronA del que debiera:

Comuníquese a su médico o profesional sanitario lo antes posible.

Si olvidó usar IntronA:

Si está usted autoadministrándose el tratamiento, inyéctese la dosis recomendada cuando se dé cuenta del olvido y luego prosiga con su tratamiento normal. No doble la dosis prescrita. Si le han programado la inyección diaria de este producto y accidentalmente omite la dosis de un día entero, continúe el tratamiento el día siguiente a la dosis habitual. Si lo precisa, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, IntronA puede tener efectos adversos. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica.

Si se produce alguno de los siguientes efectos adversos, interrumpa el tratamiento con IntronA e informe inmediatamente a su médico o acuda a la sala de urgencias del hospital más cercano:

- hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que pueda provocar dificultad para tragar o respirar; ronchas cutáneas; desmayo.

Todos son efectos adversos muy graves. Si los presenta, podría haber desarrollado una reacción alérgica grave a IntronA. Podría necesitar atención médica urgente u hospitalización. Estos efectos adversos tan graves son muy escasos.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- dolor de pecho o tos persistente y severa; latidos cardíacos irregulares o rápidos; confusión, depresión mental, sensación de entumecimiento u hormigueo o dolor en las manos o pies; crisis epiléptica (convulsiones); trastornos del sueño, de la capacidad de pensar o de la concentración; estado mental alterado; comportamiento agresivo, deseos de autoagresión; fuerte dolor de estómago; heces negras o alquitranadas; sangre en heces o en orina, hemorragia nasal intensa; piel cerosa o muy pálida, nivel elevado de azúcar en sangre, aparición de fiebre o escalofríos tras

unas semanas de tratamiento, dolor lumbar bajo o dolor de costado, dificultad al orinar, trastornos visuales o de la audición.

Estos pueden indicar efectos adversos graves que pueden requerir atención médica urgente.

Al comienzo del tratamiento con IntronA, puede experimentar una reacción de tipo gripal, con fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolores musculares, dolor articular y escalofríos/escalofríos violentos. Si presentara estos síntomas es posible que su médico le recete paracetamol.

Otros efectos adversos que se pueden producir incluyen:

- dolor, hinchazón y enrojecimiento en el punto de inyección, caída del cabello, mareo, cambios en el apetito, dolores de estómago, diarrea, náuseas (ganas de vomitar), infección vírica, ansiedad, dolor de garganta y dolor al tragar, sensación de malestar general, presión arterial elevada o baja, migrañas, dolores de cabeza, sofocos, problemas menstruales, disminución del apetito sexual, problemas con la glándula tiroidea, encías sangrantes, sequedad de boca, llaga en la boca o en la lengua, herpes simplex (herpes febril), trastornos del gusto, pérdida de peso, trastorno estomacal, dispepsia (pirosis), vómitos, estreñimiento, aumento del tamaño del hígado (problemas hepáticos), heces blandas, problemas renales, sinusitis, neumonía, agitación, irritabilidad, somnolencia, debilidad, cambios en el estado de ánimo, nerviosismo, tos (a veces severa), dificultad al respirar, congestión o goteo nasal, picor, piel seca o enrojecida, erupción cutánea, aumento de la sudoración, dolor muscular repentino y severo, disminución de la sensibilidad táctil, calambres en las piernas, dolor de espalda y alteraciones en la analítica sanguínea.

Muy escasamente, IntronA solo o en combinación con ribavirina (Rebetol) se puede asociar con anemia aplásica.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis (una enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor articular e hinchazón, lesiones en la piel y glándulas hinchadas). Consulte con su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

En algunos pacientes se pueden producir otros efectos adversos no descritos anteriormente. Si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE INTRONA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar entre 2°C – 8°C (en nevera). No congelar. En caso de viajes cortos, el producto no reconstituido puede mantenerse fuera de la nevera a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta cuatro semanas antes de su uso. Si el producto no se utiliza durante este periodo de cuatro semanas, debe desecharse.

No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en el envase.

No utilice IntronA si observa cambios en el aspecto de IntronA, polvo o solución inyectable.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles
Belgique/Belgien
Tél: + 32-(0)2 370 92 11

Danmark

Hvedemarken 12
DK-3520 Farum
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssebroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)30 240 88 88

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Ankerveien 209
N-1359 Eiksmarka
Tlf: + 47 67 16 64 50

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-1 0 98 97 300

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix - Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Casal do colaride
Aigualva
P-2735 Cacém
Tel: + 351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tlf: + 358-(0)9 613 55 51

Ísland

Lynghálsi 13
IS-110 Reykjavík
Tel: + 354 540 80 00

Sverige

Box 27190
S-10252 Stockholm
Tlf: + 46-(0)8 522 21 500

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
United Kingdom
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Italia

Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Este prospecto fue aprobado el

CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA

Las siguientes instrucciones explican cómo inyectarse IntronA usted mismo. Por favor, lea las instrucciones atentamente y sígalas paso a paso. Su médico o su ayudante le instruirán acerca de cómo autoinyectarse IntronA. No intente practicarse usted mismo la inyección a menos que esté seguro de haber entendido el procedimiento y los requisitos para la autoinyección.

Preparación

Reúna los elementos necesarios antes de comenzar:

- un vial de IntronA polvo para inyectable;
- una ampolla de disolvente para IntronA (agua para preparaciones inyectables, 1 ml);
- una jeringa de 2 ml;
- una aguja larga (por ejemplo, de 0,8 × 40 mm [calibre 21, 1,5 pulgadas]) destinada a añadir el agua para preparaciones inyectables al vial de polvo de IntronA;
- una aguja corta (por ejemplo, de 0,3 × 13 mm [calibre 30, 0,5 pulgadas]) para la inyección subcutánea;
- una toallita limpiadora.

Lávese las manos cuidadosamente.

Reconstitución de IntronA, polvo para inyectable

Retire la cápsula protectora del vial de IntronA. Limpie el tapón de goma del vial con una toallita limpiadora. Puede conservar la toallita para limpiar la zona de la piel donde se inyectará la dosis. Retire la jeringa del envoltorio. No toque la punta de la jeringa. Coja la aguja larga y colóquela firmemente en la punta de la jeringa. Retire el protector de la aguja sin tocar la aguja y mantenga la jeringa con la aguja en su mano. Golpee la parte superior de la ampolla de disolvente suavemente con un dedo para asegurar que todo el líquido esté en el fondo de la ampolla. Rompa la parte superior de la ampolla de disolvente. Inserte la aguja en la ampolla de disolvente y extraiga todo el disolvente.

Para preparar la solución de IntronA inserte la aguja a través del tapón de goma del vial de IntronA y coloque con cuidado la punta de la aguja contra la pared de vidrio del vial sin tocar con las manos la parte superior limpia del vial.

Inyecte el disolvente lentamente, dirigiendo el chorro de líquido hacia la pared de vidrio del vial para evitar la producción de burbujas de aire. No dirija el chorro hacia el polvo blanco del fondo del vial. Para disolver el contenido de color blanco, mueva el vial de IntronA con un suave movimiento rotatorio dejando la aguja de la jeringa en el vial, hasta que su contenido se haya disuelto por completo. No lo agite. Si se forman burbujas de aire, antes de retirar la dosis del vial espere hasta que la solución se sedimente y las burbujas suban hasta la parte superior de la solución y desaparezcan. Utilice esta solución inmediatamente.

Medición de la dosis de IntronA a partir del polvo para inyectable reconstituido

Vuelva el vial y la jeringa boca abajo con una mano. Asegúrese de que la punta de la aguja se encuentra en la solución reconstituida de IntronA. La otra mano debe quedar libre para mover el émbolo. Tire lentamente del émbolo para extraer a la jeringa la dosis correcta que le haya prescrito su médico.

Mantenga la jeringa con la aguja en el vial mirando hacia arriba, retire la jeringa de la aguja larga dejando la aguja en el vial y sin tocar la punta de la jeringa. Coja la aguja corta y colóquela firmemente en la punta de la jeringa. Retire el protector de la aguja, de la aguja de la jeringa y examine si hay burbujas de aire en la jeringa. Si observa burbujas, tire del émbolo un poco hacia atrás; golpee la jeringa suavemente con un dedo, con la aguja mirando hacia arriba, hasta que desaparezcan las burbujas. Empuje el émbolo lentamente hasta volver a la dosis correcta. Vuelva a colocar el protector de la aguja y coloque la jeringa con la aguja en una superficie plana.

Asegúrese de que la solución se encuentra a una temperatura ambiente de hasta 25°C. Si la solución está fría, caliente la jeringa entre las palmas de las manos. Examine la solución reconstituida antes de la administración: no la utilice si observa un cambio de color o la presencia de partículas. Ahora ya está listo para inyectarse la dosis.

Inyección de la solución

Elija el punto de inyección. Las mejores zonas para la inyección son los tejidos con una capa de grasa entre la piel y el músculo: muslo, superficie externa de la parte superior del brazo (podría necesitar la ayuda de otra persona para utilizar esta zona), abdomen (excepto el ombligo o la cintura). Si está usted sumamente delgado, utilice tan sólo el muslo o la superficie externa del brazo para la inyección. Cambie cada vez el punto de inyección.

Limpie y desinfecte la piel donde vaya a ponerse la inyección. Espere a que se seque la zona. Retire el protector de la aguja. Con una mano, tome un pliegue de piel que ceda con facilidad. Con la otra mano sujete la jeringa como si fuera un lápiz. Inserte la aguja en el pellizco de piel con un ángulo de 45° a 90°. Inyecte la solución empujando suavemente el émbolo hasta el fondo.

Extraiga la aguja de la piel. Presione el punto de inyección con un pequeño apósito o una gasa estéril, si fuera necesario, durante unos segundos. No masajee el punto de inyección. Si sangra, cúbralo con una tirita.

El vial, la ampolla y los materiales de inyección de un solo uso deben desecharse. Tire la jeringa y las agujas de manera segura en un recipiente cerrado.

PROSPECTO

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.

En este prospecto:

1. Qué es IntronA y para qué se utiliza
2. Antes de usar IntronA
3. Cómo usar IntronA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de IntronA
6. Información adicional

IntronA, 30 millones de UI polvo y disolvente para solución inyectable Interferón alfa-2b

- El principio activo es interferón alfa-2b recombinante, 30 millones de UI/vial.
- Los demás componentes son glicina, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico y solución de albúmina humana.
- Disolvente: agua para preparaciones inyectables 1 ml/ampolla

Titular de la Autorización de Comercialización:

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Bélgica

Fabricante:

SP (Brinny) Company
Innishannon
County Cork
Irlanda

1. QUÉ ES INTRONA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

La forma farmacéutica es:

- polvo y disolvente para solución inyectable

IntronA se presenta en los siguientes formatos:

- 1 vial de polvo para solución inyectable, 1 ampolla de agua para preparaciones inyectables, 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

IntronA (interferón alfa-2b) modifica la respuesta del sistema inmune del organismo para ayudar en la lucha frente a infecciones y enfermedades severas. IntronA se utiliza para el tratamiento de ciertas enfermedades que afectan a sangre, médula ósea, ganglios linfáticos o piel, y que pueden extenderse por el organismo. Se incluyen la tricoleucemia, la leucemia mieloide crónica, el mieloma múltiple, el linfoma folicular, el tumor carcinoide y el melanoma maligno. IntronA también se emplea para el tratamiento de las hepatitis B o C crónicas, que son infecciones virales del hígado.

2. ANTES DE USAR INTRONA

- Informe a su médico si ha padecido en algún momento un ataque cardíaco o un problema de corazón; si ha presentado problemas respiratorios o neumonía, problemas de coagulación de la sangre, enfermedades del hígado, problemas de tiroides, diabetes o una presión arterial alta o baja.

- Informe a su médico si alguna vez ha sido tratado por depresión o cualquier otro trastorno psiquiátrico; confusión; pérdida de consciencia.
- Si está tomando Shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas, comuníquesele a su médico.

No use IntronA:

- si es hipersensible (alérgico) al interferón o a cualquiera de los demás componentes de IntronA.
- si Vd. presenta una enfermedad cardíaca severa.
- si Vd. presenta una disfunción renal o hepática.
- si Vd. presenta una enfermedad hepática avanzada descompensada (no controlada).
- si Vd. presenta una hepatitis y ha sido tratado recientemente con medicamentos que deprimen el sistema inmune (excluyendo el tratamiento breve con corticosteroides).
- si Vd. presenta historia de epilepsia (convulsiones), o trastorno severo nervioso o mental.
- si Vd. presenta historia de enfermedad autoinmune, o si ha recibido un trasplante y se encuentra tomando medicinas que deprimen su sistema inmune (su sistema inmune le ayuda a protegerle frente a las infecciones).
- si Vd. presenta una enfermedad tiroidea que no esté bien controlada.

Tenga especial cuidado con IntronA:

- si Vd. está embarazada o piensa quedarse embarazada (véase Embarazo).
- si Vd. tiene una psoriasis, podría empeorar durante el tratamiento con IntronA.
- cuando esté recibiendo IntronA, de manera pasajera puede presentar un aumento del riesgo de contraer infecciones. Acuda a su médico si cree que está contrayendo una infección.
- si Vd. desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria, tales como fiebre, tos o cualquier dificultad respiratoria, comuníquesele a su médico.
- si Vd. presenta una hemorragia anormal u observa que se le producen hematomas, acuda a su médico inmediatamente.
- si Vd. desarrolla síntomas de reacción alérgica severa (tales como dificultad para respirar, ruidos torácicos o ronchas cutáneas) mientras esté tomando esta medicación, acuda inmediatamente al médico.

Mientras que esté recibiendo tratamiento con IntronA

Es posible que su médico le recomiende que beba más líquidos de lo habitual para prevenir que se le produzca una bajada de presión arterial.

Embarazo

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. En los estudios en animales gestantes, los interferones a veces han provocado el aborto. Se desconoce el efecto sobre el embarazo humano.

Si se le prescribe IntronA en combinación con ribavirina, es de especial importancia que lea la sección de embarazo del Prospecto de ribavirina.

Lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. No amamante a un lactante si está siendo tratada con IntronA.

Conducción y uso de máquinas:

No conduzca o maneje máquinas si este medicamento le produce somnolencia, cansancio o confusión.

Uso de otros medicamentos:

IntronA puede potenciar los efectos de sustancias que deprimen su sistema nervioso, provocando posiblemente somnolencia. Por tanto, consulte con su médico o farmacéutico acerca del consumo de bebidas alcohólicas o de la toma de medicamentos para dormir, sedantes o analgésicos mayores.

Informe a su médico si está tomando teofilina o aminofilina para el asma, y acerca de cualquier otro medicamento que esté tomando, o que ha tomado recientemente, incluso no recetado, ya que puede

que sea preciso el ajuste de la dosis de algunos medicamentos mientras esté recibiendo tratamiento con IntronA.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

3. CÓMO USAR INTRONA

Su médico le ha prescrito IntronA específicamente para usted y su estado actual; no comparta este medicamento con nadie.

Su médico ha determinado la dosis exacta de IntronA a administrarle de acuerdo con sus necesidades individuales. La dosis a administrar dependerá de la enfermedad a tratar.

Si se inyecta IntronA usted mismo, asegúrese de que la dosis que le han prescrito aparece claramente con el envase del medicamento que ha recibido. Lo mejor para las dosis que han de administrarse 3 veces a la semana es efectuarlo en días alternos.

A continuación se presenta la dosis inicial habitual para cada enfermedad; sin embargo, las dosis individuales pueden variar, y el médico puede modificar su dosis basándose en sus necesidades específicas:

Hepatitis B crónica: 5 a 10 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Hepatitis C crónica: 3 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Tricoleucemia: 2 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Leucemia mieloide crónica: 4-5 millones de UI/m² al día inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Mieloma múltiple: 3 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Linfoma folicular: concomitantemente con quimioterapia, 5 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Tumor carcinoide: 5 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Melanoma maligno, tratamiento de inducción: 20 millones de UI/m², por vía intravenosa, administrados una vez al día 5 días por semana durante 4 semanas. Tratamiento de mantenimiento: 10 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Su médico puede prescribirle una dosis diferente de IntronA solo o en combinación con otros medicamentos (por ejemplo, citarabina, ribavirina). Si se le prescribe IntronA en combinación con otro medicamento, para obtener más información por favor vea también el Prospecto del medicamento que va a usar en combinación. Su médico determinará la pauta y régimen de administración exactos de acuerdo a sus necesidades. Si estima que la acción de IntronA es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Vía subcutánea:

IntronA se administra generalmente por vía subcutánea. Esto significa que IntronA se debe inyectar con una aguja corta en el tejido graso que se encuentra inmediatamente por debajo de la piel. Si se va a administrar este medicamento usted mismo, será instruido acerca de cómo preparar y administrarse la inyección. Con este prospecto se facilitan unas instrucciones detalladas para la administración subcutánea (vea al final del prospecto CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA).

Perfusión intravenosa:

La perfusión deberá prepararse inmediatamente antes de su empleo. El polvo liofilizado de IntronA debe reconstituirse mediante la adición al vial de 1 ml de agua para preparaciones inyectables. A continuación se extrae del (de los) vial(es) la cantidad calculada de interferón correspondiente a la dosis adecuada, se añade a 100 ml de solución de cloruro sódico al 0,9 % y se administra a lo largo de 20 minutos. La concentración final de interferón en la solución de cloruro sódico al 0,9 % no deberá ser menor de 1×10^5 UI/ml.

CON INTRONA NO PUEDE PERFUNDIRSE CONCOMITANTEMENTE NINGÚN OTRO MEDICAMENTO.

Se administra una dosis de IntronA en cada día programado. IntronA se administra de manera diaria (5 ó 7 veces por semana) o tres veces por semana, en días alternos, por ejemplo en lunes, miércoles y viernes. Los interferones pueden provocar un cansancio mayor de lo normal; si se inyecta usted mismo este medicamento, hágalo en el momento de acostarse.

Utilice IntronA exactamente como se lo señale su médico. No supere la dosis recomendada y use IntronA durante el tiempo que se le haya prescrito.

Si Vd. usa más IntronA del que debiera:

Comuníquese a su médico o profesional sanitario lo antes posible.

Si olvidó usar IntronA:

Si está usted autoadministrándose el tratamiento, inyéctese la dosis recomendada cuando se dé cuenta del olvido y luego prosiga con su tratamiento normal. No doble la dosis prescrita. Si le han programado la inyección diaria de este producto y accidentalmente omite la dosis de un día entero, continúe el tratamiento el día siguiente a la dosis habitual. Si lo precisa, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, IntronA puede tener efectos adversos. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica.

Si se produce alguno de los siguientes efectos adversos, interrumpa el tratamiento con IntronA e informe inmediatamente a su médico o acuda a la sala de urgencias del hospital más cercano:

- hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que pueda provocar dificultad para tragar o respirar; ronchas cutáneas; desmayo.

Todos son efectos adversos muy graves. Si los presenta, podría haber desarrollado una reacción alérgica grave a IntronA. Podría necesitar atención médica urgente u hospitalización. Estos efectos adversos tan graves son muy escasos.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- dolor de pecho o tos persistente y severa; latidos cardíacos irregulares o rápidos; confusión, depresión mental, sensación de entumecimiento u hormigueo o dolor en las manos o pies; crisis epiléptica (convulsiones); trastornos del sueño, de la capacidad de pensar o de la concentración; estado mental alterado; comportamiento agresivo, deseos de autoagresión; fuerte dolor de estómago; heces negras o alquitranadas; sangre en heces o en orina, hemorragia nasal intensa; piel cerosa o muy pálida, nivel elevado de azúcar en sangre, aparición de fiebre o escalofríos tras

unas semanas de tratamiento, dolor lumbar bajo o dolor de costado, dificultad al orinar, trastornos visuales o de la audición.

Estos pueden indicar efectos adversos graves que pueden requerir atención médica urgente.

Al comienzo del tratamiento con IntronA, puede experimentar una reacción de tipo gripal, con fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolores musculares, dolor articular y escalofríos/escalofríos violentos. Si presentara estos síntomas es posible que su médico le recete paracetamol.

Otros efectos adversos que se pueden producir incluyen:

- dolor, hinchazón y enrojecimiento en el punto de inyección, caída del cabello, mareo, cambios en el apetito, dolores de estómago, diarrea, náuseas (ganas de vomitar), infección vírica, ansiedad, dolor de garganta y dolor al tragar, sensación de malestar general, presión arterial elevada o baja, migrañas, dolores de cabeza, sofocos, problemas menstruales, disminución del apetito sexual, problemas con la glándula tiroidea, encías sangrantes, sequedad de boca, llaga en la boca o en la lengua, herpes simplex (herpes febril), trastornos del gusto, pérdida de peso, trastorno estomacal, dispepsia (pirosis), vómitos, estreñimiento, aumento del tamaño del hígado (problemas hepáticos), heces blandas, problemas renales, sinusitis, neumonía, agitación, irritabilidad, somnolencia, debilidad, cambios en el estado de ánimo, nerviosismo, tos (a veces severa), dificultad al respirar, congestión o goteo nasal, picor, piel seca o enrojecida, erupción cutánea, aumento de la sudoración, dolor muscular repentino y severo, disminución de la sensibilidad táctil, calambres en las piernas, dolor de espalda y alteraciones en la analítica sanguínea.

Muy escasamente, IntronA solo o en combinación con ribavirina (Rebetol) se puede asociar con anemia aplásica.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis (una enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor articular e hinchazón, lesiones en la piel y glándulas hinchadas). Consulte con su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

En algunos pacientes se pueden producir otros efectos adversos no descritos anteriormente. Si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE INTRONA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar entre 2°C – 8°C (en nevera). No congelar. En caso de viajes cortos, el producto no reconstituido puede mantenerse fuera de la nevera a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta cuatro semanas antes de su uso. Si el producto no se utiliza durante este periodo de cuatro semanas, debe desecharse.

No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en el envase.

No utilice IntronA si observa cambios en el aspecto de IntronA, polvo o solución inyectable.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles
Belgique/Belgien
Tél: + 32-(0)2 370 92 11

Danmark

Hvedemarken 12
DK-3520 Farum
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssebroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)30 240 88 88

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Ankerveien 209
N-1359 Eiksmarka
Tlf: + 47 67 16 64 50

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-1 0 98 97 300

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix - Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Casal do colaride
Aigualva
P-2735 Cacém
Tel: + 351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tlf: + 358-(0)9 613 55 51

Ísland

Lynghálsi 13
IS-110 Reykjavík
Tel: + 354 540 80 00

Sverige

Box 27190
S-10252 Stockholm
Tlf: + 46-(0)8 522 21 500

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
United Kingdom
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Italia

Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Este prospecto fue aprobado el

CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA

Las siguientes instrucciones explican cómo inyectarse IntronA usted mismo. Por favor, lea las instrucciones atentamente y sígalas paso a paso. Su médico o su ayudante le instruirán acerca de cómo autoinyectarse IntronA. No intente practicarse usted mismo la inyección a menos que esté seguro de haber entendido el procedimiento y los requisitos para la autoinyección.

Preparación

Reúna los elementos necesarios antes de comenzar:

- un vial de IntronA polvo para inyectable;
- una ampolla de disolvente para IntronA (agua para preparaciones inyectables, 1 ml);
- una jeringa de 2 ml;
- una aguja larga (por ejemplo, de 0,8 × 40 mm [calibre 21, 1,5 pulgadas]) destinada a añadir el agua para preparaciones inyectables al vial de polvo de IntronA;
- una aguja corta (por ejemplo, de 0,3 × 13 mm [calibre 30, 0,5 pulgadas]) para la inyección subcutánea;
- una toallita limpiadora.

Lávese las manos cuidadosamente.

Reconstitución de IntronA, polvo para inyectable

Retire la cápsula protectora del vial de IntronA. Limpie el tapón de goma del vial con una toallita limpiadora. Puede conservar la toallita para limpiar la zona de la piel donde se inyectará la dosis. Retire la jeringa del envoltorio. No toque la punta de la jeringa. Coja la aguja larga y colóquela firmemente en la punta de la jeringa. Retire el protector de la aguja sin tocar la aguja y mantenga la jeringa con la aguja en su mano. Golpee la parte superior de la ampolla de disolvente suavemente con un dedo para asegurar que todo el líquido esté en el fondo de la ampolla. Rompa la parte superior de la ampolla de disolvente. Inserte la aguja en la ampolla de disolvente y extraiga todo el disolvente.

Para preparar la solución de IntronA inserte la aguja a través del tapón de goma del vial de IntronA y coloque con cuidado la punta de la aguja contra la pared de vidrio del vial sin tocar con las manos la parte superior limpia del vial.

Inyecte el disolvente lentamente, dirigiendo el chorro de líquido hacia la pared de vidrio del vial para evitar la producción de burbujas de aire. No dirija el chorro hacia el polvo blanco del fondo del vial. Para disolver el contenido de color blanco, mueva el vial de IntronA con un suave movimiento rotatorio dejando la aguja de la jeringa en el vial, hasta que su contenido se haya disuelto por completo. No lo agite. Si se forman burbujas de aire, antes de retirar la dosis del vial espere hasta que la solución se sedimente y las burbujas suban hasta la parte superior de la solución y desaparezcan. Utilice esta solución inmediatamente.

Medición de la dosis de IntronA a partir del polvo para inyectable reconstituido

Vuelva el vial y la jeringa boca abajo con una mano. Asegúrese de que la punta de la aguja se encuentra en la solución reconstituida de IntronA. La otra mano debe quedar libre para mover el émbolo. Tire lentamente del émbolo para extraer a la jeringa la dosis correcta que le haya prescrito su médico.

Mantenga la jeringa con la aguja en el vial mirando hacia arriba, retire la jeringa de la aguja larga dejando la aguja en el vial y sin tocar la punta de la jeringa. Coja la aguja corta y colóquela firmemente en la punta de la jeringa. Retire el protector de la aguja, de la aguja de la jeringa y examine si hay burbujas de aire en la jeringa. Si observa burbujas, tire del émbolo un poco hacia atrás; golpee la jeringa suavemente con un dedo, con la aguja mirando hacia arriba, hasta que desaparezcan las burbujas. Empuje el émbolo lentamente hasta volver a la dosis correcta. Vuelva a colocar el protector de la aguja y coloque la jeringa con la aguja en una superficie plana.

