

INTRON® A 10 MUI / mL SOLUCIÓN INYECTABLE

(Interferón alfa 2-b)

INTRON® A 18 MUI / 1,2 mL SOLUCIÓN INYECTABLE PEN MULTIDOSIS

(Interferón alfa 2-b)

INTRON® A 30 MUI / 1,2 mL SOLUCIÓN INYECTABLE PEN MULTIDOSIS

(Interferón alfa 2-b)

1 DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

INTRON A es interferón alfa-2b, una molécula genotecnológica.

1.1 Principio activo

INTRON A (interferón alfa-2b) es una proteína genotecnológica hidrosoluble con un peso molecular de aproximadamente 19.300 daltones. La actividad de INTRON A se expresa en unidades internacionales (UI) con 1 mg de la proteína interferón alfa 2-b genotecnológica que corresponde a $2,6 \times 10^8$ UI.

1.2 Producto farmacéutico

1.2.1.1 Composición

El Interferón alfa-2b se obtiene de un clon del *E. coli* que tiene un plásmido genotecnológico que contiene el gen del interferón alfa-2b clonado de glóbulos blancos humanos.

INTRON A se suministra bien sea como una solución transparente, incolora para la administración subcutánea, intramuscular, o intravenosa de 10 MUI/mL y como una solución PEN de dosis múltiples para la administración subcutánea, contentivo de 6 dosis de 18 MUI/1,2 mL o 30 MUI/1,2 mL.

1.2.1.2 Listado de excipientes

INTRON A contiene cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico anhidro, fosfato de sodio monobásico monohidratado, edetato disódico, polisorbato 80, m-cresol, y agua para inyección.

2 INFORMACIÓN PRECLÍNICA

Véase la sección de Advertencias/Precauciones: Fertilidad, uso durante embarazo y madres lactantes.

3 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

3.1 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de INTRON A se estudió en voluntarios masculinos sanos luego de una dosis única de 5 millones de UI/m² administrada de forma subcutánea, intramuscular, o como una infusión intravenosa de 30 minutos en un diseño cruzado. Las concentraciones promedio de interferón sérico luego de las inyecciones subcutáneas e intramusculares fueron comparables. Las concentraciones séricas máximas que se obtuvieron a través de estas vías fueron de aproximadamente desde 18 hasta 116 UI/mL y ocurrieron de tres hasta 12 horas después de la administración del fármaco.

Las semividas de eliminación del interferón posterior a ambas inyecciones, la subcutánea y la intramuscular, fueron de aproximadamente desde dos hasta tres horas. En la mayoría de los individuos, las concentraciones séricas estuvieron por debajo del límite de detección desde 16 hasta 24 horas posteriores a la inyección.

Después de la administración intravenosa, las concentraciones del interferón sérico alcanzaron picos (desde 135 hasta 273 UI/mL) al final de la infusión de 30 minutos, luego disminuyeron a una tasa ligeramente más rápida que después de la administración subcutánea o intramuscular del fármaco. En la mayoría de los individuos estuvieron por debajo del límite de detección dentro de las cuatro horas después de la infusión. La semivida de eliminación promedio fue de aproximadamente dos horas.

Las concentraciones urinarias del interferón estuvieron por debajo del límite de detección seguido de cada una de las tres vías de administración.

La actividad neutralizadora del interferón sérico generalmente fue baja en todas las indicaciones sin efecto sobre la eficacia e inocuidad.

Función renal: Los pacientes con disfunción renal deben ser observados con mucha atención en cuanto a los signos y síntomas de la toxicidad por interferón y se deben ajustar las dosis según corresponda. Se debe usar INTRON A con precaución en pacientes con eliminación de la creatinina <50 mL/min.

Función hepática: No se ha evaluado la farmacocinética de INTRON A en pacientes con disfunción hepática grave.

Pacientes ancianos (≥ 65 años de edad): No se han realizado evaluaciones de la farmacocinética en pacientes ancianos.

3.2 Propiedades farmacodinámicas

Los interferones ejercen sus actividades celulares al enlazarse a los receptores de membrana específicos en la superficie celular. Una vez enlazado al receptor de la membrana celular, el interferón inicia una secuencia compleja de eventos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se cree que este proceso, al menos en parte, es responsable de las varias respuestas celulares al interferón, incluyendo la inhibición de la replicación del virus en las células infectadas con el virus, supresión de la proliferación celular, y actividades inmunomoduladoras como la mejora de la actividad fagocítica de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos en los dianaocitos.

4 INDICACIONES Y USO

Hepatitis C crónica: INTRON A administrado solo (monotratamiento) o en combinación con ribavirina, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hepatopatía compensada quienes tienen hepatitis C crónica.