Asegúrese de que la solución se encuentra a una temperatura ambiente de hasta 25°C. Si la solución está fría, caliente la jeringa entre las palmas de las manos. Examine la solución reconstituida antes de la administración: no la utilice si observa un cambio de color o la presencia de partículas. Ahora ya está listo para inyectarse la dosis.

Inyección de la solución

Elija el punto de inyección. Las mejores zonas para la inyección son los tejidos con una capa de grasa entre la piel y el músculo: muslo, superficie externa de la parte superior del brazo (podría necesitar la ayuda de otra persona para utilizar esta zona), abdomen (excepto el ombligo o la cintura). Si está usted sumamente delgado, utilice tan sólo el muslo o la superficie externa del brazo para la inyección. Cambie cada vez el punto de inyección.

Limpie y desinfecte la piel donde vaya a ponerse la inyección. Espere a que se seque la zona. Retire el protector de la aguja. Con una mano, tome un pliegue de piel que ceda con facilidad. Con la otra mano sujete la jeringa como si fuera un lápiz. Inserte la aguja en el pellizco de piel con un ángulo de 45° a 90°. Inyecte la solución empujando suavemente el émbolo hasta el fondo.

Extraiga la aguja de la piel. Presione el punto de inyección con un pequeño apósito o una gasa estéril, si fuera necesario, durante unos segundos. No masajee el punto de inyección. Si sangra, cúbralo con una tirita.

El vial, la ampolla y los materiales de inyección de un solo uso deben desecharse. Tire la jeringa y las agujas de manera segura en un recipiente cerrado.

PROSPECTO

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.

En este prospecto:

1. Qué es IntronA y para qué se utiliza
2. Antes de usar IntronA
3. Cómo usar IntronA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de IntronA
6. Información adicional

IntronA, 3 millones de UI solución inyectable Interferón alfa-2b

- El principio activo es interferón alfa-2b recombinante, 3 millones de UI en un vial monodosis
- Los demás componentes son fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Titular de la Autorización de Comercialización:

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Bélgica

Fabricante:

SP (Brinny) Company
Innishannon
County Cork
Irlanda

1. QUÉ ES INTRONA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

La forma farmacéutica es:

- solución inyectable

IntronA se presenta en los siguientes formatos:

- 1 vial
- 1 vial, 1 jeringa para inyección, 1 aguja de inyección y 1 toallita limpiadora
- 6 viales, 6 jeringas para inyección, 6 agujas de inyección y 6 toallitas limpiadoras
- 12 viales, 12 jeringas para inyección, 12 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

IntronA (interferón alfa-2b) modifica la respuesta del sistema inmune del organismo para ayudar en la lucha frente a infecciones y enfermedades severas. IntronA se utiliza para el tratamiento de ciertas enfermedades que afectan a sangre, médula ósea, ganglios linfáticos o piel, y que pueden extenderse por el organismo. Se incluyen la tricoleucemia, la leucemia mieloide crónica, el mieloma múltiple, el linfoma folicular, el tumor carcinoide y el melanoma maligno. IntronA también se emplea para el tratamiento de las hepatitis B o C crónicas, que son infecciones virales del hígado.

2. ANTES DE USAR INTRONA

- Informe a su médico si ha padecido en algún momento un ataque cardíaco o un problema de corazón; si ha presentado problemas respiratorios o neumonía, problemas de coagulación de la

sangre, enfermedades del hígado, problemas de tiroides, diabetes o una presión arterial alta o baja.

- Informe a su médico si alguna vez ha sido tratado por depresión o cualquier otro trastorno psiquiátrico; confusión; pérdida de consciencia.
- Si está tomando Shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas, comuníquese a su médico.

No use IntronA:

- si es hipersensible (alérgico) al interferón o a cualquiera de los demás componentes de IntronA.
- si Vd. presenta una enfermedad cardíaca severa.
- si Vd. presenta una disfunción renal o hepática.
- si Vd. presenta una enfermedad hepática avanzada descompensada (no controlada).
- si Vd. presenta una hepatitis y ha sido tratado recientemente con medicamentos que deprimen el sistema inmune (excluyendo el tratamiento breve con corticosteroides).
- si Vd. presenta historia de epilepsia (convulsiones), o trastorno severo nervioso o mental.
- si Vd. presenta historia de enfermedad autoinmune, o si ha recibido un trasplante y se encuentra tomando medicinas que deprimen su sistema inmune (su sistema inmune le ayuda a protegerle frente a las infecciones).
- si Vd. presenta una enfermedad tiroidea que no esté bien controlada.

Tenga especial cuidado con IntronA:

- si Vd. está embarazada o piensa quedarse embarazada (véase Embarazo).
- si Vd. tiene una psoriasis, podría empeorar durante el tratamiento con IntronA.
- cuando esté recibiendo IntronA, de manera pasajera puede presentar un aumento del riesgo de contraer infecciones. Acuda a su médico si cree que está contrayendo una infección.
- si Vd. desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria, tales como fiebre, tos o cualquier dificultad respiratoria, comuníquese a su médico.
- si Vd. presenta una hemorragia anormal u observa que se le producen hematomas, acuda a su médico inmediatamente.
- si Vd. desarrolla síntomas de reacción alérgica severa (tales como dificultad para respirar, ruidos torácicos o ronchas cutáneas) mientras esté tomando esta medicación, acuda inmediatamente al médico.

Mientras que esté recibiendo tratamiento con IntronA

Es posible que su médico le recomiende que beba más líquidos de lo habitual para prevenir que se le produzca una bajada de presión arterial.

Embarazo

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. En los estudios en animales gestantes, los interferones a veces han provocado el aborto. Se desconoce el efecto sobre el embarazo humano.

Si se le prescribe IntronA en combinación con ribavirina, es de especial importancia que lea la sección de embarazo del Prospecto de ribavirina.

Lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. No amamante a un lactante si está siendo tratada con IntronA.

Conducción y uso de máquinas:

No conduzca o maneje máquinas si este medicamento le produce somnolencia, cansancio o confusión.

Uso de otros medicamentos:

IntronA puede potenciar los efectos de sustancias que deprimen su sistema nervioso, provocando posiblemente somnolencia. Por tanto, consulte con su médico o farmacéutico acerca del consumo de bebidas alcohólicas o de la toma de medicamentos para dormir, sedantes o analgésicos mayores.

Informe a su médico si está tomando teofilina o aminofilina para el asma, y acerca de cualquier otro medicamento que esté tomando, o que ha tomado recientemente, incluso no recetado, ya que puede que sea preciso el ajuste de la dosis de algunos medicamentos mientras esté recibiendo tratamiento con IntronA.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

3. CÓMO USAR INTRONA

Su médico le ha prescrito IntronA específicamente para usted y su estado actual; no comparta este medicamento con nadie.

Su médico ha determinado la dosis exacta de IntronA a administrarle de acuerdo con sus necesidades individuales. La dosis a administrar dependerá de la enfermedad a tratar.

Si se inyecta IntronA usted mismo, asegúrese de que la dosis que le han prescrito aparece claramente con el envase del medicamento que ha recibido. Lo mejor para las dosis que han de administrarse 3 veces a la semana es efectuarlo en días alternos.

A continuación se presenta la dosis inicial habitual para cada enfermedad; sin embargo, las dosis individuales pueden variar, y el médico puede modificar su dosis basándose en sus necesidades específicas:

Hepatitis B crónica: 5 a 10 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Hepatitis C crónica: 3 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Tricoleucemia: 2 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Leucemia mieloide crónica: 4-5 millones de UI/m² al día inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Mieloma múltiple: 3 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Linfoma folicular: concomitantemente con quimioterapia, 5 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Tumor carcinoide: 5 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Melanoma maligno, tratamiento de inducción: 20 millones de UI/m², por vía intravenosa, administrados una vez al día 5 días por semana durante 4 semanas. Tratamiento de mantenimiento: 10 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Su médico puede prescribirle una dosis diferente de IntronA solo o en combinación con otros medicamentos (por ejemplo, citarabina, ribavirina). Si se le prescribe IntronA en combinación con otro medicamento, para obtener más información por favor vea también el Prospecto del medicamento que va a usar en combinación. Su médico determinará la pauta y régimen de administración exactos de acuerdo a sus necesidades. Si estima que la acción de IntronA es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Vía subcutánea:

IntronA se administra generalmente por vía subcutánea. Esto significa que IntronA se debe inyectar con una aguja corta en el tejido graso que se encuentra inmediatamente por debajo de la piel. Si se va a administrar este medicamento usted mismo, será instruido acerca de cómo preparar y administrarse la inyección. Con este prospecto se facilitan unas instrucciones detalladas para la administración subcutánea (vea al final del prospecto CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA).

Perfusión intravenosa:

La perfusión debe prepararse inmediatamente antes de su empleo. Para medir la dosis necesaria se puede emplear un vial de cualquier presentación; sin embargo, la concentración final de interferón en la solución de cloruro sódico no debe ser menor de 0,3 millones de UI/ml. Se extrae del (de los) vial(es) la dosis adecuada de IntronA, se añade a 50 ml de solución de cloruro sódico al 0,9 % en una bolsa de PVC o en un frasco de vidrio para vía intravenosa y se administra a lo largo de 20 minutos.

CON INTRONA SOLUCIÓN INYECTABLE NO PUEDE PERFUNDIRSE CONCOMITANTEMENTE NINGÚN OTRO MEDICAMENTO.

Se administra una dosis de IntronA en cada día programado. IntronA se administra de manera diaria (5 ó 7 veces por semana) o tres veces por semana, en días alternos, por ejemplo en lunes, miércoles y viernes. Los interferones pueden provocar un cansancio mayor de lo normal; si se inyecta usted mismo este medicamento, hágalo en el momento de acostarse.

Utilice IntronA exactamente como se lo señale su médico. No supere la dosis recomendada y use IntronA durante el tiempo que se le haya prescrito.

Si Vd. usa más IntronA del que debiera:

Comuníquese a su médico o profesional sanitario lo antes posible.

Si olvidó usar IntronA:

Si está usted autoadministrándose el tratamiento, inyéctese la dosis recomendada cuando se dé cuenta del olvido y luego prosiga con su tratamiento normal. No doble la dosis prescrita. Si le han programado la inyección diaria de este producto y accidentalmente omite la dosis de un día entero, continúe el tratamiento el día siguiente a la dosis habitual. Si lo precisa, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, IntronA puede tener efectos adversos. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica.

Si se produce alguno de los siguientes efectos adversos, interrumpa el tratamiento con IntronA e informe inmediatamente a su médico o acuda a la sala de urgencias del hospital más cercano:

- hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que pueda provocar dificultad para tragar o respirar; ronchas cutáneas; desmayo.

Todos son efectos adversos muy graves. Si los presenta, podría haber desarrollado una reacción alérgica grave a IntronA. Podría necesitar atención médica urgente u hospitalización. Estos efectos adversos tan graves son muy escasos.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- dolor de pecho o tos persistente y severa; latidos cardíacos irregulares o rápidos; confusión, depresión mental, sensación de entumecimiento u hormigueo o dolor en las manos o pies; crisis epiléptica (convulsiones); trastornos del sueño, de la capacidad de pensar o de la concentración; estado mental alterado; comportamiento agresivo, deseos de autoagresión; fuerte dolor de estómago; heces negras o alquitranadas; sangre en heces o en orina, hemorragia nasal intensa; piel cética o muy pálida, nivel elevado de azúcar en sangre, aparición de fiebre o escalofríos tras

unas semanas de tratamiento, dolor lumbar bajo o dolor de costado, dificultad al orinar, trastornos visuales o de la audición.

Estos pueden indicar efectos adversos graves que pueden requerir atención médica urgente.

Al comienzo del tratamiento con IntronA, puede experimentar una reacción de tipo gripal, con fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolores musculares, dolor articular y escalofríos/escalofríos violentos. Si presentara estos síntomas es posible que su médico le recete paracetamol.

Otros efectos adversos que se pueden producir incluyen:

- dolor, hinchazón y enrojecimiento en el punto de inyección, caída del cabello, mareo, cambios en el apetito, dolores de estómago, diarrea, náuseas (ganas de vomitar), infección vírica, ansiedad, dolor de garganta y dolor al tragar, sensación de malestar general, presión arterial elevada o baja, migrañas, dolores de cabeza, sofocos, problemas menstruales, disminución del apetito sexual, problemas con la glándula tiroidea, encías sangrantes, sequedad de boca, llaga en la boca o en la lengua, herpes simplex (herpes febril), trastornos del gusto, pérdida de peso, trastorno estomacal, dispepsia (pirosis), vómitos, estreñimiento, aumento del tamaño del hígado (problemas hepáticos), heces blandas, problemas renales, sinusitis, neumonía, agitación, irritabilidad, somnolencia, debilidad, cambios en el estado de ánimo, nerviosismo, tos (a veces severa), dificultad al respirar, congestión o goteo nasal, picor, piel seca o enrojecida, erupción cutánea, aumento de la sudoración, dolor muscular repentino y severo, disminución de la sensibilidad táctil, calambres en las piernas, dolor de espalda y alteraciones en la analítica sanguínea.

Muy escasamente, IntronA solo o en combinación con ribavirina (Rebetol) se puede asociar con anemia aplásica.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis (una enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor articular e hinchazón, lesiones en la piel y glándulas hinchadas). Consulte con su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

En algunos pacientes se pueden producir otros efectos adversos no descritos anteriormente. Si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE INTRONA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar entre 2°C – 8°C (en nevera). No congelar. En caso de viajes cortos, la solución puede mantenerse fuera de la nevera a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta siete días antes de su uso. IntronA puede volver a introducirse en la nevera en cualquier momento durante este periodo de siete días. Si el producto no se utiliza durante este periodo de siete días, deberá desecharse.

No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en el envase.

No utilice IntronA si observa cambios en el aspecto de IntronA, polvo o solución inyectable.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles
Belgique/Belgien
Tél: + 32-(0)2 370 92 11

Danmark

Hvedemarken 12
DK-3520 Farum
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssebroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)30 240 88 88

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Ankerveien 209
N-1359 Eiksmarka
Tlf: + 47 67 16 64 50

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-1 0 98 97 300

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix - Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Casal do colaride
Aigualva
P-2735 Cacém
Tel: + 351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tlf: + 358-(0)9 613 55 51

Ísland

Lynghálsi 13
IS-110 Reykjavík
Tel: + 354 540 80 00

Sverige

Box 27190
S-10252 Stockholm
Tlf: + 46-(0)8 522 21 500

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
United Kingdom
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Italia

Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Este prospecto fue aprobado el

CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA

Las siguientes instrucciones explican cómo inyectarse IntronA usted mismo. Por favor, lea las instrucciones atentamente y sígalas paso a paso. Su médico o su ayudante le instruirán acerca de cómo autoinyectarse IntronA. No intente practicarse usted mismo la inyección a menos que esté seguro de haber entendido el procedimiento y los requisitos para la autoinyección.

Preparación

Reúna los elementos necesarios antes de comenzar:

- un vial de IntronA solución inyectable;
- una jeringa de 1 ml;
- una aguja para la inyección subcutánea (por ejemplo, de 0,4 × 13 mm [calibre 27, 0,5 pulgadas]);
- una toallita limpiadora.

Lávese las manos cuidadosamente.

Medición de la dosis de IntronA

Retire la cápsula del vial. Si se trata de un vial multidosis, sólo debe retirar la cápsula al preparar la primera dosis. Limpie con una toallita limpiadora el tapón de goma de la parte superior del vial con la solución de IntronA.

Retire la jeringa del envoltorio. No toque la punta de la jeringa. Coja la aguja y colóquela firmemente en la punta de la jeringa.

Retire el protector de la aguja sin tocar la aguja, y llene la jeringa de aire tirando del émbolo hasta el nivel correspondiente a la dosis que le haya prescrito su médico.

Mantenga el vial de IntronA en posición vertical sin tocar con las manos la parte superior limpia del vial.

Inserte la aguja en el vial con la solución de IntronA e inyecte aire en el vial.

Vuelva el vial y la jeringa boca abajo con una mano. Asegúrese de que la punta de la aguja se encuentra en la solución de IntronA. La otra mano debe quedar libre para mover el émbolo. Tire lentamente del émbolo para extraer a la jeringa la dosis correcta que le haya prescrito su médico. Retire la aguja del vial y examine si hay burbujas de aire en la jeringa. Si observa burbujas, tire del émbolo un poco hacia atrás; golpee la jeringa suavemente con un dedo, con la aguja mirando hacia arriba, hasta que desaparezcan las burbujas. Empuje el émbolo lentamente hasta volver a la dosis correcta. Vuelva a colocar el protector de la aguja y coloque la jeringa con la aguja en una superficie plana.

Asegúrese de que la solución se encuentra a una temperatura ambiente de hasta 25°C. Si la solución está fría, caliente la jeringa entre las palmas de las manos. Examine la solución antes de la administración: no la utilice si observa un cambio de color o la presencia de partículas. Ahora ya está listo para inyectarse la dosis.

Inyección de la solución

Elija el punto de inyección. Las mejores zonas para la inyección son los tejidos con una capa de grasa entre la piel y el músculo: muslo, superficie externa de la parte superior del brazo (podría necesitar la ayuda de otra persona para utilizar esta zona), abdomen (excepto el ombligo o la cintura). Si está usted sumamente delgado, utilice tan sólo el muslo o la superficie externa del brazo para la inyección. Cambie cada vez el punto de inyección.

Limpie y desinfecte la piel donde vaya a ponerse la inyección. Espere a que se seque la zona. Retire el protector de la aguja. Con una mano, tome un pliegue de piel que ceda con facilidad. Con la otra mano sujete la jeringa como si fuera un lápiz. Inserte la aguja en el pellizco de piel con un ángulo de 45° a 90°. Inyecte la solución empujando suavemente el émbolo hasta el fondo. Extraiga la aguja de la piel. Presione el punto de inyección con un pequeño apósito o una gasa estéril, si fuera necesario, durante unos segundos. No masajee el punto de inyección. Si sangra, cúbralo con una tirita.

El vial y los materiales de inyección de un solo uso deben desecharse. Tire la jeringa y la aguja de manera segura en un recipiente cerrado. En el caso de los viales multidosis, asegúrese de volver a guardar el vial en la nevera.

PROSPECTO

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.

En este prospecto:

1. Qué es IntronA y para qué se utiliza
2. Antes de usar IntronA
3. Cómo usar IntronA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de IntronA
6. Información adicional

IntronA, 5 millones de UI solución inyectable Interferón alfa-2b

- El principio activo es interferón alfa-2b recombinante, 5 millones de UI en un vial monodosis
- Los demás componentes son fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Titular de la Autorización de Comercialización:

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Bélgica

Fabricante:

SP (Brinny) Company
Innishannon
County Cork
Irlanda

1. QUÉ ES INTRONA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

La forma farmacéutica es:

- solución inyectable

IntronA se presenta en los siguientes formatos:

- 1 vial
- 1 vial, 1 jeringa para inyección, 1 aguja de inyección y 1 toallita limpiadora
- 6 viales, 6 jeringas para inyección, 6 agujas de inyección y 6 toallitas limpiadoras
- 12 viales, 12 jeringas para inyección, 12 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

IntronA (interferón alfa-2b) modifica la respuesta del sistema inmune del organismo para ayudar en la lucha frente a infecciones y enfermedades severas. IntronA se utiliza para el tratamiento de ciertas enfermedades que afectan a sangre, médula ósea, ganglios linfáticos o piel, y que pueden extenderse por el organismo. Se incluyen la tricoleucemia, la leucemia mieloide crónica, el mieloma múltiple, el linfoma folicular, el tumor carcinoide y el melanoma maligno. IntronA también se emplea para el tratamiento de las hepatitis B o C crónicas, que son infecciones virales del hígado.

2. ANTES DE USAR INTRONA

- Informe a su médico si ha padecido en algún momento un ataque cardíaco o un problema de corazón; si ha presentado problemas respiratorios o neumonía, problemas de coagulación de la

sangre, enfermedades del hígado, problemas de tiroides, diabetes o una presión arterial alta o baja.

- Informe a su médico si alguna vez ha sido tratado por depresión o cualquier otro trastorno psiquiátrico; confusión; pérdida de consciencia.
- Si está tomando Shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas, comuníquese a su médico.

No use IntronA:

- si es hipersensible (alérgico) al interferón o a cualquiera de los demás componentes de IntronA.
- si Vd. presenta una enfermedad cardíaca severa.
- si Vd. presenta una disfunción renal o hepática.
- si Vd. presenta una enfermedad hepática avanzada descompensada (no controlada).
- si Vd. presenta una hepatitis y ha sido tratado recientemente con medicamentos que deprimen el sistema inmune (excluyendo el tratamiento breve con corticosteroides).
- si Vd. presenta historia de epilepsia (convulsiones), o trastorno severo nervioso o mental.
- si Vd. presenta historia de enfermedad autoinmune, o si ha recibido un trasplante y se encuentra tomando medicinas que deprimen su sistema inmune (su sistema inmune le ayuda a protegerle frente a las infecciones).
- si Vd. presenta una enfermedad tiroidea que no esté bien controlada.

Tenga especial cuidado con IntronA:

- si Vd. está embarazada o piensa quedarse embarazada (véase Embarazo).
- si Vd. tiene una psoriasis, podría empeorar durante el tratamiento con IntronA.
- cuando esté recibiendo IntronA, de manera pasajera puede presentar un aumento del riesgo de contraer infecciones. Acuda a su médico si cree que está contrayendo una infección.
- si Vd. desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria, tales como fiebre, tos o cualquier dificultad respiratoria, comuníquese a su médico.
- si Vd. presenta una hemorragia anormal u observa que se le producen hematomas, acuda a su médico inmediatamente.
- si Vd. desarrolla síntomas de reacción alérgica severa (tales como dificultad para respirar, ruidos torácicos o ronchas cutáneas) mientras esté tomando esta medicación, acuda inmediatamente al médico.

Mientras que esté recibiendo tratamiento con IntronA

Es posible que su médico le recomiende que beba más líquidos de lo habitual para prevenir que se le produzca una bajada de presión arterial.

Embarazo

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. En los estudios en animales gestantes, los interferones a veces han provocado el aborto. Se desconoce el efecto sobre el embarazo humano.

Si se le prescribe IntronA en combinación con ribavirina, es de especial importancia que lea la sección de embarazo del Prospecto de ribavirina.

Lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. No amamante a un lactante si está siendo tratada con IntronA.

Conducción y uso de máquinas:

No conduzca o maneje máquinas si este medicamento le produce somnolencia, cansancio o confusión.

Uso de otros medicamentos:

IntronA puede potenciar los efectos de sustancias que deprimen su sistema nervioso, provocando posiblemente somnolencia. Por tanto, consulte con su médico o farmacéutico acerca del consumo de bebidas alcohólicas o de la toma de medicamentos para dormir, sedantes o analgésicos mayores.

Informe a su médico si está tomando teofilina o aminofilina para el asma, y acerca de cualquier otro medicamento que esté tomando, o que ha tomado recientemente, incluso no recetado, ya que puede que sea preciso el ajuste de la dosis de algunos medicamentos mientras esté recibiendo tratamiento con IntronA.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

3. CÓMO USAR INTRONA

Su médico le ha prescrito IntronA específicamente para usted y su estado actual; no comparta este medicamento con nadie.

Su médico ha determinado la dosis exacta de IntronA a administrarle de acuerdo con sus necesidades individuales. La dosis a administrar dependerá de la enfermedad a tratar.

Si se inyecta IntronA usted mismo, asegúrese de que la dosis que le han prescrito aparece claramente con el envase del medicamento que ha recibido. Lo mejor para las dosis que han de administrarse 3 veces a la semana es efectuarlo en días alternos.

A continuación se presenta la dosis inicial habitual para cada enfermedad; sin embargo, las dosis individuales pueden variar, y el médico puede modificar su dosis basándose en sus necesidades específicas:

Hepatitis B crónica: 5 a 10 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Hepatitis C crónica: 3 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Tricoleucemia: 2 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Leucemia mieloide crónica: 4-5 millones de UI/m² al día inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Mieloma múltiple: 3 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Linfoma folicular: concomitantemente con quimioterapia, 5 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Tumor carcinoide: 5 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Melanoma maligno, tratamiento de inducción: 20 millones de UI/m², por vía intravenosa, administrados una vez al día 5 días por semana durante 4 semanas. Tratamiento de mantenimiento: 10 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Su médico puede prescribirle una dosis diferente de IntronA solo o en combinación con otros medicamentos (por ejemplo, citarabina, ribavirina). Si se le prescribe IntronA en combinación con otro medicamento, para obtener más información por favor vea también el Prospecto del medicamento que va a usar en combinación. Su médico determinará la pauta y régimen de administración exactos de acuerdo a sus necesidades. Si estima que la acción de IntronA es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Vía subcutánea:

IntronA se administra generalmente por vía subcutánea. Esto significa que IntronA se debe inyectar con una aguja corta en el tejido graso que se encuentra inmediatamente por debajo de la piel. Si se va a administrar este medicamento usted mismo, será instruido acerca de cómo preparar y administrarse la inyección. Con este prospecto se facilitan unas instrucciones detalladas para la administración subcutánea (vea al final del prospecto CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA).

Perfusión intravenosa:

La perfusión debe prepararse inmediatamente antes de su empleo. Para medir la dosis necesaria se puede emplear un vial de cualquier presentación; sin embargo, la concentración final de interferón en la solución de cloruro sódico no debe ser menor de 0,3 millones de UI/ml. Se extrae del (de los) vial(es) la dosis adecuada de IntronA, se añade a 50 ml de solución de cloruro sódico al 0,9 % en una bolsa de PVC o en un frasco de vidrio para vía intravenosa y se administra a lo largo de 20 minutos.