Hepatitis B crónica: INTRON A está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hepatopatía compensada quienes tienen hepatitis B crónica.

Papilomatosis laríngea: INTRON A está indicado para el tratamiento de la papilomatosis laríngea.

Tricoleucemia: INTRON A está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con tricoleucemia.

Leucemia mielógena crónica: INTRON A administrado solo (monotratamiento) o en combinación con citarabina (Ara-C), está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia mielógena crónica (LMC).

Linfoma no hodgkiniano: INTRON A está indicado como tratamiento del linfoma folicular de masa tumoral alta (etapa III o IV) en conjunto con una quimioterapia adecuada, como un régimen pseudo CHOP.

Sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA: INTRON A está indicado para el tratamiento del sarcoma de Kaposi I en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) que no tienen historial de infecciones oportunistas y tienen un número de CD4+ >250/m³.

Melanoma maligno: INTRON A está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes adultos con melanoma maligno quienes se encuentran sin la enfermedad luego de la cirugía, pero que tienen un alto riesgo de recaída.

Cáncer superficial de vejiga o carcinoma localizado: INTRON A está indicado en pacientes adultos con cáncer superficial de vejiga incluyendo el carcinoma de células de transición y carcinoma localizado.

Condilomas acuminados: INTRON A está indicado para el tratamiento intralesional de los condilomas acuminados.

Carcinoma basocelular: INTRON A está indicado para el tratamiento del carcinoma basocelular superficial y de nódulo ulcerativo.

5 INFORMACIÓN BÁSICA CORPORATIVA DE SEGURIDAD

Cuando INTRON A es administrado en combinación con Ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, por favor referirse también a la Información de Prescripción de Ribavirina.

5.1 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o cualquiera de sus excipientes.
- Cardiopatía grave.
- Enfermedad de la tiroides.
- Hepatitis autoinmune, hepatitis crónica con hepatopatía avanzada y cirrosis descompensada o hepática.
- Hepatopatía descompensada, disfunción hepática y/o renal, disfunción pancreática y/o mieloide grave.
- Pacientes con hepatitis crónica que están siendo tratados o han sido tratados recientemente con inmunodepresores (excepto en casos de tratamientos breves con corticosteroides).
- Cuando se utiliza en combinación con ribavirina, pacientes con eliminación de la creatinina <50 mL/min.
- Convulsiones y/o trastornos funcionales del sistema nervioso central.
- Pacientes con leucemia mielógena crónica cuando hay identidad HLA, y a quienes se les planeó realizar un alotrasplante de médula ósea en un corto plazo.

5.2 Advertencias/ Precauciones

Cuando INTRON A es administrado en combinación con Ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, por favor referirse también a la Información de Prescripción de Ribavirina

Los pacientes deben ser hidratados, especialmente durante las etapas iniciales del tratamiento con interferón alfa-2b.

Hipersensibilidad aguda: Se han observado escasas reacciones de hipersensibilidad aguda durante el tratamiento con interferón alfa-2b. Si se desarrolla dicha reacción aguda, suspenda el tratamiento de inmediato e inicie el tratamiento médico adecuado.

Trastornos autoinmunes: Se ha reportado el desarrollo de diferentes auto-anticuerpos durante el tratamiento con los interferones alfa. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad autoinmune durante el tratamiento con interferón pueden ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con predisposición al desarrollo de trastornos autoinmunes.

Cardiovascular: El tratamiento con INTRON A debe utilizarse con precaución en pacientes con historial de enfermedad cardíaca. Los pacientes con un historial de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto del miocardio, trastornos arrítmicos previos o actuales, o con sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA que reciben tratamiento con interferón alfa-2b requieren de una observación cuidadosa. Se recomienda que los pacientes que tengan anomalías cardíacas pre-existentes deben someterse a electrocardiogramas antes y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (primariamente supraventriculares) usualmente responden al tratamiento convencional pero pueden requerir la suspensión del tratamiento con interferón alfa. Se ha reportado, escasamente la cardiomiopatía, que puede ser reversible luego de la suspensión del tratamiento con interferón alfa, en pacientes sin una evidencia previa de enfermedad cardíaca.

Función hepática: se ha observado hepatotoxicidad, incluyendo letalidad, en pacientes tratados con interferón alfa, incluyendo aquellos tratados con INTRON A. INTRON A aumenta el riesgo de descompensación hepática y muerte en pacientes con cirrosis.