CON INTRONA SOLUCIÓN INYECTABLE NO PUEDE PERFUNDIRSE CONCOMITANEMENTE NINGÚN OTRO MEDICAMENTO.

Se administra una dosis de IntronA en cada día programado. IntronA se administra de manera diaria (5 ó 7 veces por semana) o tres veces por semana, en días alternos, por ejemplo en lunes, miércoles y viernes. Los interferones pueden provocar un cansancio mayor de lo normal; si se inyecta usted mismo este medicamento, hágalo en el momento de acostarse.

Utilice IntronA exactamente como se lo señale su médico. No supere la dosis recomendada y use IntronA durante el tiempo que se le haya prescrito.

Si Vd. usa más IntronA del que debiera:

Comuníquese a su médico o profesional sanitario lo antes posible.

Si olvidó usar IntronA:

Si está usted autoadministrándose el tratamiento, inyéctese la dosis recomendada cuando se dé cuenta del olvido y luego prosiga con su tratamiento normal. No doble la dosis prescrita. Si le han programado la inyección diaria de este producto y accidentalmente omite la dosis de un día entero, continúe el tratamiento el día siguiente a la dosis habitual. Si lo precisa, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, IntronA puede tener efectos adversos. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica.

Si se produce alguno de los siguientes efectos adversos, interrumpa el tratamiento con IntronA e informe inmediatamente a su médico o acuda a la sala de urgencias del hospital más cercano:

- hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que pueda provocar dificultad para tragar o respirar; ronchas cutáneas; desmayo.

Todos son efectos adversos muy graves. Si los presenta, podría haber desarrollado una reacción alérgica grave a IntronA. Podría necesitar atención médica urgente u hospitalización. Estos efectos adversos tan graves son muy escasos.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- dolor de pecho o tos persistente y severa; latidos cardíacos irregulares o rápidos; confusión, depresión mental, sensación de entumecimiento u hormigueo o dolor en las manos o pies; crisis epiléptica (convulsiones); trastornos del sueño, de la capacidad de pensar o de la concentración; estado mental alterado; comportamiento agresivo, deseos de autoagresión; fuerte dolor de estómago; heces negras o alquitranadas; sangre en heces o en orina, hemorragia nasal intensa; piel cética o muy pálida, nivel elevado de azúcar en sangre, aparición de fiebre o escalofríos tras

unas semanas de tratamiento, dolor lumbar bajo o dolor de costado, dificultad al orinar, trastornos visuales o de la audición.

Estos pueden indicar efectos adversos graves que pueden requerir atención médica urgente.

Al comienzo del tratamiento con IntronA, puede experimentar una reacción de tipo gripal, con fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolores musculares, dolor articular y escalofríos/escalofríos violentos. Si presentara estos síntomas es posible que su médico le recete paracetamol.

Otros efectos adversos que se pueden producir incluyen:

- dolor, hinchazón y enrojecimiento en el punto de inyección, caída del cabello, mareo, cambios en el apetito, dolores de estómago, diarrea, náuseas (ganas de vomitar), infección vírica, ansiedad, dolor de garganta y dolor al tragar, sensación de malestar general, presión arterial elevada o baja, migrañas, dolores de cabeza, sofocos, problemas menstruales, disminución del apetito sexual, problemas con la glándula tiroidea, encías sangrantes, sequedad de boca, llaga en la boca o en la lengua, herpes simplex (herpes febril), trastornos del gusto, pérdida de peso, trastorno estomacal, dispepsia (pirosis), vómitos, estreñimiento, aumento del tamaño del hígado (problemas hepáticos), heces blandas, problemas renales, sinusitis, neumonía, agitación, irritabilidad, somnolencia, debilidad, cambios en el estado de ánimo, nerviosismo, tos (a veces severa), dificultad al respirar, congestión o goteo nasal, picor, piel seca o enrojecida, erupción cutánea, aumento de la sudoración, dolor muscular repentino y severo, disminución de la sensibilidad táctil, calambres en las piernas, dolor de espalda y alteraciones en la analítica sanguínea.

Muy escasamente, IntronA solo o en combinación con ribavirina (Rebetol) se puede asociar con anemia aplásica.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis (una enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor articular e hinchazón, lesiones en la piel y glándulas hinchadas). Consulte con su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

En algunos pacientes se pueden producir otros efectos adversos no descritos anteriormente. Si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE INTRONA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar entre 2°C – 8°C (en nevera). No congelar. En caso de viajes cortos, la solución puede mantenerse fuera de la nevera a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta siete días antes de su uso. IntronA puede volver a introducirse en la nevera en cualquier momento durante este periodo de siete días. Si el producto no se utiliza durante este periodo de siete días, deberá desecharse.

No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en el envase.

No utilice IntronA si observa cambios en el aspecto de IntronA, polvo o solución inyectable.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles
Belgique/Belgien
Tél: + 32-(0)2 370 92 11

Danmark

Hvedemarken 12
DK-3520 Farum
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssebroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)30 240 88 88

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Ankerveien 209
N-1359 Eiksmarka
Tlf: + 47 67 16 64 50

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-1 0 98 97 300

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix - Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Casal do colaride
Aigualva
P-2735 Cacém
Tel: + 351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tlf: + 358-(0)9 613 55 51

Ísland

Lynghálsi 13
IS-110 Reykjavík
Tel: + 354 540 80 00

Sverige

Box 27190
S-10252 Stockholm
Tlf: + 46-(0)8 522 21 500

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
United Kingdom
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Italia

Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Este prospecto fue aprobado el

CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA

Las siguientes instrucciones explican cómo inyectarse IntronA usted mismo. Por favor, lea las instrucciones atentamente y sígalas paso a paso. Su médico o su ayudante le instruirán acerca de cómo autoinyectarse IntronA. No intente practicarse usted mismo la inyección a menos que esté seguro de haber entendido el procedimiento y los requisitos para la autoinyección.

Preparación

Reúna los elementos necesarios antes de comenzar:

- un vial de IntronA solución inyectable;
- una jeringa de 1 ml;
- una aguja para la inyección subcutánea (por ejemplo, de 0,4 × 13 mm [calibre 27, 0,5 pulgadas]);
- una toallita limpiadora.

Lávese las manos cuidadosamente.

Medición de la dosis de IntronA

Retire la cápsula del vial. Si se trata de un vial multidosis, sólo debe retirar la cápsula al preparar la primera dosis. Limpie con una toallita limpiadora el tapón de goma de la parte superior del vial con la solución de IntronA.

Retire la jeringa del envoltorio. No toque la punta de la jeringa. Coja la aguja y colóquela firmemente en la punta de la jeringa.

Retire el protector de la aguja sin tocar la aguja, y llene la jeringa de aire tirando del émbolo hasta el nivel correspondiente a la dosis que le haya prescrito su médico.

Mantenga el vial de IntronA en posición vertical sin tocar con las manos la parte superior limpia del vial.

Inserte la aguja en el vial con la solución de IntronA e inyecte aire en el vial.

Vuelva el vial y la jeringa boca abajo con una mano. Asegúrese de que la punta de la aguja se encuentra en la solución de IntronA. La otra mano debe quedar libre para mover el émbolo. Tire lentamente del émbolo para extraer a la jeringa la dosis correcta que le haya prescrito su médico. Retire la aguja del vial y examine si hay burbujas de aire en la jeringa. Si observa burbujas, tire del émbolo un poco hacia atrás; golpee la jeringa suavemente con un dedo, con la aguja mirando hacia arriba, hasta que desaparezcan las burbujas. Empuje el émbolo lentamente hasta volver a la dosis correcta. Vuelva a colocar el protector de la aguja y coloque la jeringa con la aguja en una superficie plana.

Asegúrese de que la solución se encuentra a una temperatura ambiente de hasta 25°C. Si la solución está fría, caliente la jeringa entre las palmas de las manos. Examine la solución antes de la administración: no la utilice si observa un cambio de color o la presencia de partículas. Ahora ya está listo para inyectarse la dosis.

Inyección de la solución

Elija el punto de inyección. Las mejores zonas para la inyección son los tejidos con una capa de grasa entre la piel y el músculo: muslo, superficie externa de la parte superior del brazo (podría necesitar la ayuda de otra persona para utilizar esta zona), abdomen (excepto el ombligo o la cintura). Si está usted sumamente delgado, utilice tan sólo el muslo o la superficie externa del brazo para la inyección. Cambie cada vez el punto de inyección.

Limpie y desinfecte la piel donde vaya a ponerse la inyección. Espere a que se seque la zona. Retire el protector de la aguja. Con una mano, tome un pliegue de piel que ceda con facilidad. Con la otra mano sujete la jeringa como si fuera un lápiz. Inserte la aguja en el pellizco de piel con un ángulo de 45° a 90°. Inyecte la solución empujando suavemente el émbolo hasta el fondo. Extraiga la aguja de la piel. Presione el punto de inyección con un pequeño apósito o una gasa estéril, si fuera necesario, durante unos segundos. No masajee el punto de inyección. Si sangra, cúbralo con una tirita.

El vial y los materiales de inyección de un solo uso deben desecharse. Tire la jeringa y la aguja de manera segura en un recipiente cerrado. En el caso de los viales multidosis, asegúrese de volver a guardar el vial en la nevera.

PROSPECTO

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.

En este prospecto:

1. Qué es IntronA y para qué se utiliza
2. Antes de usar IntronA
3. Cómo usar IntronA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de IntronA
6. Información adicional

IntronA, 10 millones de UI solución inyectable Interferón alfa-2b

- El principio activo es interferón alfa-2b recombinante, 10 millones de UI en un vial monodosis
- Los demás componentes son fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Titular de la Autorización de Comercialización:

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Bélgica

Fabricante:

SP (Brinny) Company
Innishannon
County Cork
Irlanda

1. QUÉ ES INTRONA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

La forma farmacéutica es:

- solución inyectable

IntronA se presenta en los siguientes formatos:

- 1 vial
- 1 vial, 1 jeringa para inyección, 1 aguja de inyección y 1 toallita limpiadora
- 6 viales, 6 jeringas para inyección, 6 agujas de inyección y 6 toallitas limpiadoras
- 12 viales, 12 jeringas para inyección, 12 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

IntronA (interferón alfa-2b) modifica la respuesta del sistema inmune del organismo para ayudar en la lucha frente a infecciones y enfermedades severas. IntronA se utiliza para el tratamiento de ciertas enfermedades que afectan a sangre, médula ósea, ganglios linfáticos o piel, y que pueden extenderse por el organismo. Se incluyen la tricoleucemia, la leucemia mieloide crónica, el mieloma múltiple, el linfoma folicular, el tumor carcinoide y el melanoma maligno. IntronA también se emplea para el tratamiento de las hepatitis B o C crónicas, que son infecciones virales del hígado.

2. ANTES DE USAR INTRONA

- Informe a su médico si ha padecido en algún momento un ataque cardíaco o un problema de corazón; si ha presentado problemas respiratorios o neumonía, problemas de coagulación de la

sangre, enfermedades del hígado, problemas de tiroides, diabetes o una presión arterial alta o baja.

- Informe a su médico si alguna vez ha sido tratado por depresión o cualquier otro trastorno psiquiátrico; confusión; pérdida de consciencia.
- Si está tomando Shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas, comuníquese a su médico.

No use IntronA:

- si es hipersensible (alérgico) al interferón o a cualquiera de los demás componentes de IntronA.
- si Vd. presenta una enfermedad cardíaca severa.
- si Vd. presenta una disfunción renal o hepática.
- si Vd. presenta una enfermedad hepática avanzada descompensada (no controlada).
- si Vd. presenta una hepatitis y ha sido tratado recientemente con medicamentos que deprimen el sistema inmune (excluyendo el tratamiento breve con corticosteroides).
- si Vd. presenta historia de epilepsia (convulsiones), o trastorno severo nervioso o mental.
- si Vd. presenta historia de enfermedad autoinmune, o si ha recibido un trasplante y se encuentra tomando medicinas que deprimen su sistema inmune (su sistema inmune le ayuda a protegerle frente a las infecciones).
- si Vd. presenta una enfermedad tiroidea que no esté bien controlada.

Tenga especial cuidado con IntronA:

- si Vd. está embarazada o piensa quedarse embarazada (véase Embarazo).
- si Vd. tiene una psoriasis, podría empeorar durante el tratamiento con IntronA.
- cuando esté recibiendo IntronA, de manera pasajera puede presentar un aumento del riesgo de contraer infecciones. Acuda a su médico si cree que está contrayendo una infección.
- si Vd. desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria, tales como fiebre, tos o cualquier dificultad respiratoria, comuníquese a su médico.
- si Vd. presenta una hemorragia anormal u observa que se le producen hematomas, acuda a su médico inmediatamente.
- si Vd. desarrolla síntomas de reacción alérgica severa (tales como dificultad para respirar, ruidos torácicos o ronchas cutáneas) mientras esté tomando esta medicación, acuda inmediatamente al médico.

Mientras que esté recibiendo tratamiento con IntronA

Es posible que su médico le recomiende que beba más líquidos de lo habitual para prevenir que se le produzca una bajada de presión arterial.

Embarazo

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. En los estudios en animales gestantes, los interferones a veces han provocado el aborto. Se desconoce el efecto sobre el embarazo humano.

Si se le prescribe IntronA en combinación con ribavirina, es de especial importancia que lea la sección de embarazo del Prospecto de ribavirina.

Lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. No amamante a un lactante si está siendo tratada con IntronA.

Conducción y uso de máquinas:

No conduzca o maneje máquinas si este medicamento le produce somnolencia, cansancio o confusión.

Uso de otros medicamentos:

IntronA puede potenciar los efectos de sustancias que deprimen su sistema nervioso, provocando posiblemente somnolencia. Por tanto, consulte con su médico o farmacéutico acerca del consumo de bebidas alcohólicas o de la toma de medicamentos para dormir, sedantes o analgésicos mayores.

Informe a su médico si está tomando teofilina o aminofilina para el asma, y acerca de cualquier otro medicamento que esté tomando, o que ha tomado recientemente, incluso no recetado, ya que puede que sea preciso el ajuste de la dosis de algunos medicamentos mientras esté recibiendo tratamiento con IntronA.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

3. CÓMO USAR INTRONA

Su médico le ha prescrito IntronA específicamente para usted y su estado actual; no comparta este medicamento con nadie.

Su médico ha determinado la dosis exacta de IntronA a administrarle de acuerdo con sus necesidades individuales. La dosis a administrar dependerá de la enfermedad a tratar.

Si se inyecta IntronA usted mismo, asegúrese de que la dosis que le han prescrito aparece claramente con el envase del medicamento que ha recibido. Lo mejor para las dosis que han de administrarse 3 veces a la semana es efectuarlo en días alternos.

A continuación se presenta la dosis inicial habitual para cada enfermedad; sin embargo, las dosis individuales pueden variar, y el médico puede modificar su dosis basándose en sus necesidades específicas:

Hepatitis B crónica: 5 a 10 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Hepatitis C crónica: 3 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Tricoleucemia: 2 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Leucemia mieloide crónica: 4-5 millones de UI/m² al día inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Mieloma múltiple: 3 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Linfoma folicular: concomitantemente con quimioterapia, 5 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Tumor carcinoide: 5 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Melanoma maligno, tratamiento de inducción: 20 millones de UI/m², por vía intravenosa, administrados una vez al día 5 días por semana durante 4 semanas. Tratamiento de mantenimiento: 10 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Su médico puede prescribirle una dosis diferente de IntronA solo o en combinación con otros medicamentos (por ejemplo, citarabina, ribavirina). Si se le prescribe IntronA en combinación con otro medicamento, para obtener más información por favor vea también el Prospecto del medicamento que va a usar en combinación. Su médico determinará la pauta y régimen de administración exactos de acuerdo a sus necesidades. Si estima que la acción de IntronA es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Vía subcutánea:

IntronA se administra generalmente por vía subcutánea. Esto significa que IntronA se debe inyectar con una aguja corta en el tejido graso que se encuentra inmediatamente por debajo de la piel. Si se va a administrar este medicamento usted mismo, será instruido acerca de cómo preparar y administrarse la inyección. Con este prospecto se facilitan unas instrucciones detalladas para la administración subcutánea (vea al final del prospecto CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA).

Perfusión intravenosa:

La perfusión debe prepararse inmediatamente antes de su empleo. Para medir la dosis necesaria se puede emplear un vial de cualquier presentación; sin embargo, la concentración final de interferón en la solución de cloruro sódico no debe ser menor de 0,3 millones de UI/ml. Se extrae del (de los) vial(es) la dosis adecuada de IntronA, se añade a 50 ml de solución de cloruro sódico al 0,9 % en una bolsa de PVC o en un frasco de vidrio para vía intravenosa y se administra a lo largo de 20 minutos.

CON INTRONA SOLUCIÓN INYECTABLE NO PUEDE PERFUNDIRSE CONCOMITANTEMENTE NINGÚN OTRO MEDICAMENTO.

Se administra una dosis de IntronA en cada día programado. IntronA se administra de manera diaria (5 ó 7 veces por semana) o tres veces por semana, en días alternos, por ejemplo en lunes, miércoles y viernes. Los interferones pueden provocar un cansancio mayor de lo normal; si se inyecta usted mismo este medicamento, hágalo en el momento de acostarse.

Utilice IntronA exactamente como se lo señale su médico. No supere la dosis recomendada y use IntronA durante el tiempo que se le haya prescrito.

Si Vd. usa más IntronA del que debiera:

Comuníquese a su médico o profesional sanitario lo antes posible.

Si olvidó usar IntronA:

Si está usted autoadministrándose el tratamiento, inyéctese la dosis recomendada cuando se dé cuenta del olvido y luego prosiga con su tratamiento normal. No doble la dosis prescrita. Si le han programado la inyección diaria de este producto y accidentalmente omite la dosis de un día entero, continúe el tratamiento el día siguiente a la dosis habitual. Si lo precisa, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, IntronA puede tener efectos adversos. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica.

Si se produce alguno de los siguientes efectos adversos, interrumpa el tratamiento con IntronA e informe inmediatamente a su médico o acuda a la sala de urgencias del hospital más cercano:

- hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que pueda provocar dificultad para tragar o respirar; ronchas cutáneas; desmayo.

Todos son efectos adversos muy graves. Si los presenta, podría haber desarrollado una reacción alérgica grave a IntronA. Podría necesitar atención médica urgente u hospitalización. Estos efectos adversos tan graves son muy escasos.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- dolor de pecho o tos persistente y severa; latidos cardíacos irregulares o rápidos; confusión, depresión mental, sensación de entumecimiento u hormigueo o dolor en las manos o pies; crisis epiléptica (convulsiones); trastornos del sueño, de la capacidad de pensar o de la concentración; estado mental alterado; comportamiento agresivo, deseos de autoagresión; fuerte dolor de estómago; heces negras o alquitranadas; sangre en heces o en orina, hemorragia nasal intensa; piel cerosa o muy pálida, nivel elevado de azúcar en sangre, aparición de fiebre o escalofríos tras

unas semanas de tratamiento, dolor lumbar bajo o dolor de costado, dificultad al orinar, trastornos visuales o de la audición.

Estos pueden indicar efectos adversos graves que pueden requerir atención médica urgente.

Al comienzo del tratamiento con IntronA, puede experimentar una reacción de tipo gripal, con fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolores musculares, dolor articular y escalofríos/escalofríos violentos. Si presentara estos síntomas es posible que su médico le recete paracetamol.

Otros efectos adversos que se pueden producir incluyen:

- dolor, hinchazón y enrojecimiento en el punto de inyección, caída del cabello, mareo, cambios en el apetito, dolores de estómago, diarrea, náuseas (ganas de vomitar), infección vírica, ansiedad, dolor de garganta y dolor al tragar, sensación de malestar general, presión arterial elevada o baja, migrañas, dolores de cabeza, sofocos, problemas menstruales, disminución del apetito sexual, problemas con la glándula tiroidea, encías sangrantes, sequedad de boca, llaga en la boca o en la lengua, herpes simplex (herpes febril), trastornos del gusto, pérdida de peso, trastorno estomacal, dispepsia (pirosis), vómitos, estreñimiento, aumento del tamaño del hígado (problemas hepáticos), heces blandas, problemas renales, sinusitis, neumonía, agitación, irritabilidad, somnolencia, debilidad, cambios en el estado de ánimo, nerviosismo, tos (a veces severa), dificultad al respirar, congestión o goteo nasal, picor, piel seca o enrojecida, erupción cutánea, aumento de la sudoración, dolor muscular repentino y severo, disminución de la sensibilidad táctil, calambres en las piernas, dolor de espalda y alteraciones en la analítica sanguínea.

Muy escasamente, IntronA solo o en combinación con ribavirina (Rebetol) se puede asociar con anemia aplásica.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis (una enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor articular e hinchazón, lesiones en la piel y glándulas hinchadas). Consulte con su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

En algunos pacientes se pueden producir otros efectos adversos no descritos anteriormente. Si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE INTRONA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar entre 2°C – 8°C (en nevera). No congelar. En caso de viajes cortos, la solución puede mantenerse fuera de la nevera a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta siete días antes de su uso. IntronA puede volver a introducirse en la nevera en cualquier momento durante este periodo de siete días. Si el producto no se utiliza durante este periodo de siete días, deberá desecharse.

No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en el envase.

No utilice IntronA si observa cambios en el aspecto de IntronA, polvo o solución inyectable.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles
Belgique/Belgien
Tél: + 32-(0)2 370 92 11

Danmark

Hvedemarken 12
DK-3520 Farum
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssebroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)30 240 88 88

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Ankerveien 209
N-1359 Eiksmarka
Tlf: + 47 67 16 64 50

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-1 0 98 97 300

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix - Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Casal do colaride
Aigualva
P-2735 Cacém
Tel: + 351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tlf: + 358-(0)9 613 55 51

Ísland

Lynghálsi 13
IS-110 Reykjavík
Tel: + 354 540 80 00

Sverige

Box 27190
S-10252 Stockholm
Tlf: + 46-(0)8 522 21 500

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
United Kingdom
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Italia

Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Este prospecto fue aprobado el

CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA

Las siguientes instrucciones explican cómo inyectarse IntronA usted mismo. Por favor, lea las instrucciones atentamente y sígalas paso a paso. Su médico o su ayudante le instruirán acerca de cómo autoinyectarse IntronA. No intente practicarse usted mismo la inyección a menos que esté seguro de haber entendido el procedimiento y los requisitos para la autoinyección.

Preparación

Reúna los elementos necesarios antes de comenzar:

- un vial de IntronA solución inyectable;
- una jeringa de 2 ml;
- una aguja para la inyección subcutánea (por ejemplo, de 0,4 × 13 mm [calibre 27, 0,5 pulgadas]);
- una toallita limpiadora.

Lávese las manos cuidadosamente.

Medición de la dosis de IntronA

Retire la cápsula del vial. Si se trata de un vial multidosis, sólo debe retirar la cápsula al preparar la primera dosis. Limpie con una toallita limpiadora el tapón de goma de la parte superior del vial con la solución de IntronA.

Retire la jeringa del envoltorio. No toque la punta de la jeringa. Coja la aguja y colóquela firmemente en la punta de la jeringa.

Retire el protector de la aguja sin tocar la aguja, y llene la jeringa de aire tirando del émbolo hasta el nivel correspondiente a la dosis que le haya prescrito su médico.

Mantenga el vial de IntronA en posición vertical sin tocar con las manos la parte superior limpia del vial.

Inserte la aguja en el vial con la solución de IntronA e inyecte aire en el vial.

Vuelva el vial y la jeringa boca abajo con una mano. Asegúrese de que la punta de la aguja se encuentra en la solución de IntronA. La otra mano debe quedar libre para mover el émbolo. Tire lentamente del émbolo para extraer a la jeringa la dosis correcta que le haya prescrito su médico. Retire la aguja del vial y examine si hay burbujas de aire en la jeringa. Si observa burbujas, tire del émbolo un poco hacia atrás; golpee la jeringa suavemente con un dedo, con la aguja mirando hacia arriba, hasta que desaparezcan las burbujas. Empuje el émbolo lentamente hasta volver a la dosis correcta. Vuelva a colocar el protector de la aguja y coloque la jeringa con la aguja en una superficie plana.

Asegúrese de que la solución se encuentra a una temperatura ambiente de hasta 25°C. Si la solución está fría, caliente la jeringa entre las palmas de las manos. Examine la solución antes de la administración: no la utilice si observa un cambio de color o la presencia de partículas. Ahora ya está listo para inyectarse la dosis.

Inyección de la solución

Elija el punto de inyección. Las mejores zonas para la inyección son los tejidos con una capa de grasa entre la piel y el músculo: muslo, superficie externa de la parte superior del brazo (podría necesitar la ayuda de otra persona para utilizar esta zona), abdomen (excepto el ombligo o la cintura). Si está usted sumamente delgado, utilice tan sólo el muslo o la superficie externa del brazo para la inyección. Cambie cada vez el punto de inyección.

Limpie y desinfecte la piel donde vaya a ponerse la inyección. Espere a que se seque la zona. Retire el protector de la aguja. Con una mano, tome un pliegue de piel que ceda con facilidad. Con la otra mano sujete la jeringa como si fuera un lápiz. Inserte la aguja en el pellizco de piel con un ángulo de 45° a 90°. Inyecte la solución empujando suavemente el émbolo hasta el fondo. Extraiga la aguja de la piel. Presione el punto de inyección con un pequeño apósito o una gasa estéril, si fuera necesario, durante unos segundos. No masajee el punto de inyección. Si sangra, cúbralo con una tirita.

El vial y los materiales de inyección de un solo uso deben desecharse. Tire la jeringa y la aguja de manera segura en un recipiente cerrado. En el caso de los viales multidosis, asegúrese de volver a guardar el vial en la nevera.

PROSPECTO

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.

En este prospecto:

1. Qué es IntronA y para qué se utiliza
2. Antes de usar IntronA
3. Cómo usar IntronA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de IntronA
6. Información adicional

IntronA, 18 millones de UI solución inyectable Interferón alfa-2b

- El principio activo es interferón alfa-2b recombinante, 18 millones de UI en un vial multidosis
- Los demás componentes son fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Titular de la Autorización de Comercialización:

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Bélgica

Fabricante:

SP (Brinny) Company
Innishannon
County Cork
Irlanda

1. QUÉ ES INTRONA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

La forma farmacéutica es:

- solución inyectable

IntronA se presenta en los siguientes formatos:

- 1 vial
- 1 vial, 6 jeringas para inyección, 6 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras
- 2 viales
- 2 viales, 12 jeringas para inyección, 12 agujas de inyección y 24 toallitas limpiadoras
- 12 viales
- 12 viales, 72 jeringas para inyección, 72 agujas de inyección y 144 toallitas limpiadoras

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

IntronA (interferón alfa-2b) modifica la respuesta del sistema inmune del organismo para ayudar en la lucha frente a infecciones y enfermedades severas. IntronA se utiliza para el tratamiento de ciertas enfermedades que afectan a sangre, médula ósea, ganglios linfáticos o piel, y que pueden extenderse por el organismo. Se incluyen la tricoleucemia, la leucemia mieloide crónica, el mieloma múltiple, el linfoma folicular, el tumor carcinoide y el melanoma maligno. IntronA también se emplea para el tratamiento de las hepatitis B o C crónicas, que son infecciones virales del hígado.

2. ANTES DE USAR INTRONA

- Informe a su médico si ha padecido en algún momento un ataque cardíaco o un problema de corazón; si ha presentado problemas respiratorios o neumonía, problemas de coagulación de la sangre, enfermedades del hígado, problemas de tiroides, diabetes o una presión arterial alta o baja.
- Informe a su médico si alguna vez ha sido tratado por depresión o cualquier otro trastorno psiquiátrico; confusión; pérdida de consciencia.
- Si está tomando Shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas, comuníquese a su médico.

No use IntronA:

- si es hipersensible (alérgico) al interferón o a cualquiera de los demás componentes de IntronA.
- si Vd. presenta una enfermedad cardíaca severa.
- si Vd. presenta una disfunción renal o hepática.
- si Vd. presenta una enfermedad hepática avanzada descompensada (no controlada).
- si Vd. presenta una hepatitis y ha sido tratado recientemente con medicamentos que deprimen el sistema inmune (excluyendo el tratamiento breve con corticosteroides).
- si Vd. presenta historia de epilepsia (convulsiones), o trastorno severo nervioso o mental.
- si Vd. presenta historia de enfermedad autoinmune, o si ha recibido un trasplante y se encuentra tomando medicinas que deprimen su sistema inmune (su sistema inmune le ayuda a protegerle frente a las infecciones).
- si Vd. presenta una enfermedad tiroidea que no esté bien controlada.

Tenga especial cuidado con IntronA:

- si Vd. está embarazada o piensa quedarse embarazada (véase Embarazo).
- si Vd. tiene una psoriasis, podría empeorar durante el tratamiento con IntronA.
- cuando esté recibiendo IntronA, de manera pasajera puede presentar un aumento del riesgo de contraer infecciones. Acuda a su médico si cree que está contrayendo una infección.
- si Vd. desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria, tales como fiebre, tos o cualquier dificultad respiratoria, comuníquese a su médico.
- si Vd. presenta una hemorragia anormal u observa que se le producen hematomas, acuda a su médico inmediatamente.
- si Vd. desarrolla síntomas de reacción alérgica severa (tales como dificultad para respirar, ruidos torácicos o ronchas cutáneas) mientras esté tomando esta medicación, acuda inmediatamente al médico.

Mientras que esté recibiendo tratamiento con IntronA

Es posible que su médico le recomiende que beba más líquidos de lo habitual para prevenir que se le produzca una bajada de presión arterial.

Embarazo

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. En los estudios en animales gestantes, los interferones a veces han provocado el aborto. Se desconoce el efecto sobre el embarazo humano.

Si se le prescribe IntronA en combinación con ribavirina, es de especial importancia que lea la sección de embarazo del Prospecto de ribavirina.

Lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. No amamante a un lactante si está siendo tratada con IntronA.

Conducción y uso de máquinas:

No conduzca o maneje máquinas si este medicamento le produce somnolencia, cansancio o confusión.

Uso de otros medicamentos:

IntronA puede potenciar los efectos de sustancias que deprimen su sistema nervioso, provocando posiblemente somnolencia. Por tanto, consulte con su médico o farmacéutico acerca del consumo de bebidas alcohólicas o de la toma de medicamentos para dormir, sedantes o analgésicos mayores.

Informe a su médico si está tomando teofilina o aminofilina para el asma, y acerca de cualquier otro medicamento que esté tomando, o que ha tomado recientemente, incluso no recetado, ya que puede que sea preciso el ajuste de la dosis de algunos medicamentos mientras esté recibiendo tratamiento con IntronA.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

3. CÓMO USAR INTRONA

Su médico le ha prescrito IntronA específicamente para usted y su estado actual; no comparta este medicamento con nadie.

Su médico ha determinado la dosis exacta de IntronA a administrarle de acuerdo con sus necesidades individuales. La dosis a administrar dependerá de la enfermedad a tratar.

Si se inyecta IntronA usted mismo, asegúrese de que la dosis que le han prescrito aparece claramente con el envase del medicamento que ha recibido. Lo mejor para las dosis que han de administrarse 3 veces a la semana es efectuarlo en días alternos.

A continuación se presenta la dosis inicial habitual para cada enfermedad; sin embargo, las dosis individuales pueden variar, y el médico puede modificar su dosis basándose en sus necesidades específicas:

Hepatitis B crónica: 5 a 10 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Hepatitis C crónica: 3 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Tricoleucemia: 2 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Leucemia mieloide crónica: 4-5 millones de UI/m² al día inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Mieloma múltiple: 3 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Linfoma folicular: concomitantemente con quimioterapia, 5 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Tumor carcinoide: 5 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Melanoma maligno, tratamiento de inducción: 20 millones de UI/m², por vía intravenosa, administrados una vez al día 5 días por semana durante 4 semanas. Tratamiento de mantenimiento: 10 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Su médico puede prescribirle una dosis diferente de IntronA solo o en combinación con otros medicamentos (por ejemplo, citarabina, ribavirina). Si se le prescribe IntronA en combinación con otro medicamento, para obtener más información por favor vea también el Prospecto del medicamento que

va a usar en combinación. Su médico determinará la pauta y régimen de administración exactos de acuerdo a sus necesidades. Si estima que la acción de IntronA es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Vía subcutánea:

IntronA se administra generalmente por vía subcutánea. Esto significa que IntronA se debe inyectar con una aguja corta en el tejido graso que se encuentra inmediatamente por debajo de la piel. Si se va a administrar este medicamento usted mismo, será instruido acerca de cómo preparar y administrarse la inyección. Con este prospecto se facilitan unas instrucciones detalladas para la administración subcutánea (vea al final del prospecto CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA).

Perfusión intravenosa:

La perfusión debe prepararse inmediatamente antes de su empleo. Para medir la dosis necesaria se puede emplear un vial de cualquier presentación; sin embargo, la concentración final de interferón en la solución de cloruro sódico no debe ser menor de 0,3 millones de UI/ml. Se extrae del (de los) vial(es) la dosis adecuada de IntronA, se añade a 50 ml de solución de cloruro sódico al 0,9 % en una bolsa de PVC o en un frasco de vidrio para vía intravenosa y se administra a lo largo de 20 minutos.

CON INTRONA SOLUCIÓN INYECTABLE NO PUEDE PERFUNDIRSE CONCOMITANTEMENTE NINGÚN OTRO MEDICAMENTO.

Se administra una dosis de IntronA en cada día programado. IntronA se administra de manera diaria (5 ó 7 veces por semana) o tres veces por semana, en días alternos, por ejemplo en lunes, miércoles y viernes. Los interferones pueden provocar un cansancio mayor de lo normal; si se inyecta usted mismo este medicamento, hágalo en el momento de acostarse.

Utilice IntronA exactamente como se lo señale su médico. No supere la dosis recomendada y use IntronA durante el tiempo que se le haya prescrito.

Si Vd. usa más IntronA del que debiera:

Comuníquese a su médico o profesional sanitario lo antes posible.

Si olvidó usar IntronA:

Si está usted autoadministrándose el tratamiento, inyéctese la dosis recomendada cuando se dé cuenta del olvido y luego prosiga con su tratamiento normal. No doble la dosis prescrita. Si le han programado la inyección diaria de este producto y accidentalmente omite la dosis de un día entero, continúe el tratamiento el día siguiente a la dosis habitual. Si lo precisa, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, IntronA puede tener efectos adversos. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica.

Si se produce alguno de los siguientes efectos adversos, interrumpa el tratamiento con IntronA e informe inmediatamente a su médico o acuda a la sala de urgencias del hospital más cercano:

- hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que pueda provocar dificultad para tragar o respirar; ronchas cutáneas; desmayo.

Todos son efectos adversos muy graves. Si los presenta, podría haber desarrollado una reacción alérgica grave a IntronA. Podría necesitar atención médica urgente u hospitalización. Estos efectos adversos tan graves son muy escasos.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- dolor de pecho o tos persistente y severa; latidos cardíacos irregulares o rápidos; confusión, depresión mental, sensación de entumecimiento u hormigueo o dolor en las manos o pies; crisis

epiléptica (convulsiones); trastornos del sueño, de la capacidad de pensar o de la concentración; estado mental alterado; comportamiento agresivo, deseos de autoagresión; fuerte dolor de estómago; heces negras o alquitranadas; sangre en heces o en orina, hemorragia nasal intensa; piel cérea o muy pálida, nivel elevado de azúcar en sangre, aparición de fiebre o escalofríos tras unas semanas de tratamiento, dolor lumbar bajo o dolor de costado, dificultad al orinar, trastornos visuales o de la audición.

Estos pueden indicar efectos adversos graves que pueden requerir atención médica urgente.

Al comienzo del tratamiento con IntronA, puede experimentar una reacción de tipo gripal, con fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolores musculares, dolor articular y escalofríos/escalofríos violentos. Si presentara estos síntomas es posible que su médico le recete paracetamol.

Otros efectos adversos que se pueden producir incluyen:

- dolor, hinchazón y enrojecimiento en el punto de inyección, caída del cabello, mareo, cambios en el apetito, dolores de estómago, diarrea, náuseas (ganas de vomitar), infección vírica, ansiedad, dolor de garganta y dolor al tragar, sensación de malestar general, presión arterial elevada o baja, migrañas, dolores de cabeza, sofocos, problemas menstruales, disminución del apetito sexual, problemas con la glándula tiroidea, encías sangrantes, sequedad de boca, llaga en la boca o en la lengua, herpes simplex (herpes febril), trastornos del gusto, pérdida de peso, trastorno estomacal, dispepsia (pirosis), vómitos, estreñimiento, aumento del tamaño del hígado (problemas hepáticos), heces blandas, problemas renales, sinusitis, neumonía, agitación, irritabilidad, somnolencia, debilidad, cambios en el estado de ánimo, nerviosismo, tos (a veces severa), dificultad al respirar, congestión o goteo nasal, picor, piel seca o enrojecida, erupción cutánea, aumento de la sudoración, dolor muscular repentino y severo, disminución de la sensibilidad táctil, calambres en las piernas, dolor de espalda y alteraciones en la analítica sanguínea.

Muy escasamente, IntronA solo o en combinación con ribavirina (Rebetol) se puede asociar con anemia aplásica.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis (una enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor articular e hinchazón, lesiones en la piel y glándulas hinchadas). Consulte con su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

En algunos pacientes se pueden producir otros efectos adversos no descritos anteriormente. Si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE INTRONA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar entre 2°C – 8°C (en nevera). No congelar. En caso de viajes cortos, la solución puede mantenerse fuera de la nevera a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta siete días antes de su uso. IntronA puede volver a introducirse en la nevera en cualquier momento durante este periodo de siete días. Si el producto no se utiliza durante este periodo de siete días, deberá desecharse.

Una vez abierto, el producto puede conservarse durante un máximo de 28 días entre 2°C – 8°C.

No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en el envase.

No utilice IntronA si observa cambios en el aspecto de IntronA, polvo o solución inyectable.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles
Belgique/Belgien
Tél: + 32-(0)2 370 92 11

Danmark

Hvedemarken 12
DK-3520 Farum
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssebroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)30 240 88 88

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Ankerveien 209
N-1359 Eiksmarka
Tlf: + 47 67 16 64 50

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-1 0 98 97 300

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix - Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Casal do colaride
Aigualva
P-2735 Cacém
Tel: + 351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tlf: + 358-(0)9 613 55 51

Ísland

Lynghálsi 13
IS-110 Reykjavík
Tel: + 354 540 80 00

Sverige

Box 27190
S-10252 Stockholm
Tlf: + 46-(0)8 522 21 500

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
United Kingdom
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Italia

Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Este prospecto fue aprobado el

CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA

Las siguientes instrucciones explican cómo inyectarse IntronA usted mismo. Por favor, lea las instrucciones atentamente y sígalas paso a paso. Su médico o su ayudante le instruirán acerca de cómo autoinyectarse IntronA. No intente practicarse usted mismo la inyección a menos que esté seguro de haber entendido el procedimiento y los requisitos para la autoinyección.

Preparación

Reúna los elementos necesarios antes de comenzar:

- un vial de IntronA solución inyectable;
- una jeringa de 1 ml;
- una aguja para la inyección subcutánea (por ejemplo, de 0,4 × 13 mm [calibre 27, 0,5 pulgadas]);
- una toallita limpiadora.

Lávese las manos cuidadosamente.

Medición de la dosis de IntronA

Retire la cápsula del vial. Si se trata de un vial multidosis, sólo debe retirar la cápsula al preparar la primera dosis. Limpie con una toallita limpiadora el tapón de goma de la parte superior del vial con la solución de IntronA.

Retire la jeringa del envoltorio. No toque la punta de la jeringa. Coja la aguja y colóquela firmemente en la punta de la jeringa.

Retire el protector de la aguja sin tocar la aguja, y llene la jeringa de aire tirando del émbolo hasta el nivel correspondiente a la dosis que le haya prescrito su médico.

Mantenga el vial de IntronA en posición vertical sin tocar con las manos la parte superior limpia del vial.

Inserte la aguja en el vial con la solución de IntronA e inyecte aire en el vial.

Vuelva el vial y la jeringa boca abajo con una mano. Asegúrese de que la punta de la aguja se encuentra en la solución de IntronA. La otra mano debe quedar libre para mover el émbolo. Tire lentamente del émbolo para extraer a la jeringa la dosis correcta que le haya prescrito su médico. Retire la aguja del vial y examine si hay burbujas de aire en la jeringa. Si observa burbujas, tire del émbolo un poco hacia atrás; golpee la jeringa suavemente con un dedo, con la aguja mirando hacia arriba, hasta que desaparezcan las burbujas. Empuje el émbolo lentamente hasta volver a la dosis correcta. Vuelva a colocar el protector de la aguja y coloque la jeringa con la aguja en una superficie plana.

Asegúrese de que la solución se encuentra a una temperatura ambiente de hasta 25°C. Si la solución está fría, caliente la jeringa entre las palmas de las manos. Examine la solución antes de la administración: no la utilice si observa un cambio de color o la presencia de partículas. Ahora ya está listo para inyectarse la dosis.

Inyección de la solución

Elija el punto de inyección. Las mejores zonas para la inyección son los tejidos con una capa de grasa entre la piel y el músculo: muslo, superficie externa de la parte superior del brazo (podría necesitar la ayuda de otra persona para utilizar esta zona), abdomen (excepto el ombligo o la cintura). Si está usted sumamente delgado, utilice tan sólo el muslo o la superficie externa del brazo para la inyección. Cambie cada vez el punto de inyección.

Limpie y desinfecte la piel donde vaya a ponerse la inyección. Espere a que se seque la zona. Retire el protector de la aguja. Con una mano, tome un pliegue de piel que ceda con facilidad. Con la otra mano sujete la jeringa como si fuera un lápiz. Inserte la aguja en el pellizco de piel con un ángulo de 45° a 90°. Inyecte la solución empujando suavemente el émbolo hasta el fondo. Extraiga la aguja de la piel. Presione el punto de inyección con un pequeño apósito o una gasa estéril, si fuera necesario, durante unos segundos. No masajee el punto de inyección. Si sangra, cúbralo con una tirita.

El vial y los materiales de inyección de un solo uso deben desecharse. Tire la jeringa y la aguja de manera segura en un recipiente cerrado. En el caso de los viales multidosis, asegúrese de volver a guardar el vial en la nevera.

PROSPECTO

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.

En este prospecto:

1. Qué es IntronA y para qué se utiliza
2. Antes de usar IntronA
3. Cómo usar IntronA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de IntronA
6. Información adicional

IntronA, 25 millones de UI solución inyectable Interferón alfa-2b

- El principio activo es interferón alfa-2b recombinante, 25 millones de UI en un vial multidosis
- Los demás componentes son fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Titular de la Autorización de Comercialización:

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Bélgica

Fabricante:

SP (Brinny) Company
Innishannon
County Cork
Irlanda

1. QUÉ ES INTRONA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

La forma farmacéutica es:

- solución inyectable

IntronA se presenta en los siguientes formatos:

- 1 vial
- 1 vial, 6 jeringas para inyección, 6 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras
- 2 viales
- 2 viales, 12 jeringas para inyección, 12 agujas de inyección y 24 toallitas limpiadoras
- 12 viales
- 12 viales, 72 jeringas para inyección, 72 agujas de inyección y 144 toallitas limpiadoras

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

IntronA (interferón alfa-2b) modifica la respuesta del sistema inmune del organismo para ayudar en la lucha frente a infecciones y enfermedades severas. IntronA se utiliza para el tratamiento de ciertas enfermedades que afectan a sangre, médula ósea, ganglios linfáticos o piel, y que pueden extenderse por el organismo. Se incluyen la tricoleucemia, la leucemia mieloide crónica, el mieloma múltiple, el linfoma folicular, el tumor carcinoide y el melanoma maligno. IntronA también se emplea para el tratamiento de las hepatitis B o C crónicas, que son infecciones virales del hígado.

2. ANTES DE USAR INTRONA

- Informe a su médico si ha padecido en algún momento un ataque cardíaco o un problema de corazón; si ha presentado problemas respiratorios o neumonía, problemas de coagulación de la sangre, enfermedades del hígado, problemas de tiroides, diabetes o una presión arterial alta o baja.
- Informe a su médico si alguna vez ha sido tratado por depresión o cualquier otro trastorno psiquiátrico; confusión; pérdida de consciencia.
- Si está tomando Shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas, comuníquese a su médico.

No use IntronA:

- si es hipersensible (alérgico) al interferón o a cualquiera de los demás componentes de IntronA.
- si Vd. presenta una enfermedad cardíaca severa.
- si Vd. presenta una disfunción renal o hepática.
- si Vd. presenta una enfermedad hepática avanzada descompensada (no controlada).
- si Vd. presenta una hepatitis y ha sido tratado recientemente con medicamentos que deprimen el sistema inmune (excluyendo el tratamiento breve con corticosteroides).
- si Vd. presenta historia de epilepsia (convulsiones), o trastorno severo nervioso o mental.
- si Vd. presenta historia de enfermedad autoinmune, o si ha recibido un trasplante y se encuentra tomando medicinas que deprimen su sistema inmune (su sistema inmune le ayuda a protegerle frente a las infecciones).
- si Vd. presenta una enfermedad tiroidea que no esté bien controlada.

Tenga especial cuidado con IntronA:

- si Vd. está embarazada o piensa quedarse embarazada (véase Embarazo).
- si Vd. tiene una psoriasis, podría empeorar durante el tratamiento con IntronA.
- cuando esté recibiendo IntronA, de manera pasajera puede presentar un aumento del riesgo de contraer infecciones. Acuda a su médico si cree que está contrayendo una infección.
- si Vd. desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria, tales como fiebre, tos o cualquier dificultad respiratoria, comuníquese a su médico.
- si Vd. presenta una hemorragia anormal u observa que se le producen hematomas, acuda a su médico inmediatamente.
- si Vd. desarrolla síntomas de reacción alérgica severa (tales como dificultad para respirar, ruidos torácicos o ronchas cutáneas) mientras esté tomando esta medicación, acuda inmediatamente al médico.

Mientras que esté recibiendo tratamiento con IntronA

Es posible que su médico le recomiende que beba más líquidos de lo habitual para prevenir que se le produzca una bajada de presión arterial.

Embarazo

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. En los estudios en animales gestantes, los interferones a veces han provocado el aborto. Se desconoce el efecto sobre el embarazo humano.

Si se le prescribe IntronA en combinación con ribavirina, es de especial importancia que lea la sección de embarazo del Prospecto de ribavirina.

Lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. No amamante a un lactante si está siendo tratada con IntronA.

Conducción y uso de máquinas:

No conduzca o maneje máquinas si este medicamento le produce somnolencia, cansancio o confusión.

Uso de otros medicamentos:

IntronA puede potenciar los efectos de sustancias que deprimen su sistema nervioso, provocando posiblemente somnolencia. Por tanto, consulte con su médico o farmacéutico acerca del consumo de bebidas alcohólicas o de la toma de medicamentos para dormir, sedantes o analgésicos mayores.

Informe a su médico si está tomando teofilina o aminofilina para el asma, y acerca de cualquier otro medicamento que esté tomando, o que ha tomado recientemente, incluso no recetado, ya que puede que sea preciso el ajuste de la dosis de algunos medicamentos mientras esté recibiendo tratamiento con IntronA.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

3. CÓMO USAR INTRONA

Su médico le ha prescrito IntronA específicamente para usted y su estado actual; no comparta este medicamento con nadie.

Su médico ha determinado la dosis exacta de IntronA a administrarle de acuerdo con sus necesidades individuales. La dosis a administrar dependerá de la enfermedad a tratar.

Si se inyecta IntronA usted mismo, asegúrese de que la dosis que le han prescrito aparece claramente con el envase del medicamento que ha recibido. Lo mejor para las dosis que han de administrarse 3 veces a la semana es efectuarlo en días alternos.

A continuación se presenta la dosis inicial habitual para cada enfermedad; sin embargo, las dosis individuales pueden variar, y el médico puede modificar su dosis basándose en sus necesidades específicas:

Hepatitis B crónica: 5 a 10 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Hepatitis C crónica: 3 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Tricoleucemia: 2 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Leucemia mieloide crónica: 4-5 millones de UI/m² al día inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Mieloma múltiple: 3 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Linfoma folicular: concomitantemente con quimioterapia, 5 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Tumor carcinoide: 5 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Melanoma maligno, tratamiento de inducción: 20 millones de UI/m², por vía intravenosa, administrados una vez al día 5 días por semana durante 4 semanas. Tratamiento de mantenimiento: 10 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Su médico puede prescribirle una dosis diferente de IntronA solo o en combinación con otros medicamentos (por ejemplo, citarabina, ribavirina). Si se le prescribe IntronA en combinación con otro medicamento, para obtener más información por favor vea también el Prospecto del medicamento que

va a usar en combinación. Su médico determinará la pauta y régimen de administración exactos de acuerdo a sus necesidades. Si estima que la acción de IntronA es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Vía subcutánea:

IntronA se administra generalmente por vía subcutánea. Esto significa que IntronA se debe inyectar con una aguja corta en el tejido graso que se encuentra inmediatamente por debajo de la piel. Si se va a administrar este medicamento usted mismo, será instruido acerca de cómo preparar y administrarse la inyección. Con este prospecto se facilitan unas instrucciones detalladas para la administración subcutánea (vea al final del prospecto CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA).

Perfusión intravenosa:

La perfusión debe prepararse inmediatamente antes de su empleo. Para medir la dosis necesaria se puede emplear un vial de cualquier presentación; sin embargo, la concentración final de interferón en la solución de cloruro sódico no debe ser menor de 0,3 millones de UI/ml. Se extrae del (de los) vial(es) la dosis adecuada de IntronA, se añade a 50 ml de solución de cloruro sódico al 0,9 % en una bolsa de PVC o en un frasco de vidrio para vía intravenosa y se administra a lo largo de 20 minutos.

CON INTRONA SOLUCIÓN INYECTABLE NO PUEDE PERFUNDIRSE CONCOMITANTEMENTE NINGÚN OTRO MEDICAMENTO.

Se administra una dosis de IntronA en cada día programado. IntronA se administra de manera diaria (5 ó 7 veces por semana) o tres veces por semana, en días alternos, por ejemplo en lunes, miércoles y viernes. Los interferones pueden provocar un cansancio mayor de lo normal; si se inyecta usted mismo este medicamento, hágalo en el momento de acostarse.

Utilice IntronA exactamente como se lo señale su médico. No supere la dosis recomendada y use IntronA durante el tiempo que se le haya prescrito.

Si Vd. usa más IntronA del que debiera:

Comuníquese a su médico o profesional sanitario lo antes posible.

Si olvidó usar IntronA:

Si está usted autoadministrándose el tratamiento, inyéctese la dosis recomendada cuando se dé cuenta del olvido y luego prosiga con su tratamiento normal. No doble la dosis prescrita. Si le han programado la inyección diaria de este producto y accidentalmente omite la dosis de un día entero, continúe el tratamiento el día siguiente a la dosis habitual. Si lo precisa, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, IntronA puede tener efectos adversos. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica.

Si se produce alguno de los siguientes efectos adversos, interrumpa el tratamiento con IntronA e informe inmediatamente a su médico o acuda a la sala de urgencias del hospital más cercano:

- hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que pueda provocar dificultad para tragar o respirar; ronchas cutáneas; desmayo.