Los pacientes con hepatitis B crónica con evidencia de disminución en la función sintética hepática pueden estar en un riesgo incrementado de descompensación clínica si una reagudización de las aminotransferasas ocurre durante el tratamiento con INTRON A.

Observe la función hepática con la bilirrubina sérica, ALT (alanina transaminasa), AST (aspartato aminotransferasa), fosfatasa alcalina y LDH (deshidrogenasa láctica) en las semanas 2, 8 y 12 posteriores al inicio con INTRON A, luego cada 6 meses mientras se reciba INTRON A. Suspenda de forma permanente INTRON A si hay evidencia de daño hepático grave (grado 3) o descompensación hepática (escala *Child-Pugh* >6 [categoría B y C]).

Trastornos metabólicos: Se ha observado hipertrigliceridemia y empeoramiento de la hipertrigliceridemia, algunas veces grave. Por lo tanto se recomienda la vigilancia de las concentraciones lipídicas.

Neuropsiquiátrico: Efectos psiquiátricos graves, particularmente depresión, ideas de homicidio, ideas de suicidio, intento de suicidio, psicosis, incluyendo alucinaciones, y comportamiento agresivo, algunas veces hacia los otros, son efectos secundarios conocidos de los interferones alfa.

El tratamiento con los interferones alfa puede ser asociado con síntomas exacerbados de trastornos psiquiátricos en los pacientes infectados con VHC con trastornos psiquiátricos y relacionados con el uso de sustancias co-ocurrentes. Si se considera necesario el tratamiento con interferones en pacientes con historial previo o existente de trastorno psiquiátrico o con trastornos relacionados con el uso de sustancias, para lograr el cumplimiento terapéutico exitoso del tratamiento con interferones, el tratamiento adecuado de los síntomas psiquiátricos y el uso de sustancias requiere de estrategias de detección individualizadas y observación frecuente de los síntomas psiquiátricos. Se recomienda una intervención temprana en la presencia de una reaparición o desarrollo de síntomas neuropsiquiátricos y relacionados con el uso de sustancias.

Se reportaron ideas o intentos de suicidio con más frecuencia entre los pacientes pediátricos, principalmente adolescentes, en comparación con los pacientes adultos (2,4% versus 1%) durante el tratamiento y seguimiento del descanso farmacológico. Utilice con precaución en pacientes con un historial de trastornos psiquiátricos pre-existentes. Si el paciente desarrolla problemas psiquiátricos, incluyendo depresión clínica, se recomienda que los pacientes sean observados cuidadosamente durante el tratamiento y en el mes 6 del período de seguimiento. Mientras estos efectos suelen ser rápidamente reversibles al suspender el tratamiento, la completa resolución de los síntomas ha tomado hasta tres semanas en unos pocos episodios graves. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o se identifican ideas de suicidio o homicidio o comportamiento agresivo hacia los otros, se recomienda que se suspenda el tratamiento con INTRON A y se haga seguimiento al paciente, con tratamiento psiquiátrico según se considere adecuado.

En algunos pacientes, usualmente ancianos, tratados con dosis más altas se han observado obnubilaciones más significativas, coma y convulsiones, incluyendo casos de encefalopatía. Se debe considerar la suspensión del tratamiento si el tratamiento médico y/o reducción de la dosis no es exitosa en controlar los síntomas SNC.

Alteraciones oculares: Eventos adversos oculares, incluyendo una disminución o pérdida de la visión; hemorragias retinianas y exudados algodonosos; obstrucción de la arteria o vena retiniana; retinopatía incluyendo edema macular; neuritis óptica, papiledema y desprendimiento de la retina serosa pueden inducir o agravarse después del uso de interferón alfa-2b u otros interferones alfa. Estos efectos han sido reportados luego de varios meses de tratamiento, pero también se han reportado después de períodos de tratamiento más cortos. Todos los pacientes deben someterse a una exploración oftalmológica inicial. Cualquier paciente que refiera síntomas oculares incluyendo pérdida de la agudeza visual o campos visuales, durante el tratamiento con INTRON A debe someterse a una pronta y completa exploración oftalmológica. Para los pacientes con diabetes *mellitus* o hipertensión, se recomienda una exploración oftalmológica periódica para diferenciar los eventos retinianos de las retinopatías diabéticas o hipertensivas. Se debe considerar la suspensión de INTRON A en pacientes que desarrollen trastornos oftalmológicos nuevos o que los empeoren.

Función respiratoria: Se han observado, escasamente, infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, incluyendo letalidad, en los pacientes tratados con interferón alfa, incluyendo aquellos tratados con INTRON A. Se debe suspender el tratamiento si se considera adecuado.