Todos son efectos adversos muy graves. Si los presenta, podría haber desarrollado una reacción alérgica grave a IntronA. Podría necesitar atención médica urgente u hospitalización. Estos efectos adversos tan graves son muy escasos.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- dolor de pecho o tos persistente y severa; latidos cardíacos irregulares o rápidos; confusión, depresión mental, sensación de entumecimiento u hormigueo o dolor en las manos o pies; crisis

epiléptica (convulsiones); trastornos del sueño, de la capacidad de pensar o de la concentración; estado mental alterado; comportamiento agresivo, deseos de autoagresión; fuerte dolor de estómago; heces negras o alquitranadas; sangre en heces o en orina, hemorragia nasal intensa; piel cérea o muy pálida, nivel elevado de azúcar en sangre, aparición de fiebre o escalofríos tras unas semanas de tratamiento, dolor lumbar bajo o dolor de costado, dificultad al orinar, trastornos visuales o de la audición.

Estos pueden indicar efectos adversos graves que pueden requerir atención médica urgente.

Al comienzo del tratamiento con IntronA, puede experimentar una reacción de tipo gripal, con fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolores musculares, dolor articular y escalofríos/escalofríos violentos. Si presentara estos síntomas es posible que su médico le recete paracetamol.

Otros efectos adversos que se pueden producir incluyen:

- dolor, hinchazón y enrojecimiento en el punto de inyección, caída del cabello, mareo, cambios en el apetito, dolores de estómago, diarrea, náuseas (ganas de vomitar), infección vírica, ansiedad, dolor de garganta y dolor al tragar, sensación de malestar general, presión arterial elevada o baja, migrañas, dolores de cabeza, sofocos, problemas menstruales, disminución del apetito sexual, problemas con la glándula tiroidea, encías sangrantes, sequedad de boca, llaga en la boca o en la lengua, herpes simplex (herpes febril), trastornos del gusto, pérdida de peso, trastorno estomacal, dispepsia (pirosis), vómitos, estreñimiento, aumento del tamaño del hígado (problemas hepáticos), heces blandas, problemas renales, sinusitis, neumonía, agitación, irritabilidad, somnolencia, debilidad, cambios en el estado de ánimo, nerviosismo, tos (a veces severa), dificultad al respirar, congestión o goteo nasal, picor, piel seca o enrojecida, erupción cutánea, aumento de la sudoración, dolor muscular repentino y severo, disminución de la sensibilidad táctil, calambres en las piernas, dolor de espalda y alteraciones en la analítica sanguínea.

Muy escasamente, IntronA solo o en combinación con ribavirina (Rebetol) se puede asociar con anemia aplásica.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis (una enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor articular e hinchazón, lesiones en la piel y glándulas hinchadas). Consulte con su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

En algunos pacientes se pueden producir otros efectos adversos no descritos anteriormente. Si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE INTRONA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar entre 2°C – 8°C (en nevera). No congelar. En caso de viajes cortos, la solución puede mantenerse fuera de la nevera a 25°C o a temperatura inferior a 25°C durante un periodo de hasta siete días antes de su uso. IntronA puede volver a introducirse en la nevera en cualquier momento durante este periodo de siete días. Si el producto no se utiliza durante este periodo de siete días, deberá desecharse.

Una vez abierto, el producto puede conservarse durante un máximo de 28 días entre 2°C – 8°C.

No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en el envase.

No utilice IntronA si observa cambios en el aspecto de IntronA, polvo o solución inyectable.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles
Belgique/Belgien
Tél: + 32-(0)2 370 92 11

Danmark

Hvedemarken 12
DK-3520 Farum
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssebroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)30 240 88 88

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Ankerveien 209
N-1359 Eiksmarka
Tlf: + 47 67 16 64 50

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-1 0 98 97 300

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix - Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Casal do colaride
Aigualva
P-2735 Cacém
Tel: + 351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tlf: + 358-(0)9 613 55 51

Ísland

Lynghálsi 13
IS-110 Reykjavík
Tel: + 354 540 80 00

Sverige

Box 27190
S-10252 Stockholm
Tlf: + 46-(0)8 522 21 500

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
United Kingdom
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Italia

Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Este prospecto fue aprobado el

CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA

Las siguientes instrucciones explican cómo inyectarse IntronA usted mismo. Por favor, lea las instrucciones atentamente y sígalas paso a paso. Su médico o su ayudante le instruirán acerca de cómo autoinyectarse IntronA. No intente practicarse usted mismo la inyección a menos que esté seguro de haber entendido el procedimiento y los requisitos para la autoinyección.

Preparación

Reúna los elementos necesarios antes de comenzar:

- un vial de IntronA solución inyectable;
- una jeringa de 1 ml;
- una aguja para la inyección subcutánea (por ejemplo, de 0,4 × 13 mm [calibre 27, 0,5 pulgadas]);
- una toallita limpiadora.

Lávese las manos cuidadosamente.

Medición de la dosis de IntronA

Retire la cápsula del vial. Si se trata de un vial multidosis, sólo debe retirar la cápsula al preparar la primera dosis. Limpie con una toallita limpiadora el tapón de goma de la parte superior del vial con la solución de IntronA.

Retire la jeringa del envoltorio. No toque la punta de la jeringa. Coja la aguja y colóquela firmemente en la punta de la jeringa.

Retire el protector de la aguja sin tocar la aguja, y llene la jeringa de aire tirando del émbolo hasta el nivel correspondiente a la dosis que le haya prescrito su médico.

Mantenga el vial de IntronA en posición vertical sin tocar con las manos la parte superior limpia del vial.

Inserte la aguja en el vial con la solución de IntronA e inyecte aire en el vial.

Vuelva el vial y la jeringa boca abajo con una mano. Asegúrese de que la punta de la aguja se encuentra en la solución de IntronA. La otra mano debe quedar libre para mover el émbolo. Tire lentamente del émbolo para extraer a la jeringa la dosis correcta que le haya prescrito su médico. Retire la aguja del vial y examine si hay burbujas de aire en la jeringa. Si observa burbujas, tire del émbolo un poco hacia atrás; golpee la jeringa suavemente con un dedo, con la aguja mirando hacia arriba, hasta que desaparezcan las burbujas. Empuje el émbolo lentamente hasta volver a la dosis correcta. Vuelva a colocar el protector de la aguja y coloque la jeringa con la aguja en una superficie plana.

Asegúrese de que la solución se encuentra a una temperatura ambiente de hasta 25°C. Si la solución está fría, caliente la jeringa entre las palmas de las manos. Examine la solución antes de la administración: no la utilice si observa un cambio de color o la presencia de partículas. Ahora ya está listo para inyectarse la dosis.

Inyección de la solución

Elija el punto de inyección. Las mejores zonas para la inyección son los tejidos con una capa de grasa entre la piel y el músculo: muslo, superficie externa de la parte superior del brazo (podría necesitar la ayuda de otra persona para utilizar esta zona), abdomen (excepto el ombligo o la cintura). Si está usted sumamente delgado, utilice tan sólo el muslo o la superficie externa del brazo para la inyección. Cambie cada vez el punto de inyección.

Limpie y desinfecte la piel donde vaya a ponerse la inyección. Espere a que se seque la zona. Retire el protector de la aguja. Con una mano, tome un pliegue de piel que ceda con facilidad. Con la otra mano sujete la jeringa como si fuera un lápiz. Inserte la aguja en el pellizco de piel con un ángulo de 45° a 90°. Inyecte la solución empujando suavemente el émbolo hasta el fondo. Extraiga la aguja de la piel. Presione el punto de inyección con un pequeño apósito o una gasa estéril, si fuera necesario, durante unos segundos. No masajee el punto de inyección. Si sangra, cúbralo con una tirita.

El vial y los materiales de inyección de un solo uso deben desecharse. Tire la jeringa y la aguja de manera segura en un recipiente cerrado. En el caso de los viales multidosis, asegúrese de volver a guardar el vial en la nevera.

PROSPECTO

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.

En este prospecto:

1. Qué es IntronA y para qué se utiliza
2. Antes de usar IntronA
3. Cómo usar IntronA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de IntronA
6. Información adicional

IntronA, 18 millones de UI solución inyectable, pluma multidosis
Interferón alfa-2b

- El principio activo es interferón alfa-2b recombinante, 18 millones de UI/pluma
- Los demás componentes son fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Titular de la Autorización de Comercialización:

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Bélgica

Fabricante:

SP (Brinny) Company
Innishannon
County Cork
Irlanda

1. QUÉ ES INTRONA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

La forma farmacéutica es:

- solución inyectable

IntronA se presenta en los siguientes formatos:

- 1 pluma, 6 agujas de inyección y 6 toallitas limpiadoras
- 2 plumas, 12 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras
- 8 plumas, 48 agujas de inyección y 48 toallitas limpiadoras

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

IntronA (interferón alfa-2b) modifica la respuesta del sistema inmune del organismo para ayudar en la lucha frente a infecciones y enfermedades severas. IntronA se utiliza para el tratamiento de ciertas enfermedades que afectan a sangre, médula ósea, ganglios linfáticos o piel, y que pueden extenderse por el organismo. Se incluyen la tricoleucemia, la leucemia mieloide crónica, el mieloma múltiple, el linfoma folicular, el tumor carcinoide y el melanoma maligno. IntronA también se emplea para el tratamiento de las hepatitis B o C crónicas, que son infecciones virales del hígado.

2. ANTES DE USAR INTRONA

- Informe a su médico si ha padecido en algún momento un ataque cardíaco o un problema de corazón; si ha presentado problemas respiratorios o neumonía, problemas de coagulación de la

sangre, enfermedades del hígado, problemas de tiroides, diabetes o una presión arterial alta o baja.

- Informe a su médico si alguna vez ha sido tratado por depresión o cualquier otro trastorno psiquiátrico; confusión; pérdida de consciencia.
- Si está tomando Shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas, comuníquese a su médico.

No use IntronA:

- si es hipersensible (alérgico) al interferón o a cualquiera de los demás componentes de IntronA.
- si Vd. presenta una enfermedad cardíaca severa.
- si Vd. presenta una disfunción renal o hepática.
- si Vd. presenta una enfermedad hepática avanzada descompensada (no controlada).
- si Vd. presenta una hepatitis y ha sido tratado recientemente con medicamentos que deprimen el sistema inmune (excluyendo el tratamiento breve con corticosteroides).
- si Vd. presenta historia de epilepsia (convulsiones), o trastorno severo nervioso o mental.
- si Vd. presenta historia de enfermedad autoinmune, o si ha recibido un trasplante y se encuentra tomando medicinas que deprimen su sistema inmune (su sistema inmune le ayuda a protegerle frente a las infecciones).
- si Vd. presenta una enfermedad tiroidea que no esté bien controlada.

Tenga especial cuidado con IntronA:

- si Vd. está embarazada o piensa quedarse embarazada (véase Embarazo).
- si Vd. tiene una psoriasis, podría empeorar durante el tratamiento con IntronA.
- cuando esté recibiendo IntronA, de manera pasajera puede presentar un aumento del riesgo de contraer infecciones. Acuda a su médico si cree que está contrayendo una infección.
- si Vd. desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria, tales como fiebre, tos o cualquier dificultad respiratoria, comuníquese a su médico.
- si Vd. presenta una hemorragia anormal u observa que se le producen hematomas, acuda a su médico inmediatamente.
- si Vd. desarrolla síntomas de reacción alérgica severa (tales como dificultad para respirar, ruidos torácicos o ronchas cutáneas) mientras esté tomando esta medicación, acuda inmediatamente al médico.

Mientras que esté recibiendo tratamiento con IntronA

Es posible que su médico le recomiende que beba más líquidos de lo habitual para prevenir que se le produzca una bajada de presión arterial.

Embarazo

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. En los estudios en animales gestantes, los interferones a veces han provocado el aborto. Se desconoce el efecto sobre el embarazo humano.

Si se le prescribe IntronA en combinación con ribavirina, es de especial importancia que lea la sección de embarazo del Prospecto de ribavirina.

Lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. No amamante a un lactante si está siendo tratada con IntronA.

Conducción y uso de máquinas:

No conduzca o maneje máquinas si este medicamento le produce somnolencia, cansancio o confusión.

Uso de otros medicamentos:

IntronA puede potenciar los efectos de sustancias que deprimen su sistema nervioso, provocando posiblemente somnolencia. Por tanto, consulte con su médico o farmacéutico acerca del consumo de bebidas alcohólicas o de la toma de medicamentos para dormir, sedantes o analgésicos mayores.

Informe a su médico si está tomando teofilina o aminofilina para el asma, y acerca de cualquier otro medicamento que esté tomando, o que ha tomado recientemente, incluso no recetado, ya que puede que sea preciso el ajuste de la dosis de algunos medicamentos mientras esté recibiendo tratamiento con IntronA.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

3. CÓMO USAR INTRONA

Su médico le ha prescrito IntronA específicamente para usted y su estado actual; no comparta este medicamento con nadie.

Su médico ha determinado la dosis exacta de IntronA a administrarle de acuerdo con sus necesidades individuales. La dosis a administrar dependerá de la enfermedad a tratar.

Si se inyecta IntronA usted mismo, asegúrese de que la dosis que le han prescrito aparece claramente con el envase del medicamento que ha recibido. Lo mejor para las dosis que han de administrarse 3 veces a la semana es efectuarlo en días alternos.

A continuación se presenta la dosis inicial habitual para cada enfermedad; sin embargo, las dosis individuales pueden variar, y el médico puede modificar su dosis basándose en sus necesidades específicas:

Hepatitis B crónica: 5 a 10 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Hepatitis C crónica: 3 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Tricoleucemia: 2 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Leucemia mieloide crónica: 4-5 millones de UI/m² al día inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Mieloma múltiple: 3 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Linfoma folicular: concomitantemente con quimioterapia, 5 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Tumor carcinoide: 5 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Melanoma maligno, tratamiento de inducción: 20 millones de UI/m², por vía intravenosa, administrados una vez al día 5 días por semana durante 4 semanas. Tratamiento de mantenimiento: 10 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Su médico puede prescribirle una dosis diferente de IntronA solo o en combinación con otros medicamentos (por ejemplo, citarabina, ribavirina). Si se le prescribe IntronA en combinación con otro medicamento, para obtener más información por favor vea también el Prospecto del medicamento que va a usar en combinación. Su médico determinará la pauta y régimen de administración exactos de acuerdo a sus necesidades. Si estima que la acción de IntronA es demasiado fuerte o débil, comuníquesele a su médico o farmacéutico.

Vía subcutánea:

IntronA se administra generalmente por vía subcutánea. Esto significa que IntronA se debe inyectar con una aguja corta en el tejido graso que se encuentra inmediatamente por debajo de la piel. Si se va a administrar este medicamento usted mismo, será instruido acerca de cómo preparar y administrarse la inyección. Con este prospecto se facilitan unas instrucciones detalladas para la administración subcutánea (vea al final del prospecto CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA).

Se administra una dosis de IntronA en cada día programado. IntronA se administra de manera diaria (5 ó 7 veces por semana) o tres veces por semana, en días alternos, por ejemplo en lunes, miércoles y viernes. Los interferones pueden provocar un cansancio mayor de lo normal; si se inyecta usted mismo este medicamento, hágalo en el momento de acostarse.

Utilice IntronA exactamente como se lo señale su médico. No supere la dosis recomendada y use IntronA durante el tiempo que se le haya prescrito.

Si Vd. usa más IntronA del que debiera:

Comuníquesele a su médico o profesional sanitario lo antes posible.

Si olvidó usar IntronA:

Si está usted autoadministrándose el tratamiento, inyéctese la dosis recomendada cuando se dé cuenta del olvido y luego prosiga con su tratamiento normal. No doble la dosis prescrita. Si le han programado la inyección diaria de este producto y accidentalmente omite la dosis de un día entero, continúe el tratamiento el día siguiente a la dosis habitual. Si lo precisa, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, IntronA puede tener efectos adversos. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica.

Si se produce alguno de los siguientes efectos adversos, interrumpa el tratamiento con IntronA e informe inmediatamente a su médico o acuda a la sala de urgencias del hospital más cercano:

- hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que pueda provocar dificultad para tragar o respirar; ronchas cutáneas; desmayo.

Todos son efectos adversos muy graves. Si los presenta, podría haber desarrollado una reacción alérgica grave a IntronA. Podría necesitar atención médica urgente u hospitalización. Estos efectos adversos tan graves son muy escasos.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- dolor de pecho o tos persistente y severa; latidos cardíacos irregulares o rápidos; confusión, depresión mental, sensación de entumecimiento u hormigueo o dolor en las manos o pies; crisis epiléptica (convulsiones); trastornos del sueño, de la capacidad de pensar o de la concentración; estado mental alterado; comportamiento agresivo, deseos de autoagresión; fuerte dolor de estómago; heces negras o alquitranadas; sangre en heces o en orina, hemorragia nasal intensa; piel cérea o muy pálida, nivel elevado de azúcar en sangre, aparición de fiebre o escalofríos tras unas semanas de tratamiento, dolor lumbar bajo o dolor de costado, dificultad al orinar, trastornos visuales o de la audición.

Estos pueden indicar efectos adversos graves que pueden requerir atención médica urgente.

Al comienzo del tratamiento con IntronA, puede experimentar una reacción de tipo gripal, con fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolores musculares, dolor articular y escalofríos/escalofríos violentos. Si presentara estos síntomas es posible que su médico le recete paracetamol.

Otros efectos adversos que se pueden producir incluyen:

- dolor, hinchazón y enrojecimiento en el punto de inyección, caída del cabello, mareo, cambios en el apetito, dolores de estómago, diarrea, náuseas (ganas de vomitar), infección vírica, ansiedad, dolor de garganta y dolor al tragar, sensación de malestar general, presión arterial elevada o baja, migrañas, dolores de cabeza, sofocos, problemas menstruales, disminución del apetito sexual, problemas con la glándula tiroidea, encías sangrantes, sequedad de boca, llaga en la boca o en la lengua, herpes simplex (herpes febril), trastornos del gusto, pérdida de peso, trastorno estomacal, dispepsia (pirosis), vómitos, estreñimiento, aumento del tamaño del hígado (problemas hepáticos), heces blandas, problemas renales, sinusitis, neumonía, agitación, irritabilidad, somnolencia, debilidad, cambios en el estado de ánimo, nerviosismo, tos (a veces severa), dificultad al respirar, congestión o goteo nasal, picor, piel seca o enrojecida, erupción cutánea, aumento de la sudoración, dolor muscular repentino y severo, disminución de la sensibilidad táctil, calambres en las piernas, dolor de espalda y alteraciones en la analítica sanguínea.

Muy escasamente, IntronA solo o en combinación con ribavirina (Rebetol) se puede asociar con anemia aplásica.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis (una enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor articular e hinchazón, lesiones en la piel y glándulas hinchadas). Consulte con su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

En algunos pacientes se pueden producir otros efectos adversos no descritos anteriormente. Si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE INTRONA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar entre 2°C – 8°C (en nevera). No congelar. Cada pluma se ha concebido para un período de uso máximo de dos semanas, transcurridas las cuales debe desecharse. A lo largo del período de uso de dos semanas se permite un máximo de 48 horas (dos días) de exposición a 25°C para cubrir los retrasos accidentales en la devolución de la pluma a la nevera.

No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en el envase.

No utilice IntronA si observa cambios en el aspecto de IntronA, polvo o solución inyectable.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles
Belgique/Belgien
Tél: + 32-(0)2 370 92 11

Danmark

Hvedemarken 12
DK-3520 Farum
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssebroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)30 240 88 88

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Ankerveien 209
N-1359 Eiksmarka
Tlf: + 47 67 16 64 50

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-1 0 98 97 300

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix - Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Casal do colaride
Aigualva
P-2735 Cacém
Tel: + 351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tlf: + 358-(0)9 613 55 51

Ísland

Lynghálsi 13
IS-110 Reykjavík
Tel: + 354 540 80 00

Sverige

Box 27190
S-10252 Stockholm
Tlf: + 46-(0)8 522 21 500

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
United Kingdom
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Italia

Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Este prospecto fue aprobado el

CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA

Las siguientes instrucciones explican cómo inyectarse IntronA usted mismo. Por favor, lea las instrucciones atentamente y sígalas paso a paso. Su médico o su ayudante le instruirán acerca de cómo autoinyectarse IntronA. No intente practicarse usted mismo la inyección a menos que esté seguro de haber entendido el procedimiento y los requisitos para la autoinyección.

Preparación

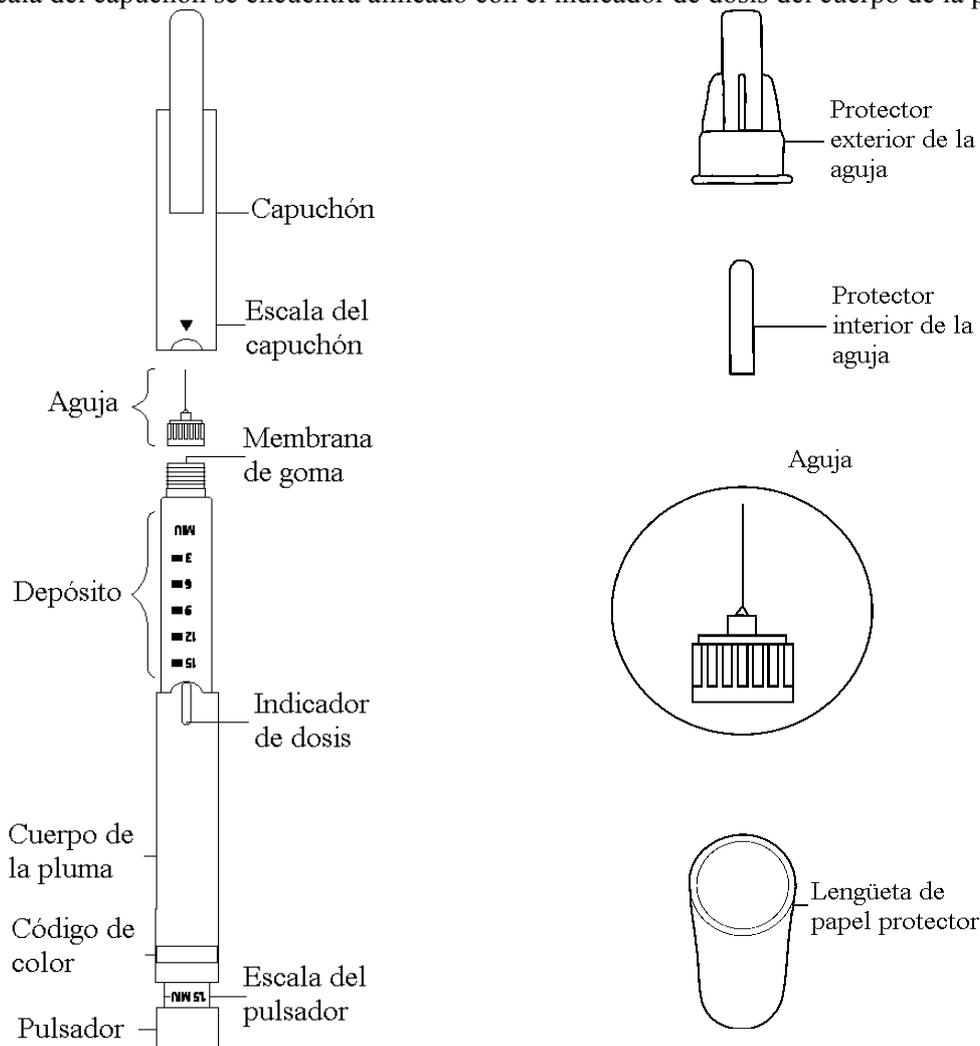
Reúna los elementos necesarios antes de comenzar:

- la pluma multidosis de IntronA;
- una aguja para la inyección subcutánea (suministrada en el envase);
- una toallita limpiadora.

Lávese las manos cuidadosamente. Utilice las agujas de inyección que se suministran en el envase sólo para IntronA. Utilice una nueva aguja de inyección para cada dosis. Asegúrese de que la solución se encuentra a temperatura ambiente en el momento de la inyección.

Los diagramas A y B muestran las diferentes partes de la pluma y de la aguja de inyección. Las partes más importantes a destacar son las siguientes:

- La escala del pulsador le señala la dosis que ha sido fijada.
- La franja con el código de color marrón y el pulsador se encuentran en la parte inferior de la pluma cuando ésta se mantiene en posición vertical con el capuchón hacia arriba.
- La pluma sólo puede taparse de manera completa con el capuchón cuando el triángulo de la escala del capuchón se encuentra alineado con el indicador de dosis del cuerpo de la pluma.



Medición de la dosis de IntronA

Saque la pluma de la nevera una media hora antes de la administración de la dosis, de forma que la solución que se encuentra en la pluma haya alcanzado la temperatura ambiente cuando se vaya a inyectar.

Una vez que esté listo para administrarse la inyección, prepare su pluma de la siguiente manera:

Compruebe que IntronA, solución inyectable, tiene un aspecto claro antes de su empleo. No utilizar si no se muestra uniformemente claro.

Retire el capuchón de la pluma y desinfecte la membrana de goma (véase el Diagrama C) con una toallita limpiadora.

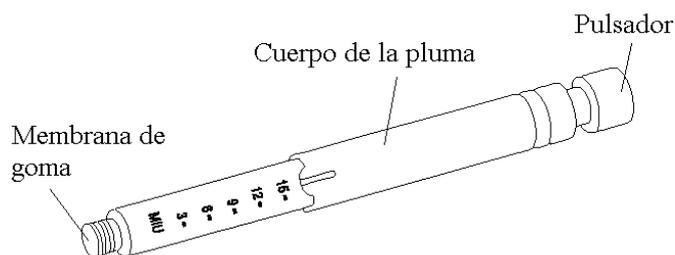


Diagrama C

Retire la lengüeta de papel protector de la aguja de inyección. Observe que, al retirar la lengüeta de papel protector, queda al descubierto la porción trasera de la aguja de inyección (véase el Diagrama D).

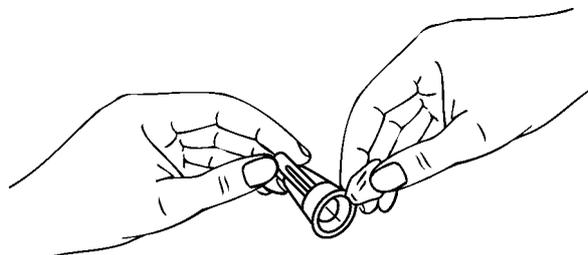


Diagrama D

Monte con suavidad la aguja de inyección en la pluma tal y como se muestra en el Diagrama E. (Observe que la porción trasera de la aguja de inyección perfora la membrana de goma que ha desinfectado previamente). Ahora enrosque la aguja de inyección en la pluma, girándola en el sentido de las agujas del reloj, hasta que quede firmemente ajustada (véase el Diagrama F).

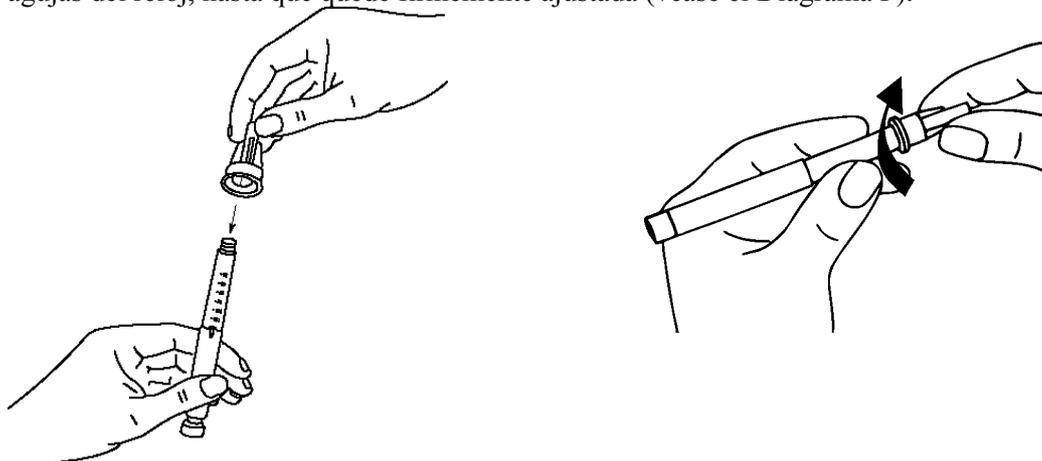


Diagrama E

Diagrama F

Primero, retire el protector exterior de la aguja de inyección (Diagrama G). A continuación, retire con cuidado el protector interior de la aguja de inyección, teniendo en cuenta que la aguja de inyección quedará ahora al descubierto (Diagrama H). Conserve el protector exterior de la aguja de inyección para su empleo posterior.

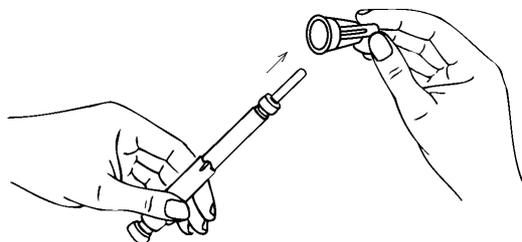


Diagrama G

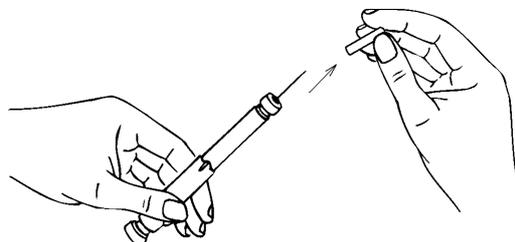


Diagrama H

La pluma está ya lista para su empleo. Como una pequeña cantidad de aire se puede acumular en la aguja de inyección y en el depósito durante el almacenamiento, el siguiente paso es la eliminación de las eventuales burbujas de aire. Esto se denomina Eliminación de Aire.

Mantenga IntronA, solución inyectable, pluma multidosis, con la punta de la aguja de inyección hacia arriba.

Golpee el depósito con un dedo, de forma que las burbujas de aire se concentren en la parte superior del depósito, inmediatamente por debajo de la aguja de inyección (Diagrama I).

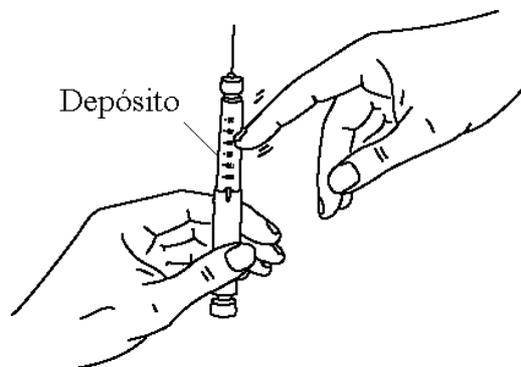


Diagrama I

Sujete la pluma por el cuerpo y gire el depósito en la dirección de la flecha del Diagrama J (en sentido de las agujas del reloj) hasta que oiga un “click”.

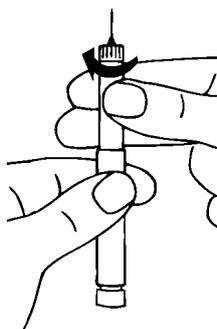


Diagrama J

Manteniendo la pluma con la aguja hacia arriba, presione el pulsador a fondo y vea si aparece una gota de IntronA, solución inyectable, en la punta de la aguja de inyección. (Observe la gota en la punta de la aguja de inyección en el Diagrama K, debajo).

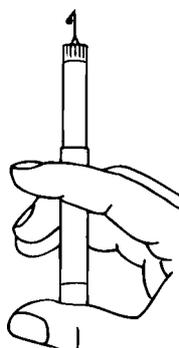


Diagrama K

Si no apareciera la gota, entonces golpee el depósito, compruebe que el cuerpo de la pluma se haya girado correctamente, presione el pulsador y observe si aparece una gota en la punta de la aguja de inyección.

Nota: es posible que quede algo de aire en la pluma, pero carece de importancia, ya que se ha eliminado el aire de la aguja de inyección y la dosis será la exacta.

Vuelva a colocar el capuchón de IntronA, solución inyectable, pluma multidosis, con el “triángulo” en frente del indicador de dosis, tal y como se ve en el Diagrama L.

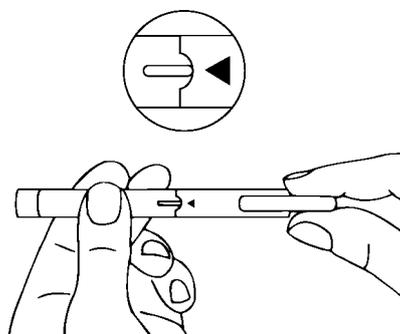


Diagrama L

La pluma está ya lista para que fije la dosis. Para el siguiente paso, sujete la pluma por la mitad del cuerpo. Esto permitirá que el pulsador se mueva libremente, asegurando que se fije la dosis correcta.

Para fijar la dosis precisa, mantenga la pluma horizontalmente por el cuerpo con una mano. Con la otra, gire el capuchón en el sentido de las agujas del reloj, tal como muestra la flecha del Diagrama M. Observará como el pulsador sale hacia afuera, indicando la dosis fijada. Para fijar la dosis correcta, gire el capuchón las veces que a continuación se señalan:

IntronA, solución inyectable, pluma multidosis con 18 MUI/pluma:

- 1 giro completo (5 clicks) = 1,5 MUI
- 2 giros completos (10 clicks) = 3,0 MUI
- 3 giros completos (15 clicks) = 4,5 MUI
- 4 giros completos (20 clicks) = 6 MUI

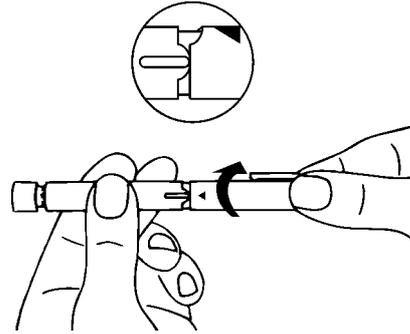


Diagrama M

La escala del pulsador indicará la dosis que ha fijado (véase el Diagrama N, debajo). En este momento, compruebe que la dosis es la correcta.

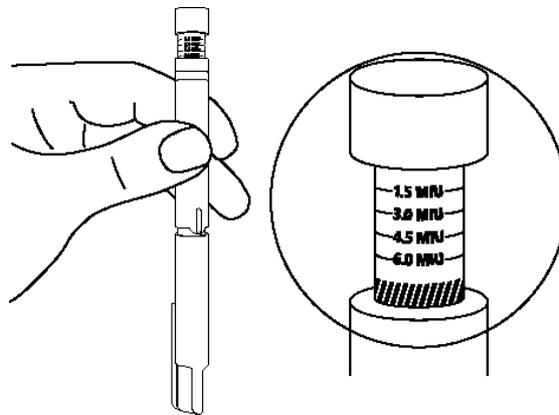


Diagrama N

Tras cada giro completo, asegúrese de que el triángulo se encuentra enfrente del indicador de dosis (véase el Diagrama O). Si hubiera seleccionado una dosis equivocada, gire simplemente el capuchón hacia atrás (en sentido inverso a las agujas del reloj) todo lo que pueda hasta que el pulsador se encuentre completamente dentro, y comience de nuevo. Una vez que ha fijado la dosis correcta, ya puede administrarse la inyección.

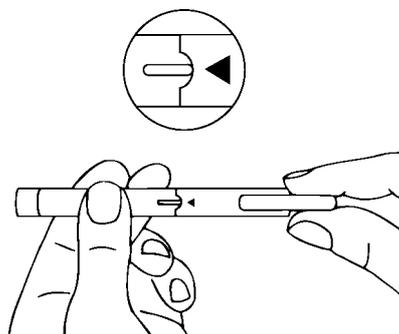


Diagrama O

Inyección de la solución

Elija el punto de inyección. Las mejores zonas para la inyección son los tejidos con una capa de grasa entre la piel y el músculo: muslo, superficie externa de la parte superior del brazo (podría necesitar la ayuda de otra persona para utilizar esta zona), abdomen (excepto el ombligo o la cintura). Si está usted

sumamente delgado, utilice tan sólo el muslo o la superficie externa del brazo para la inyección. Cambie cada vez el punto de inyección.

Limpie y desinfecte la piel donde vaya a ponerse la inyección. Espere a que se seque la zona. Con una mano, tome un pliegue de piel que ceda con facilidad. Con la otra mano, coja la pluma y sujétela como si fuera un lápiz. Inserte la aguja en el pellizco de piel con un ángulo de aproximadamente 45°.

Después, presione completamente el pulsador (véase el Diagrama P).

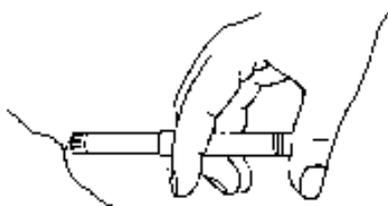


Diagrama P

Dejando presionado el pulsador, mantenga la aguja de inyección inyectada unos segundos para permitir que IntronA, solución inyectable, se distribuya bajo la piel, después extraiga la aguja.

Vuelva a poner con cuidado el protector exterior de la aguja de inyección (Véase el Diagrama Q).

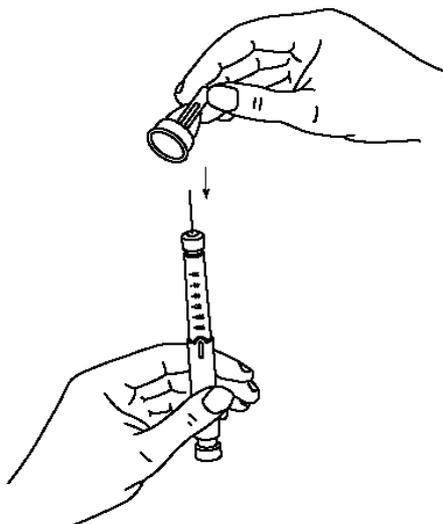


Diagrama Q

Desenrosque completamente el conjunto de aguja de inyección haciendo un movimiento de giro inverso a las agujas del reloj, tal y como se muestra en el Diagrama R. A continuación, desmonte cuidadosamente la aguja de inyección de la pluma y deséchela con su protector puesto (véase el Diagrama S).

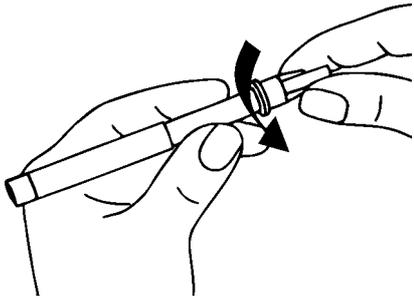


Diagrama R



Diagrama S

Vuelva a poner el capuchón a la pluma con el triángulo enfrente del indicador de dosis, tal y como se muestra en el Diagrama T. Después, introduzca de nuevo la pluma en la nevera.

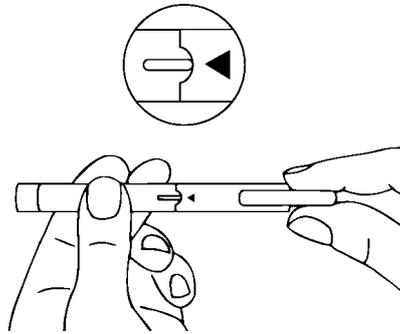


Diagrama T

PROSPECTO

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.

En este prospecto:

1. Qué es IntronA y para qué se utiliza
2. Antes de usar IntronA
3. Cómo usar IntronA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de IntronA
6. Información adicional

IntronA, 30 millones de UI solución inyectable, pluma multidosis
Interferón alfa-2b

- El principio activo es interferón alfa-2b recombinante, 30 millones de UI/pluma
- Los demás componentes son fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Titular de la Autorización de Comercialización:

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Bélgica

Fabricante:

SP (Brinny) Company
Innishannon
County Cork
Irlanda

1. QUÉ ES INTRONA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

La forma farmacéutica es:

- solución inyectable

IntronA se presenta en los siguientes formatos:

- 1 pluma, 6 agujas de inyección y 6 toallitas limpiadoras
- 2 plumas, 12 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras
- 8 plumas, 48 agujas de inyección y 48 toallitas limpiadoras

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

IntronA (interferón alfa-2b) modifica la respuesta del sistema inmune del organismo para ayudar en la lucha frente a infecciones y enfermedades severas. IntronA se utiliza para el tratamiento de ciertas enfermedades que afectan a sangre, médula ósea, ganglios linfáticos o piel, y que pueden extenderse por el organismo. Se incluyen la tricoleucemia, la leucemia mieloide crónica, el mieloma múltiple, el linfoma folicular, el tumor carcinoide y el melanoma maligno. IntronA también se emplea para el tratamiento de las hepatitis B o C crónicas, que son infecciones virales del hígado.

2. ANTES DE USAR INTRONA

- Informe a su médico si ha padecido en algún momento un ataque cardíaco o un problema de corazón; si ha presentado problemas respiratorios o neumonía, problemas de coagulación de la

sangre, enfermedades del hígado, problemas de tiroides, diabetes o una presión arterial alta o baja.

- Informe a su médico si alguna vez ha sido tratado por depresión o cualquier otro trastorno psiquiátrico; confusión; pérdida de consciencia.
- Si está tomando Shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas, comuníquese a su médico.

No use IntronA:

- si es hipersensible (alérgico) al interferón o a cualquiera de los demás componentes de IntronA.
- si Vd. presenta una enfermedad cardíaca severa.
- si Vd. presenta una disfunción renal o hepática.
- si Vd. presenta una enfermedad hepática avanzada descompensada (no controlada).
- si Vd. presenta una hepatitis y ha sido tratado recientemente con medicamentos que deprimen el sistema inmune (excluyendo el tratamiento breve con corticosteroides).
- si Vd. presenta historia de epilepsia (convulsiones), o trastorno severo nervioso o mental.
- si Vd. presenta historia de enfermedad autoinmune, o si ha recibido un trasplante y se encuentra tomando medicinas que deprimen su sistema inmune (su sistema inmune le ayuda a protegerle frente a las infecciones).
- si Vd. presenta una enfermedad tiroidea que no esté bien controlada.

Tenga especial cuidado con IntronA:

- si Vd. está embarazada o piensa quedarse embarazada (véase Embarazo).
- si Vd. tiene una psoriasis, podría empeorar durante el tratamiento con IntronA.
- cuando esté recibiendo IntronA, de manera pasajera puede presentar un aumento del riesgo de contraer infecciones. Acuda a su médico si cree que está contrayendo una infección.
- si Vd. desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria, tales como fiebre, tos o cualquier dificultad respiratoria, comuníquese a su médico.
- si Vd. presenta una hemorragia anormal u observa que se le producen hematomas, acuda a su médico inmediatamente.
- si Vd. desarrolla síntomas de reacción alérgica severa (tales como dificultad para respirar, ruidos torácicos o ronchas cutáneas) mientras esté tomando esta medicación, acuda inmediatamente al médico.

Mientras que esté recibiendo tratamiento con IntronA

Es posible que su médico le recomiende que beba más líquidos de lo habitual para prevenir que se le produzca una bajada de presión arterial.

Embarazo

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. En los estudios en animales gestantes, los interferones a veces han provocado el aborto. Se desconoce el efecto sobre el embarazo humano.

Si se le prescribe IntronA en combinación con ribavirina, es de especial importancia que lea la sección de embarazo del Prospecto de ribavirina.

Lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. No amamante a un lactante si está siendo tratada con IntronA.

Conducción y uso de máquinas:

No conduzca o maneje máquinas si este medicamento le produce somnolencia, cansancio o confusión.

Uso de otros medicamentos:

IntronA puede potenciar los efectos de sustancias que deprimen su sistema nervioso, provocando posiblemente somnolencia. Por tanto, consulte con su médico o farmacéutico acerca del consumo de bebidas alcohólicas o de la toma de medicamentos para dormir, sedantes o analgésicos mayores.

Informe a su médico si está tomando teofilina o aminofilina para el asma, y acerca de cualquier otro medicamento que esté tomando, o que ha tomado recientemente, incluso no recetado, ya que puede que sea preciso el ajuste de la dosis de algunos medicamentos mientras esté recibiendo tratamiento con IntronA.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

3. CÓMO USAR INTRONA

Su médico le ha prescrito IntronA específicamente para usted y su estado actual; no comparta este medicamento con nadie.

Su médico ha determinado la dosis exacta de IntronA a administrarle de acuerdo con sus necesidades individuales. La dosis a administrar dependerá de la enfermedad a tratar.

Si se inyecta IntronA usted mismo, asegúrese de que la dosis que le han prescrito aparece claramente con el envase del medicamento que ha recibido. Lo mejor para las dosis que han de administrarse 3 veces a la semana es efectuarlo en días alternos.

A continuación se presenta la dosis inicial habitual para cada enfermedad; sin embargo, las dosis individuales pueden variar, y el médico puede modificar su dosis basándose en sus necesidades específicas:

Hepatitis B crónica: 5 a 10 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Hepatitis C crónica: 3 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Tricoleucemia: 2 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Leucemia mieloide crónica: 4-5 millones de UI/m² al día inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Mieloma múltiple: 3 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Linfoma folicular: concomitantemente con quimioterapia, 5 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Tumor carcinoide: 5 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Melanoma maligno, tratamiento de inducción: 20 millones de UI/m², por vía intravenosa, administrados una vez al día 5 días por semana durante 4 semanas. Tratamiento de mantenimiento: 10 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Su médico puede prescribirle una dosis diferente de IntronA solo o en combinación con otros medicamentos (por ejemplo, citarabina, ribavirina). Si se le prescribe IntronA en combinación con otro medicamento, para obtener más información por favor vea también el Prospecto del medicamento que va a usar en combinación. Su médico determinará la pauta y régimen de administración exactos de acuerdo a sus necesidades. Si estima que la acción de IntronA es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Vía subcutánea:

IntronA se administra generalmente por vía subcutánea. Esto significa que IntronA se debe inyectar con una aguja corta en el tejido graso que se encuentra inmediatamente por debajo de la piel. Si se va a administrar este medicamento usted mismo, será instruido acerca de cómo preparar y administrarse la inyección. Con este prospecto se facilitan unas instrucciones detalladas para la administración subcutánea (vea al final del prospecto CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA).

Se administra una dosis de IntronA en cada día programado. IntronA se administra de manera diaria (5 ó 7 veces por semana) o tres veces por semana, en días alternos, por ejemplo en lunes, miércoles y viernes. Los interferones pueden provocar un cansancio mayor de lo normal; si se inyecta usted mismo este medicamento, hágalo en el momento de acostarse.

Utilice IntronA exactamente como se lo señale su médico. No supere la dosis recomendada y use IntronA durante el tiempo que se le haya prescrito.

Si Vd. usa más IntronA del que debiera:

Comuníquese a su médico o profesional sanitario lo antes posible.

Si olvidó usar IntronA:

Si está usted autoadministrándose el tratamiento, inyéctese la dosis recomendada cuando se dé cuenta del olvido y luego prosiga con su tratamiento normal. No doble la dosis prescrita. Si le han programado la inyección diaria de este producto y accidentalmente omite la dosis de un día entero, continúe el tratamiento el día siguiente a la dosis habitual. Si lo precisa, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, IntronA puede tener efectos adversos. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica.

Si se produce alguno de los siguientes efectos adversos, interrumpa el tratamiento con IntronA e informe inmediatamente a su médico o acuda a la sala de urgencias del hospital más cercano:

- hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que pueda provocar dificultad para tragar o respirar; ronchas cutáneas; desmayo.

Todos son efectos adversos muy graves. Si los presenta, podría haber desarrollado una reacción alérgica grave a IntronA. Podría necesitar atención médica urgente u hospitalización. Estos efectos adversos tan graves son muy escasos.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- dolor de pecho o tos persistente y severa; latidos cardíacos irregulares o rápidos; confusión, depresión mental, sensación de entumecimiento u hormigueo o dolor en las manos o pies; crisis epiléptica (convulsiones); trastornos del sueño, de la capacidad de pensar o de la concentración; estado mental alterado; comportamiento agresivo, deseos de autoagresión; fuerte dolor de estómago; heces negras o alquitranadas; sangre en heces o en orina, hemorragia nasal intensa; piel cérea o muy pálida, nivel elevado de azúcar en sangre, aparición de fiebre o escalofríos tras unas semanas de tratamiento, dolor lumbar bajo o dolor de costado, dificultad al orinar, trastornos visuales o de la audición.

Estos pueden indicar efectos adversos graves que pueden requerir atención médica urgente.

Al comienzo del tratamiento con IntronA, puede experimentar una reacción de tipo gripal, con fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolores musculares, dolor articular y escalofríos/escalofríos violentos. Si presentara estos síntomas es posible que su médico le recete paracetamol.

Otros efectos adversos que se pueden producir incluyen:

- dolor, hinchazón y enrojecimiento en el punto de inyección, caída del cabello, mareo, cambios en el apetito, dolores de estómago, diarrea, náuseas (ganas de vomitar), infección vírica, ansiedad, dolor de garganta y dolor al tragar, sensación de malestar general, presión arterial elevada o baja, migrañas, dolores de cabeza, sofocos, problemas menstruales, disminución del apetito sexual, problemas con la glándula tiroidea, encías sangrantes, sequedad de boca, llaga en la boca o en la lengua, herpes simplex (herpes febril), trastornos del gusto, pérdida de peso, trastorno estomacal, dispepsia (pirosis), vómitos, estreñimiento, aumento del tamaño del hígado (problemas hepáticos), heces blandas, problemas renales, sinusitis, neumonía, agitación, irritabilidad, somnolencia, debilidad, cambios en el estado de ánimo, nerviosismo, tos (a veces severa), dificultad al respirar, congestión o goteo nasal, picor, piel seca o enrojecida, erupción cutánea, aumento de la sudoración, dolor muscular repentino y severo, disminución de la sensibilidad táctil, calambres en las piernas, dolor de espalda y alteraciones en la analítica sanguínea.

Muy escasamente, IntronA solo o en combinación con ribavirina (Rebetol) se puede asociar con anemia aplásica.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis (una enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor articular e hinchazón, lesiones en la piel y glándulas hinchadas). Consulte con su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

En algunos pacientes se pueden producir otros efectos adversos no descritos anteriormente. Si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE INTRONA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar entre 2°C – 8°C (en nevera). No congelar. Cada pluma se ha concebido para un período de uso máximo de dos semanas, transcurridas las cuales debe desecharse. A lo largo del período de uso de dos semanas se permite un máximo de 48 horas (dos días) de exposición a 25°C para cubrir los retrasos accidentales en la devolución de la pluma a la nevera.

No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en el envase.

No utilice IntronA si observa cambios en el aspecto de IntronA, polvo o solución inyectable.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles
Belgique/Belgien
Tél: + 32-(0)2 370 92 11

Danmark

Hvedemarken 12
DK-3520 Farum
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssebroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)30 240 88 88

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Ankerveien 209
N-1359 Eiksmarka
Tlf: + 47 67 16 64 50

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-1 0 98 97 300

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix - Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Casal do colaride
Aigualva
P-2735 Cacém
Tel: + 351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tlf: + 358-(0)9 613 55 51

Ísland

Lynghálsi 13
IS-110 Reykjavík
Tel: + 354 540 80 00

Sverige

Box 27190
S-10252 Stockholm
Tlf: + 46-(0)8 522 21 500

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
United Kingdom
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Italia

Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Este prospecto fue aprobado el

CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA

Las siguientes instrucciones explican cómo inyectarse IntronA usted mismo. Por favor, lea las instrucciones atentamente y sígalas paso a paso. Su médico o su ayudante le instruirán acerca de cómo autoinyectarse IntronA. No intente practicarse usted mismo la inyección a menos que esté seguro de haber entendido el procedimiento y los requisitos para la autoinyección.

Preparación

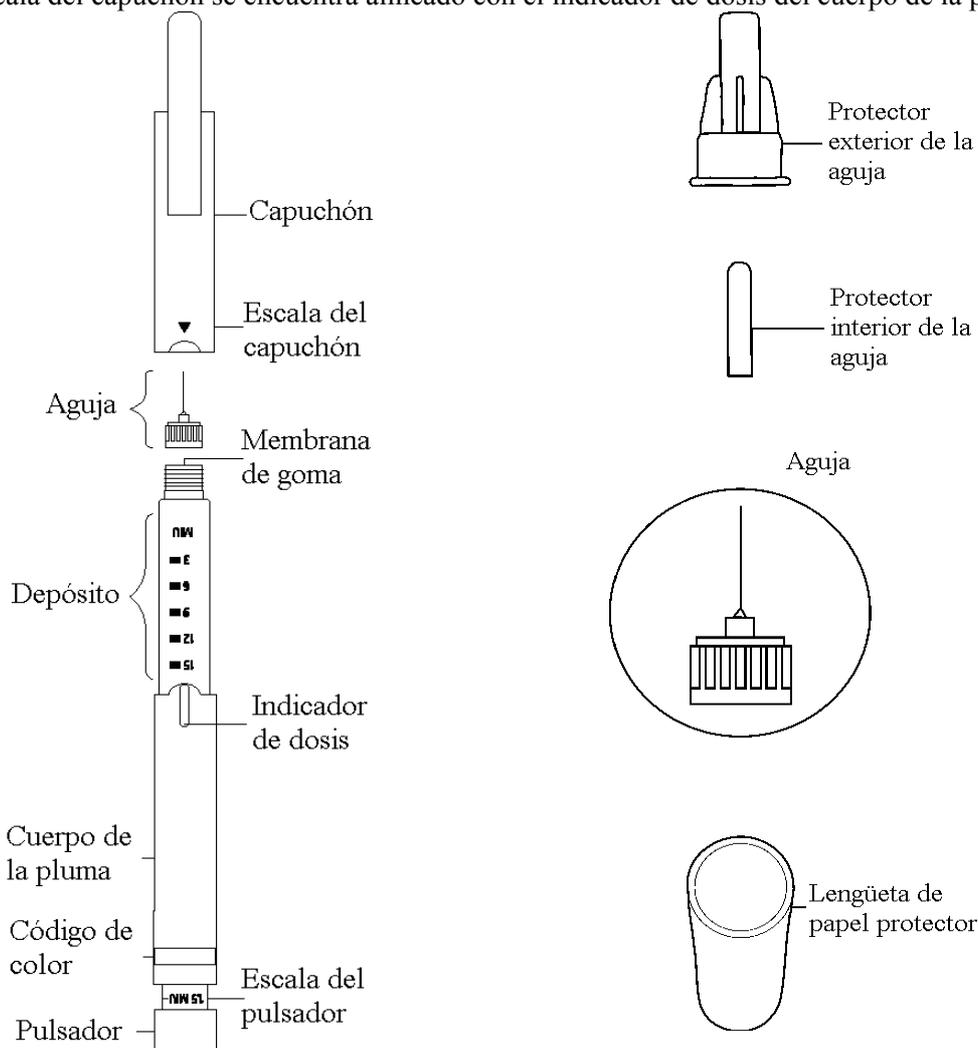
Reúna los elementos necesarios antes de comenzar:

- la pluma multidosis de IntronA;
- una aguja para la inyección subcutánea (suministrada en el envase);
- una toallita limpiadora.

Lávese las manos cuidadosamente. Utilice las agujas de inyección que se suministran en el envase sólo para IntronA. Utilice una nueva aguja de inyección para cada dosis. Asegúrese de que la solución se encuentra a temperatura ambiente en el momento de la inyección.

Los diagramas A y B muestran las diferentes partes de la pluma y de la aguja de inyección. Las partes más importantes a destacar son las siguientes:

- La escala del pulsador le señala la dosis que ha sido fijada.
- La franja con el código de color azul y el pulsador se encuentran en la parte inferior de la pluma cuando ésta se mantiene en posición vertical con el capuchón hacia arriba.
- La pluma sólo puede taparse de manera completa con el capuchón cuando el triángulo de la escala del capuchón se encuentra alineado con el indicador de dosis del cuerpo de la pluma.



Medición de la dosis de IntronA

Saque la pluma de la nevera una media hora antes de la administración de la dosis, de forma que la solución que se encuentra en la pluma haya alcanzado la temperatura ambiente cuando se vaya a inyectar.

Una vez que esté listo para administrarse la inyección, prepare su pluma de la siguiente manera:

Compruebe que IntronA, solución inyectable, tiene un aspecto claro antes de su empleo. No utilizar si no se muestra uniformemente claro.

Retire el capuchón de la pluma y desinfecte la membrana de goma (véase el Diagrama C) con una toallita limpiadora.

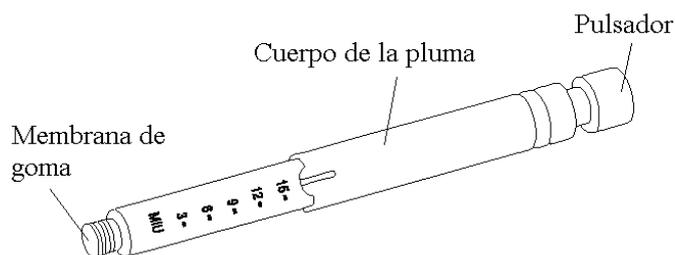


Diagrama C

Retire la lengüeta de papel protector de la aguja de inyección. Observe que, al retirar la lengüeta de papel protector, queda al descubierto la porción trasera de la aguja de inyección (véase el Diagrama D).

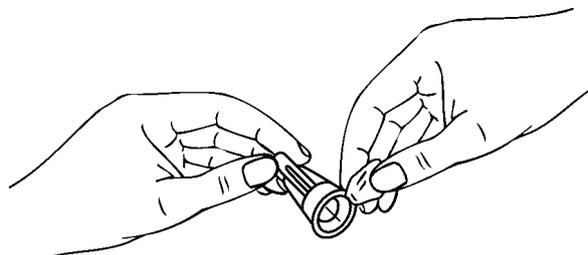


Diagrama D

Monte con suavidad la aguja de inyección en la pluma tal y como se muestra en el Diagrama E. (Observe que la porción trasera de la aguja de inyección perfora la membrana de goma que ha desinfectado previamente). Ahora enrosque la aguja de inyección en la pluma, girándola en el sentido de las agujas del reloj, hasta que quede firmemente ajustada (véase el Diagrama F).

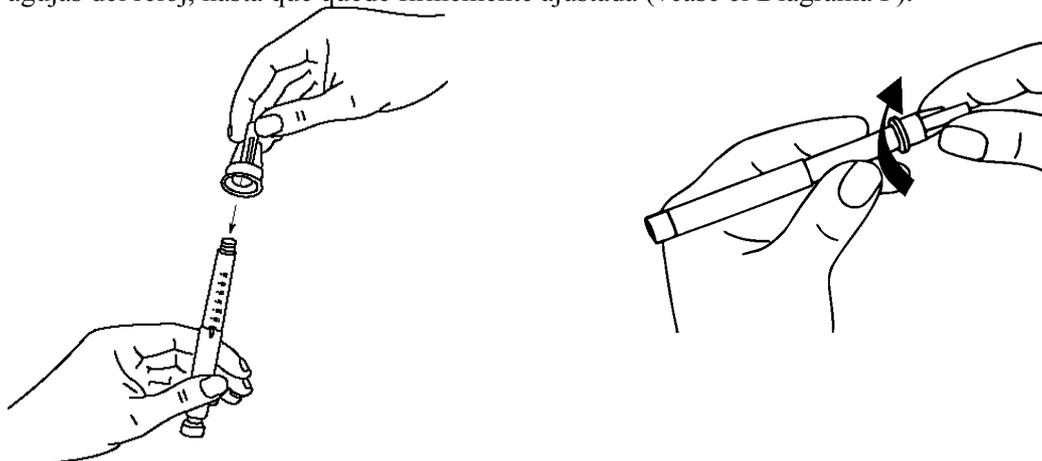


Diagrama E

Diagrama F

Primero, retire el protector exterior de la aguja de inyección (Diagrama G). A continuación, retire con cuidado el protector interior de la aguja de inyección, teniendo en cuenta que la aguja de inyección quedará ahora al descubierto (Diagrama H). Conserve el protector exterior de la aguja de inyección para su empleo posterior.

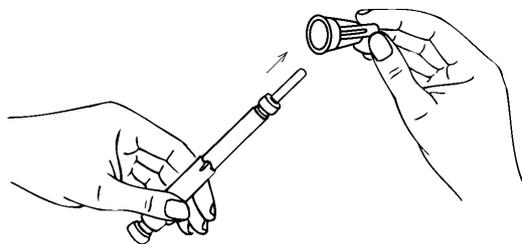


Diagrama G

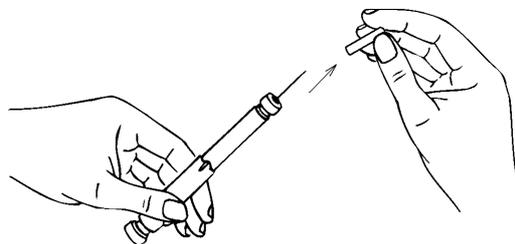


Diagrama H

La pluma está ya lista para su empleo. Como una pequeña cantidad de aire se puede acumular en la aguja de inyección y en el depósito durante el almacenamiento, el siguiente paso es la eliminación de las eventuales burbujas de aire. Esto se denomina Eliminación de Aire.

Mantenga IntronA, solución inyectable, pluma multidosis, con la punta de la aguja de inyección hacia arriba.

Golpee el depósito con un dedo, de forma que las burbujas de aire se concentren en la parte superior del depósito, inmediatamente por debajo de la aguja de inyección (Diagrama I).

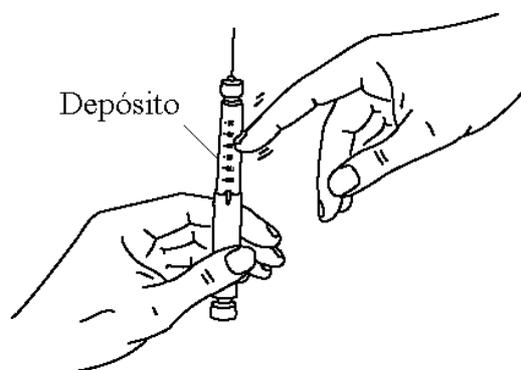


Diagrama I

Sujete la pluma por el cuerpo y gire el depósito en la dirección de la flecha del Diagrama J (en sentido de las agujas del reloj) hasta que oiga un "click".

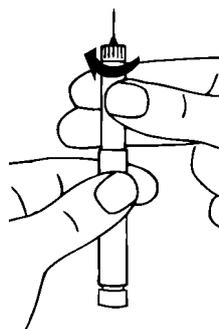


Diagrama J

Manteniendo la pluma con la aguja hacia arriba, presione el pulsador a fondo y vea si aparece una gota de IntronA, solución inyectable, en la punta de la aguja de inyección. (Observe la gota en la punta de la aguja de inyección en el Diagrama K, debajo).

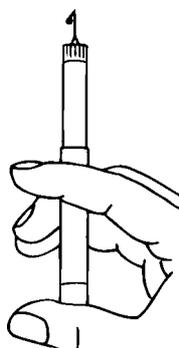


Diagrama K

Si no apareciera la gota, entonces golpee el depósito, compruebe que el cuerpo de la pluma se haya girado correctamente, presione el pulsador y observe si aparece una gota en la punta de la aguja de inyección.

Nota: es posible que quede algo de aire en la pluma, pero carece de importancia, ya que se ha eliminado el aire de la aguja de inyección y la dosis será la exacta.

Vuelva a colocar el capuchón de IntronA, solución inyectable, pluma multidosis, con el “triángulo” en frente del indicador de dosis, tal y como se ve en el Diagrama L.

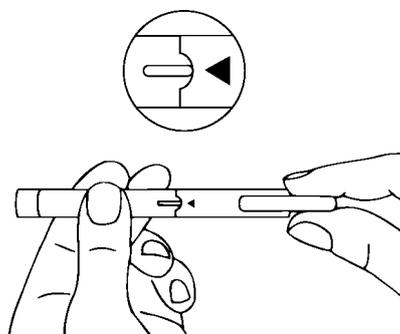


Diagrama L

La pluma está ya lista para que fije la dosis. Para el siguiente paso, sujete la pluma por la mitad del cuerpo. Esto permitirá que el pulsador se mueva libremente, asegurando que se fije la dosis correcta.

Para fijar la dosis precisa, mantenga la pluma horizontalmente por el cuerpo con una mano. Con la otra, gire el capuchón en el sentido de las agujas del reloj, tal como muestra la flecha del Diagrama M. Observará como el pulsador sale hacia afuera, indicando la dosis fijada. Para fijar la dosis correcta, gire el capuchón las veces que a continuación se señalan:

IntronA, solución inyectable, pluma multidosis con 30 MUI/pluma:

- 1 giro completo (5 clicks) = 2,5 MUI
- 2 giros completos (10 clicks) = 5 MUI
- 3 giros completos (15 clicks) = 7,5 MUI
- 4 giros completos (20 clicks) = 10 MUI

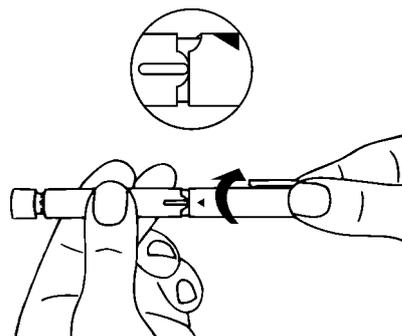


Diagrama M

La escala del pulsador indicará la dosis que ha fijado (véase el Diagrama N, debajo). En este momento, compruebe que la dosis es la correcta.

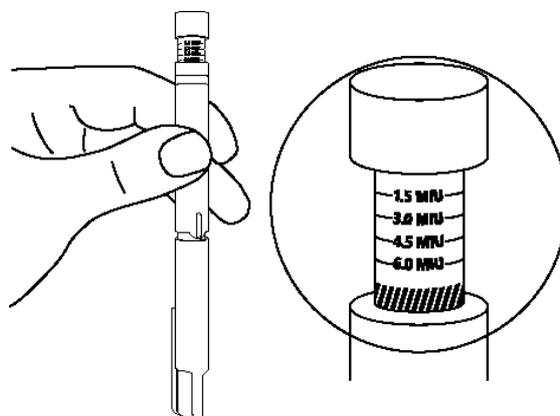


Diagrama N

Tras cada giro completo, asegúrese de que el triángulo se encuentra enfrente del indicador de dosis (véase el Diagrama O). Si hubiera seleccionado una dosis equivocada, gire simplemente el capuchón hacia atrás (en sentido inverso a las agujas del reloj) todo lo que pueda hasta que el pulsador se encuentre completamente dentro, y comience de nuevo. Una vez que ha fijado la dosis correcta, ya puede administrarse la inyección.

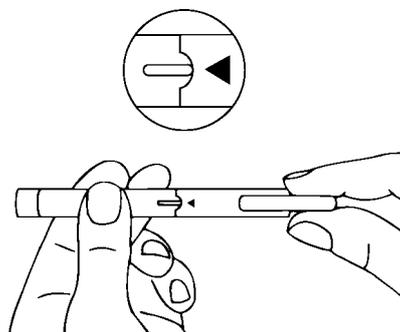


Diagrama O

Inyección de la solución

Elija el punto de inyección. Las mejores zonas para la inyección son los tejidos con una capa de grasa entre la piel y el músculo: muslo, superficie externa de la parte superior del brazo (podría necesitar la ayuda de otra persona para utilizar esta zona), abdomen (excepto el ombligo o la cintura). Si está usted

sumamente delgado, utilice tan sólo el muslo o la superficie externa del brazo para la inyección. Cambie cada vez el punto de inyección.

Limpie y desinfecte la piel donde vaya a ponerse la inyección. Espere a que se seque la zona. Con una mano, tome un pliegue de piel que ceda con facilidad. Con la otra mano, coja la pluma y sujétela como si fuera un lápiz. Inserte la aguja en el pellizco de piel con un ángulo de aproximadamente 45°.

Después, presione completamente el pulsador (véase el Diagrama P).

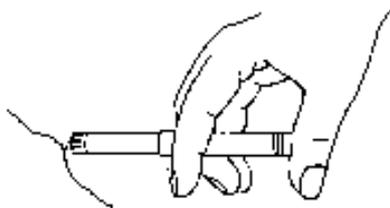


Diagrama P

Dejando presionado el pulsador, mantenga la aguja de inyección inyectada unos segundos para permitir que IntronA, solución inyectable, se distribuya bajo la piel, después extraiga la aguja.

Vuelva a poner con cuidado el protector exterior de la aguja de inyección (Véase el Diagrama Q).

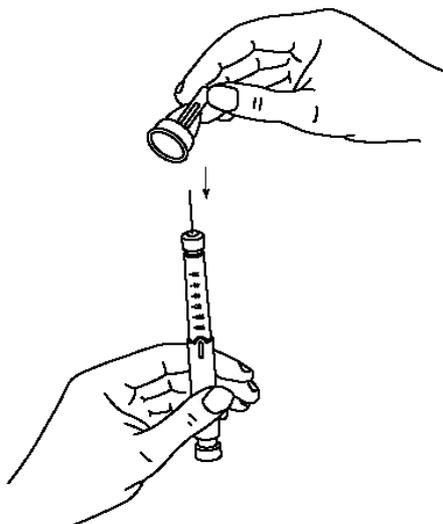


Diagrama Q

Desenrosque completamente el conjunto de aguja de inyección haciendo un movimiento de giro inverso a las agujas del reloj, tal y como se muestra en el Diagrama R. A continuación, desmonte cuidadosamente la aguja de inyección de la pluma y deséchela con su protector puesto (véase el Diagrama S).

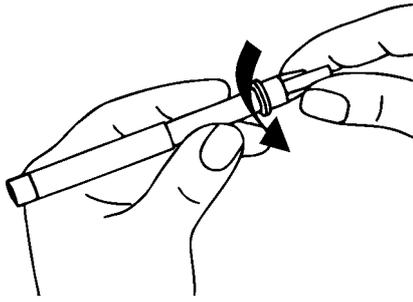


Diagrama R

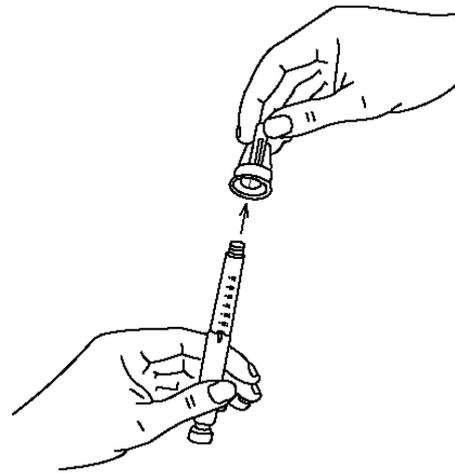


Diagrama S

Vuelva a poner el capuchón a la pluma con el triángulo enfrente del indicador de dosis, tal y como se muestra en el Diagrama T. Después, introduzca de nuevo la pluma en la nevera.

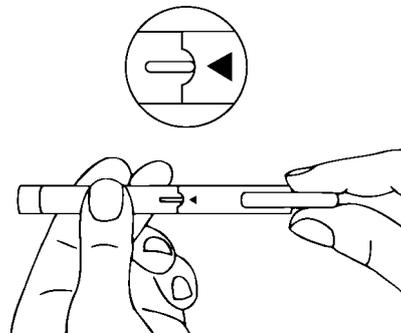


Diagrama T

PROSPECTO

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.

En este prospecto:

1. Qué es IntronA y para qué se utiliza
2. Antes de usar IntronA
3. Cómo usar IntronA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de IntronA
6. Información adicional

IntronA, 60 millones de UI solución inyectable, pluma multidosis
Interferón alfa-2b

- El principio activo es interferón alfa-2b recombinante, 60 millones de UI/pluma
- Los demás componentes son fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Titular de la Autorización de Comercialización:

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Bélgica

Fabricante:

SP (Brinny) Company
Innishannon
County Cork
Irlanda

1. QUÉ ES INTRONA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

La forma farmacéutica es:

- solución inyectable

IntronA se presenta en los siguientes formatos:

- 1 pluma, 6 agujas de inyección y 6 toallitas limpiadoras
- 2 plumas, 12 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras
- 8 plumas, 48 agujas de inyección y 48 toallitas limpiadoras

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

IntronA (interferón alfa-2b) modifica la respuesta del sistema inmune del organismo para ayudar en la lucha frente a infecciones y enfermedades severas. IntronA se utiliza para el tratamiento de ciertas enfermedades que afectan a sangre, médula ósea, ganglios linfáticos o piel, y que pueden extenderse por el organismo. Se incluyen la tricoleucemia, la leucemia mieloide crónica, el mieloma múltiple, el linfoma folicular, el tumor carcinoide y el melanoma maligno. IntronA también se emplea para el tratamiento de las hepatitis B o C crónicas, que son infecciones virales del hígado.

2. ANTES DE USAR INTRONA

- Informe a su médico si ha padecido en algún momento un ataque cardíaco o un problema de corazón; si ha presentado problemas respiratorios o neumonía, problemas de coagulación de la

sangre, enfermedades del hígado, problemas de tiroides, diabetes o una presión arterial alta o baja.

- Informe a su médico si alguna vez ha sido tratado por depresión o cualquier otro trastorno psiquiátrico; confusión; pérdida de consciencia.
- Si está tomando Shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas, comuníquese a su médico.

No use IntronA:

- si es hipersensible (alérgico) al interferón o a cualquiera de los demás componentes de IntronA.
- si Vd. presenta una enfermedad cardíaca severa.
- si Vd. presenta una disfunción renal o hepática.
- si Vd. presenta una enfermedad hepática avanzada descompensada (no controlada).
- si Vd. presenta una hepatitis y ha sido tratado recientemente con medicamentos que deprimen el sistema inmune (excluyendo el tratamiento breve con corticosteroides).
- si Vd. presenta historia de epilepsia (convulsiones), o trastorno severo nervioso o mental.
- si Vd. presenta historia de enfermedad autoinmune, o si ha recibido un trasplante y se encuentra tomando medicinas que deprimen su sistema inmune (su sistema inmune le ayuda a protegerle frente a las infecciones).
- si Vd. presenta una enfermedad tiroidea que no esté bien controlada.

Tenga especial cuidado con IntronA:

- si Vd. está embarazada o piensa quedarse embarazada (véase Embarazo).
- si Vd. tiene una psoriasis, podría empeorar durante el tratamiento con IntronA.
- cuando esté recibiendo IntronA, de manera pasajera puede presentar un aumento del riesgo de contraer infecciones. Acuda a su médico si cree que está contrayendo una infección.
- si Vd. desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria, tales como fiebre, tos o cualquier dificultad respiratoria, comuníquese a su médico.
- si Vd. presenta una hemorragia anormal u observa que se le producen hematomas, acuda a su médico inmediatamente.
- si Vd. desarrolla síntomas de reacción alérgica severa (tales como dificultad para respirar, ruidos torácicos o ronchas cutáneas) mientras esté tomando esta medicación, acuda inmediatamente al médico.

Mientras que esté recibiendo tratamiento con IntronA

Es posible que su médico le recomiende que beba más líquidos de lo habitual para prevenir que se le produzca una bajada de presión arterial.

Embarazo

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. En los estudios en animales gestantes, los interferones a veces han provocado el aborto. Se desconoce el efecto sobre el embarazo humano.

Si se le prescribe IntronA en combinación con ribavirina, es de especial importancia que lea la sección de embarazo del Prospecto de ribavirina.

Lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. No amamante a un lactante si está siendo tratada con IntronA.

Conducción y uso de máquinas:

No conduzca o maneje máquinas si este medicamento le produce somnolencia, cansancio o confusión.

Uso de otros medicamentos:

IntronA puede potenciar los efectos de sustancias que deprimen su sistema nervioso, provocando posiblemente somnolencia. Por tanto, consulte con su médico o farmacéutico acerca del consumo de bebidas alcohólicas o de la toma de medicamentos para dormir, sedantes o analgésicos mayores.

Informe a su médico si está tomando teofilina o aminofilina para el asma, y acerca de cualquier otro medicamento que esté tomando, o que ha tomado recientemente, incluso no recetado, ya que puede que sea preciso el ajuste de la dosis de algunos medicamentos mientras esté recibiendo tratamiento con IntronA.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

3. CÓMO USAR INTRONA

Su médico le ha prescrito IntronA específicamente para usted y su estado actual; no comparta este medicamento con nadie.

Su médico ha determinado la dosis exacta de IntronA a administrarle de acuerdo con sus necesidades individuales. La dosis a administrar dependerá de la enfermedad a tratar.

Si se inyecta IntronA usted mismo, asegúrese de que la dosis que le han prescrito aparece claramente con el envase del medicamento que ha recibido. Lo mejor para las dosis que han de administrarse 3 veces a la semana es efectuarlo en días alternos.

A continuación se presenta la dosis inicial habitual para cada enfermedad; sin embargo, las dosis individuales pueden variar, y el médico puede modificar su dosis basándose en sus necesidades específicas:

Hepatitis B crónica: 5 a 10 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Hepatitis C crónica: 3 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Tricoleucemia: 2 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Leucemia mieloide crónica: 4-5 millones de UI/m² al día inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Mieloma múltiple: 3 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Linfoma folicular: concomitantemente con quimioterapia, 5 millones de UI 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Tumor carcinoide: 5 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Melanoma maligno, tratamiento de inducción: 20 millones de UI/m², por vía intravenosa, administrados una vez al día 5 días por semana durante 4 semanas. Tratamiento de mantenimiento: 10 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) inyectados subcutáneamente (bajo la piel).

Su médico puede prescribirle una dosis diferente de IntronA solo o en combinación con otros medicamentos (por ejemplo, citarabina, ribavirina). Si se le prescribe IntronA en combinación con otro medicamento, para obtener más información por favor vea también el Prospecto del medicamento que va a usar en combinación. Su médico determinará la pauta y régimen de administración exactos de acuerdo a sus necesidades. Si estima que la acción de IntronA es demasiado fuerte o débil, comuníquesele a su médico o farmacéutico.

Vía subcutánea:

IntronA se administra generalmente por vía subcutánea. Esto significa que IntronA se debe inyectar con una aguja corta en el tejido graso que se encuentra inmediatamente por debajo de la piel. Si se va a administrar este medicamento usted mismo, será instruido acerca de cómo preparar y administrarse la inyección. Con este prospecto se facilitan unas instrucciones detalladas para la administración subcutánea (vea al final del prospecto CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA).

Se administra una dosis de IntronA en cada día programado. IntronA se administra de manera diaria (5 ó 7 veces por semana) o tres veces por semana, en días alternos, por ejemplo en lunes, miércoles y viernes. Los interferones pueden provocar un cansancio mayor de lo normal; si se inyecta usted mismo este medicamento, hágalo en el momento de acostarse.

Utilice IntronA exactamente como se lo señale su médico. No supere la dosis recomendada y use IntronA durante el tiempo que se le haya prescrito.

Si Vd. usa más IntronA del que debiera:

Comuníquese a su médico o profesional sanitario lo antes posible.

Si olvidó usar IntronA:

Si está usted autoadministrándose el tratamiento, inyéctese la dosis recomendada cuando se dé cuenta del olvido y luego prosiga con su tratamiento normal. No doble la dosis prescrita. Si le han programado la inyección diaria de este producto y accidentalmente omite la dosis de un día entero, continúe el tratamiento el día siguiente a la dosis habitual. Si lo precisa, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, IntronA puede tener efectos adversos. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica.

Si se produce alguno de los siguientes efectos adversos, interrumpa el tratamiento con IntronA e informe inmediatamente a su médico o acuda a la sala de urgencias del hospital más cercano:

- hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que pueda provocar dificultad para tragar o respirar; ronchas cutáneas; desmayo.

Todos son efectos adversos muy graves. Si los presenta, podría haber desarrollado una reacción alérgica grave a IntronA. Podría necesitar atención médica urgente u hospitalización. Estos efectos adversos tan graves son muy escasos.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- dolor de pecho o tos persistente y severa; latidos cardíacos irregulares o rápidos; confusión, depresión mental, sensación de entumecimiento u hormigueo o dolor en las manos o pies; crisis epiléptica (convulsiones); trastornos del sueño, de la capacidad de pensar o de la concentración; estado mental alterado; comportamiento agresivo, deseos de autoagresión; fuerte dolor de estómago; heces negras o alquitranadas; sangre en heces o en orina, hemorragia nasal intensa; piel cérea o muy pálida, nivel elevado de azúcar en sangre, aparición de fiebre o escalofríos tras unas semanas de tratamiento, dolor lumbar bajo o dolor de costado, dificultad al orinar, trastornos visuales o de la audición.

Estos pueden indicar efectos adversos graves que pueden requerir atención médica urgente.

Al comienzo del tratamiento con IntronA, puede experimentar una reacción de tipo gripal, con fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolores musculares, dolor articular y escalofríos/escalofríos violentos. Si presentara estos síntomas es posible que su médico le recete paracetamol.

Otros efectos adversos que se pueden producir incluyen:

- dolor, hinchazón y enrojecimiento en el punto de inyección, caída del cabello, mareo, cambios en el apetito, dolores de estómago, diarrea, náuseas (ganas de vomitar), infección vírica, ansiedad, dolor de garganta y dolor al tragar, sensación de malestar general, presión arterial elevada o baja, migrañas, dolores de cabeza, sofocos, problemas menstruales, disminución del apetito sexual, problemas con la glándula tiroidea, encías sangrantes, sequedad de boca, llaga en la boca o en la lengua, herpes simplex (herpes febril), trastornos del gusto, pérdida de peso, trastorno estomacal, dispepsia (pirosis), vómitos, estreñimiento, aumento del tamaño del hígado (problemas hepáticos), heces blandas, problemas renales, sinusitis, neumonía, agitación, irritabilidad, somnolencia, debilidad, cambios en el estado de ánimo, nerviosismo, tos (a veces severa), dificultad al respirar, congestión o goteo nasal, picor, piel seca o enrojecida, erupción cutánea, aumento de la sudoración, dolor muscular repentino y severo, disminución de la sensibilidad táctil, calambres en las piernas, dolor de espalda y alteraciones en la analítica sanguínea.

Muy escasamente, IntronA solo o en combinación con ribavirina (Rebetol) se puede asociar con anemia aplásica.

Muy escasamente se ha comunicado sarcoidosis (una enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor articular e hinchazón, lesiones en la piel y glándulas hinchadas). Consulte con su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

En algunos pacientes se pueden producir otros efectos adversos no descritos anteriormente. Si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE INTRONA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar entre 2°C – 8°C (en nevera). No congelar. Cada pluma se ha concebido para un período de uso máximo de dos semanas, transcurridas las cuales debe desecharse. A lo largo del período de uso de dos semanas se permite un máximo de 48 horas (dos días) de exposición a 25°C para cubrir los retrasos accidentales en la devolución de la pluma a la nevera.

No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en el envase.

No utilice IntronA si observa cambios en el aspecto de IntronA, polvo o solución inyectable.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles
Belgique/Belgien
Tél: + 32-(0)2 370 92 11

Danmark

Hvedemarken 12
DK-3520 Farum
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssebroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)30 240 88 88

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Ankerveien 209
N-1359 Eiksmarka
Tlf: + 47 67 16 64 50

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-1 0 98 97 300

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix - Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Casal do colaride
Aigualva
P-2735 Cacém
Tel: + 351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tlf: + 358-(0)9 613 55 51

Ísland

Lynghálsi 13
IS-110 Reykjavík
Tel: + 354 540 80 00

Sverige

Box 27190
S-10252 Stockholm
Tlf: + 46-(0)8 522 21 500

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
United Kingdom
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Italia

Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Este prospecto fue aprobado el

CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA

Las siguientes instrucciones explican cómo inyectarse IntronA usted mismo. Por favor, lea las instrucciones atentamente y sígalas paso a paso. Su médico o su ayudante le instruirán acerca de cómo autoinyectarse IntronA. No intente practicarse usted mismo la inyección a menos que esté seguro de haber entendido el procedimiento y los requisitos para la autoinyección.

Preparación

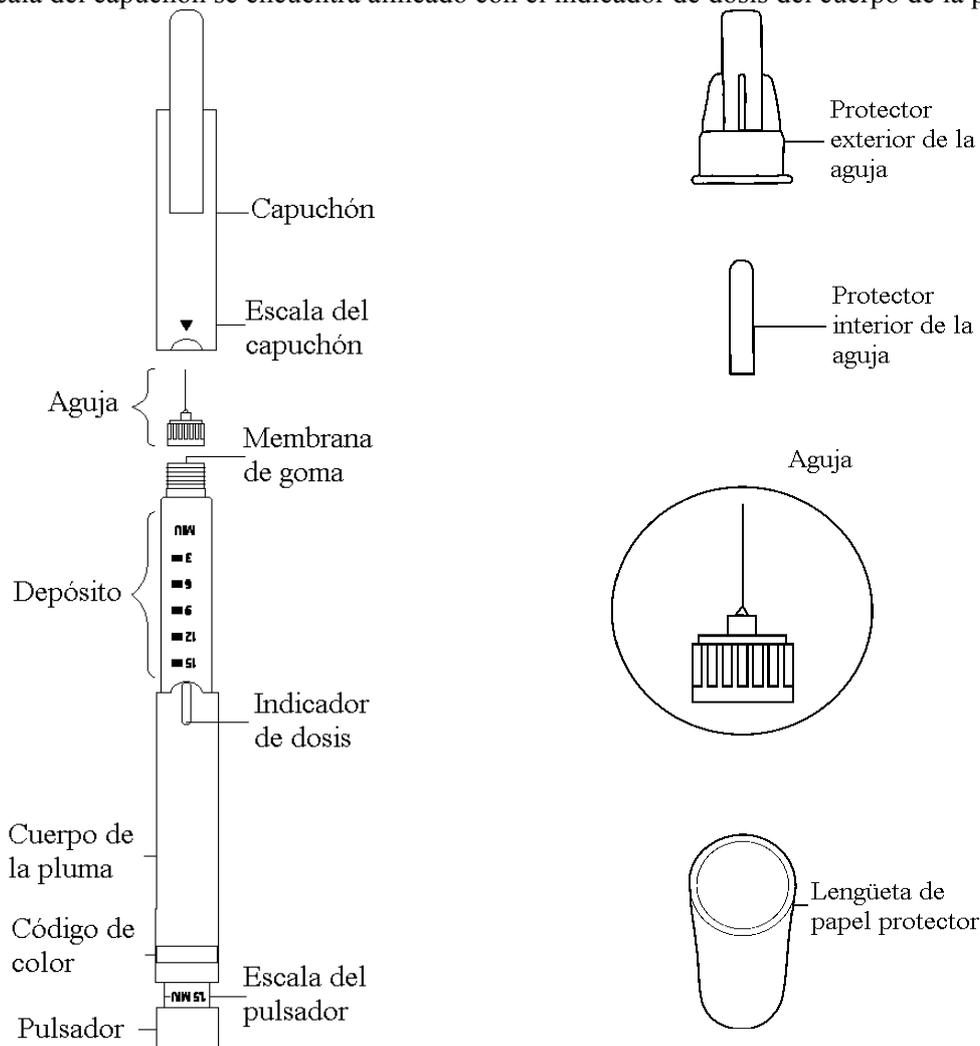
Reúna los elementos necesarios antes de comenzar:

- la pluma multidosis de IntronA;
- una aguja para la inyección subcutánea (suministrada en el envase);
- una toallita limpiadora.

Lávese las manos cuidadosamente. Utilice las agujas de inyección que se suministran en el envase sólo para IntronA. Utilice una nueva aguja de inyección para cada dosis. Asegúrese de que la solución se encuentra a temperatura ambiente en el momento de la inyección.

Los diagramas A y B muestran las diferentes partes de la pluma y de la aguja de inyección. Las partes más importantes a destacar son las siguientes:

- La escala del pulsador le señala la dosis que ha sido fijada.
- La franja con el código de color rosa y el pulsador se encuentran en la parte inferior de la pluma cuando ésta se mantiene en posición vertical con el capuchón hacia arriba.
- La pluma sólo puede taparse de manera completa con el capuchón cuando el triángulo de la escala del capuchón se encuentra alineado con el indicador de dosis del cuerpo de la pluma.



Medición de la dosis de IntronA

Saque la pluma de la nevera una media hora antes de la administración de la dosis, de forma que la solución que se encuentra en la pluma haya alcanzado la temperatura ambiente cuando se vaya a inyectar.

Una vez que esté listo para administrarse la inyección, prepare su pluma de la siguiente manera:

Compruebe que IntronA, solución inyectable, tiene un aspecto claro antes de su empleo. No utilizar si no se muestra uniformemente claro.

Retire el capuchón de la pluma y desinfecte la membrana de goma (véase el Diagrama C) con una toallita limpiadora.

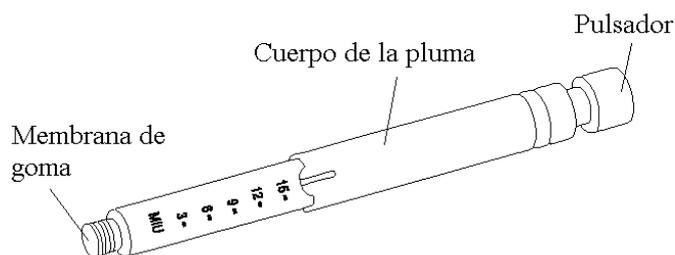


Diagrama C

Retire la lengüeta de papel protector de la aguja de inyección. Observe que, al retirar la lengüeta de papel protector, queda al descubierto la porción trasera de la aguja de inyección (véase el Diagrama D).

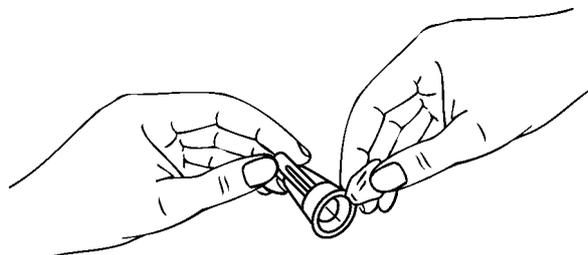


Diagrama D

Monte con suavidad la aguja de inyección en la pluma tal y como se muestra en el Diagrama E. (Observe que la porción trasera de la aguja de inyección perfora la membrana de goma que ha desinfectado previamente). Ahora enrosque la aguja de inyección en la pluma, girándola en el sentido de las agujas del reloj, hasta que quede firmemente ajustada (véase el Diagrama F).

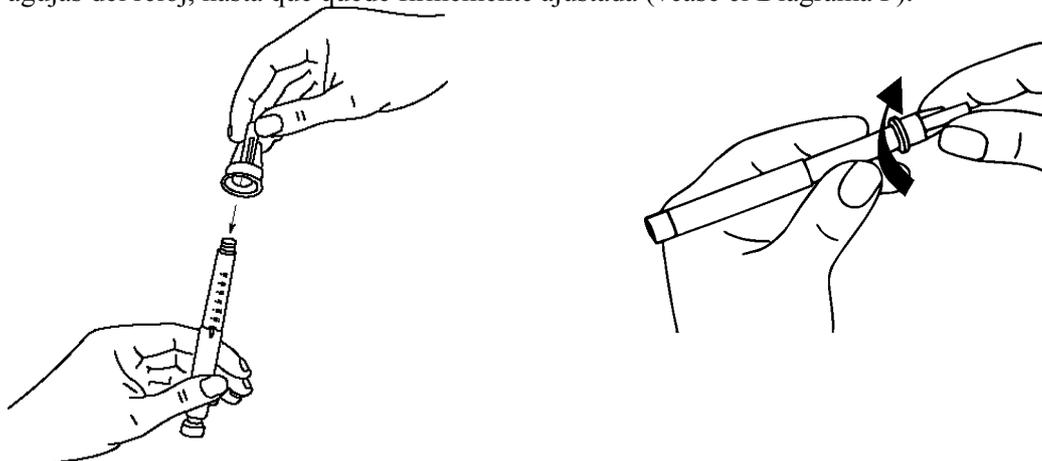


Diagrama E

Diagrama F

Primero, retire el protector exterior de la aguja de inyección (Diagrama G). A continuación, retire con cuidado el protector interior de la aguja de inyección, teniendo en cuenta que la aguja de inyección quedará ahora al descubierto (Diagrama H). Conserve el protector exterior de la aguja de inyección para su empleo posterior.

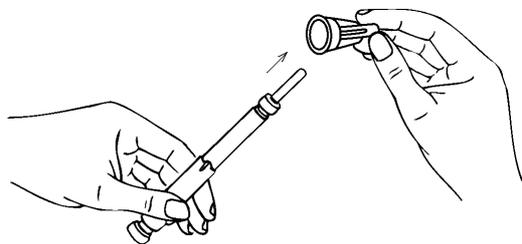


Diagrama G

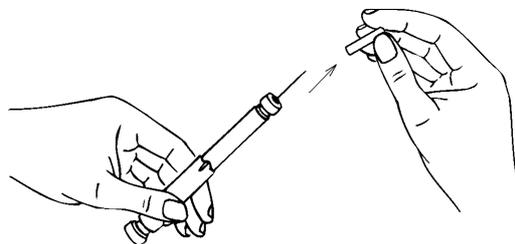


Diagrama H

La pluma está ya lista para su empleo. Como una pequeña cantidad de aire se puede acumular en la aguja de inyección y en el depósito durante el almacenamiento, el siguiente paso es la eliminación de las eventuales burbujas de aire. Esto se denomina Eliminación de Aire.

Mantenga IntronA, solución inyectable, pluma multidosis, con la punta de la aguja de inyección hacia arriba.

Golpee el depósito con un dedo, de forma que las burbujas de aire se concentren en la parte superior del depósito, inmediatamente por debajo de la aguja de inyección (Diagrama I).

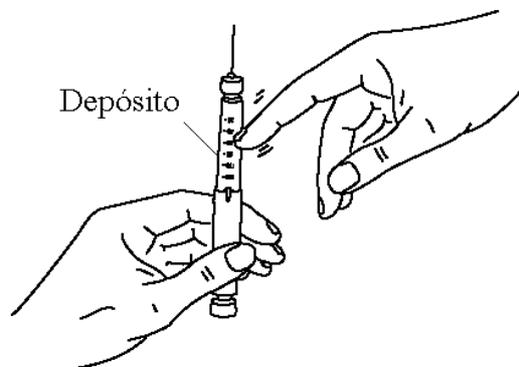


Diagrama I

Sujete la pluma por el cuerpo y gire el depósito en la dirección de la flecha del Diagrama J (en sentido de las agujas del reloj) hasta que oiga un "click".

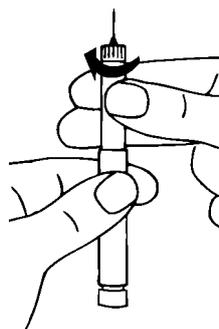


Diagrama J

Manteniendo la pluma con la aguja hacia arriba, presione el pulsador a fondo y vea si aparece una gota de IntronA, solución inyectable, en la punta de la aguja de inyección. (Observe la gota en la punta de la aguja de inyección en el Diagrama K, debajo).

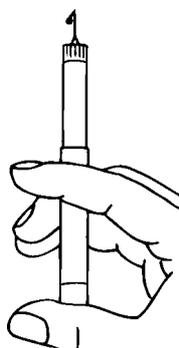


Diagrama K

Si no apareciera la gota, entonces golpee el depósito, compruebe que el cuerpo de la pluma se haya girado correctamente, presione el pulsador y observe si aparece una gota en la punta de la aguja de inyección.

Nota: es posible que quede algo de aire en la pluma, pero carece de importancia, ya que se ha eliminado el aire de la aguja de inyección y la dosis será la exacta.

Vuelva a colocar el capuchón de IntronA, solución inyectable, pluma multidosis, con el “triángulo” en frente del indicador de dosis, tal y como se ve en el Diagrama L.

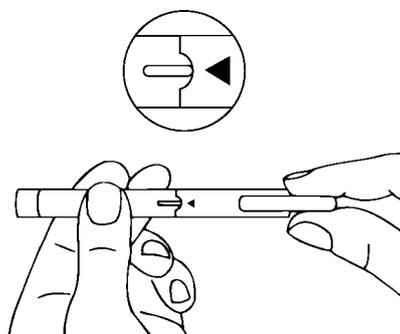


Diagrama L

La pluma está ya lista para que fije la dosis. Para el siguiente paso, sujete la pluma por la mitad del cuerpo. Esto permitirá que el pulsador se mueva libremente, asegurando que se fije la dosis correcta.

Para fijar la dosis precisa, mantenga la pluma horizontalmente por el cuerpo con una mano. Con la otra, gire el capuchón en el sentido de las agujas del reloj, tal como muestra la flecha del Diagrama M. Observará como el pulsador sale hacia afuera, indicando la dosis fijada. Para fijar la dosis correcta, gire el capuchón las veces que a continuación se señalan:

IntronA, solución inyectable, pluma multidosis con 60 MUI/pluma:

- 1 giro completo (5 clicks) = 5 MUI
- 2 giros completos (10 clicks) = 10 MUI
- 3 giros completos (15 clicks) = 15 MUI
- 4 giros completos (20 clicks) = 20 MUI

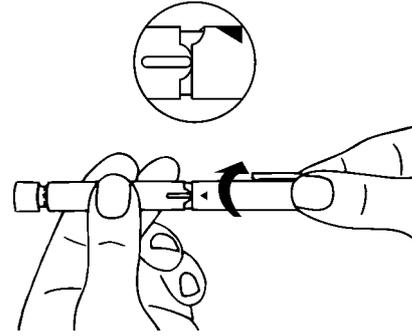


Diagrama M

La escala del pulsador indicará la dosis que ha fijado (véase el Diagrama N, debajo). En este momento, compruebe que la dosis es la correcta.

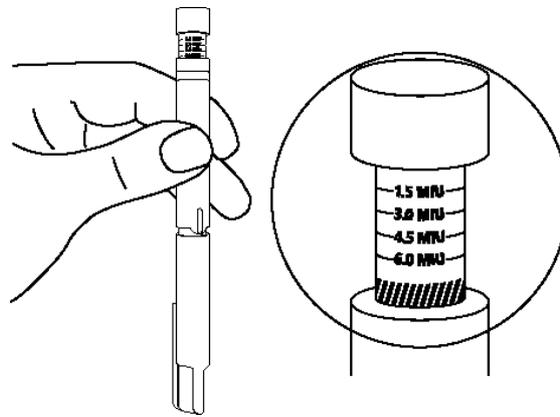


Diagrama N

Tras cada giro completo, asegúrese de que el triángulo se encuentra enfrente del indicador de dosis (véase el Diagrama O). Si hubiera seleccionado una dosis equivocada, gire simplemente el capuchón hacia atrás (en sentido inverso a las agujas del reloj) todo lo que pueda hasta que el pulsador se encuentre completamente dentro, y comience de nuevo. Una vez que ha fijado la dosis correcta, ya puede administrarse la inyección.

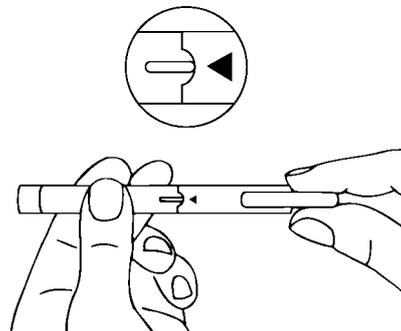


Diagrama O

Inyección de la solución

Elija el punto de inyección. Las mejores zonas para la inyección son los tejidos con una capa de grasa entre la piel y el músculo: muslo, superficie externa de la parte superior del brazo (podría necesitar la ayuda de otra persona para utilizar esta zona), abdomen (excepto el ombligo o la cintura). Si está usted

sumamente delgado, utilice tan sólo el muslo o la superficie externa del brazo para la inyección. Cambie cada vez el punto de inyección.

Limpie y desinfecte la piel donde vaya a ponerse la inyección. Espere a que se seque la zona. Con una mano, tome un pliegue de piel que ceda con facilidad. Con la otra mano, coja la pluma y sujétela como si fuera un lápiz. Inserte la aguja en el pellizco de piel con un ángulo de aproximadamente 45°.

Después, presione completamente el pulsador (véase el Diagrama P).

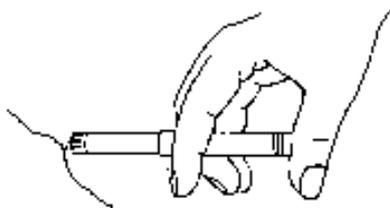


Diagrama P

Dejando presionado el pulsador, mantenga la aguja de inyección inyectada unos segundos para permitir que IntronA, solución inyectable, se distribuya bajo la piel, después extraiga la aguja.

Vuelva a poner con cuidado el protector exterior de la aguja de inyección (Véase el Diagrama Q).

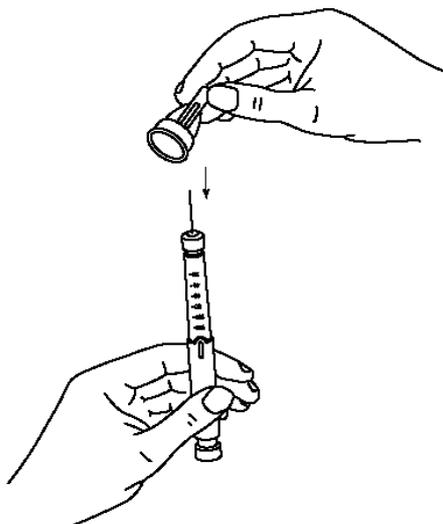


Diagrama Q

Desenrosque completamente el conjunto de aguja de inyección haciendo un movimiento de giro inverso a las agujas del reloj, tal y como se muestra en el Diagrama R. A continuación, desmonte cuidadosamente la aguja de inyección de la pluma y deséchela con su protector puesto (véase el Diagrama S).

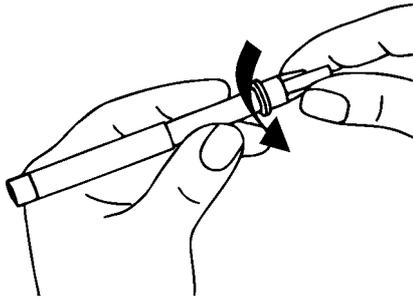


Diagrama R

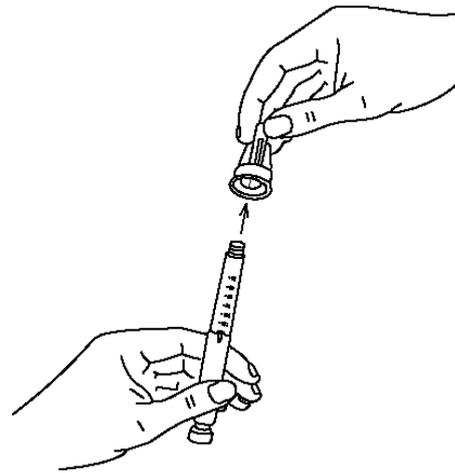


Diagrama S

Vuelva a poner el capuchón a la pluma con el triángulo enfrente del indicador de dosis, tal y como se muestra en el Diagrama T. Después, introduzca de nuevo la pluma en la nevera.

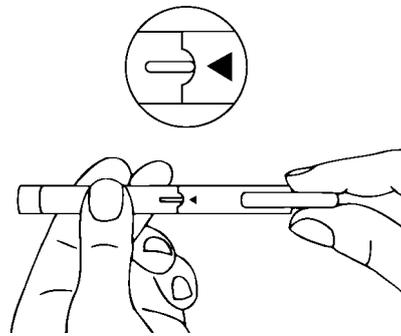


Diagrama T