Función tiroidea: Los pacientes con anomalías tiroideas preexistentes cuya función tiroidea no se pueda mantener en el rango normal mediante medicamentos, no deben ser tratados con INTRON A. Se debe suspender el tratamiento en pacientes que desarrollan anomalías tiroideas durante el tratamiento si no se puede normalizar la función tiroidea mediante la medicación.

Rechazo de trasplantes: Los datos preliminares indican que el tratamiento con interferón alfa puede ser asociado con una tasa incrementada de rechazo de injerto de riñón. También se ha reportado el rechazo de injerto de hígado pero no se ha establecido una asociación causal con el interferón alfa.

Trastornos dentales y periodontales: Se han reportado en pacientes que reciben politerapia con ribavirina e interferón. Además, la xerostomía puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con ribavirina e interferón en terapia combinada. Los pacientes deben cepillar sus dientes exhaustivamente dos veces al día y someterse a evaluaciones odontológicas regulares. Además algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si estas reacciones ocurren, se debe recomendar a los pacientes para que enjuaguen sus bocas por completo posteriormente.

Pruebas de laboratorio: Se recomienda el examen de sangre estándar, química sanguínea y un examen de la función tiroidea en todos los pacientes a quienes se les administre INTRON A de forma intramuscular, subcutánea, intravenosa o intravesicular antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo.

En pacientes tratados por melanoma maligno, se debe observar la función hepática y el número de glóbulos blancos y la fórmula leucocitaria semanalmente durante la fase de inducción del tratamiento y mensualmente durante la fase de mantenimiento del tratamiento.

Se debe realizar un control periódico de los parámetros hematológicos, análisis bioquímico de la sangre, electrolitos, función hepática y pancreática, y TSH.

No administre concomitantemente con inhibidores de la proteasa.

Tenga precaución con los pacientes con diabetes mellitus con idoneidad de cetoacidosis, trastornos de coagulación, mielosupresión grave, insuficiencia renal, insuficiencia mielocítica.

5.2.1 Uso durante embarazo y madres lactantes

No hay datos sobre estudios comparativos sobre el uso de INTRON A en mujeres embarazadas. INTRON A se debe usar durante el embarazo, solo si el beneficio potencial de la madre justifica los riesgos para el feto.

INTRON A ha mostrado tener efectos abortivos en macacas *mulatta* (monos *Rhesus*) cuando se les administró intramuscular o subcutáneamente. El tratamiento intravesicular (vejiga urinaria) con INTRON A no se debe usar en mujeres embarazadas.

El interferón puede perjudicar la fertilidad. Se han observado anomalías del ciclo menstrual asociadas con la administración del interferón en primates no humanos. Se han reportado concentraciones disminuidas de estradiol sérico y progesterona en mujeres tratadas con interferón alfa humano. Se recomienda INTRON A para el uso en mujeres en edad reproductora únicamente cuando utilizan métodos anticonceptivos eficaces durante el período de tratamiento.

Los estudios de la acción mutágena con el interferón alfa-2b no revelaron efectos adversos.

Se desconoce si los componentes de este fármaco se excretan en la leche materna. Debido al potencial de reacciones adversas por INTRON A en lactantes, se debe tomar una decisión para suspender la lactancia o suspender el uso del fármaco, tomando en consideración la importancia del medicamento para la madre.

5.3 Reacciones Adversas

Sí INTRON A es para ser usado en combinación con Ribavirina, la Información de Prescripción de Ribavirina debe ser consultada.

Se reportaron las siguientes reacciones adversas como posible o probablemente relacionadas con el tratamiento con INTRON A. La mayoría de las reacciones adversas fueron desde leves hasta moderadas en gravedad y disminuyeron en gravedad y frecuencia con el tratamiento continuo. Algunas reacciones adversas ocurrieron con más frecuencia y con una mayor gravedad en dosis más elevadas.

En estudios clínicos conducidos en un amplio rango de indicaciones y a un amplio rango de dosis, los efectos adversos reportados con mayor frecuencia fueron síntomas pseudogripales (fiebre, cefalea, astenia, mialgia y escalofríos), síncope, náuseas, anorexia y xerostomía. La fiebre y astenia fueron reversibles dentro de las 72 horas de la interrupción o suspensión del tratamiento y se relacionaron con la dosis. Mientras que la fiebre puede estar relacionada con los síntomas pseudogripales comúnmente reportados en pacientes tratados con interferones, otras causas de fiebre persistente se deben excluir.

Otros eventos adversos reportados incluyen: rigidez muscular/escalofríos, anorexia y náuseas, vómitos, diarrea, artralgia, alteraciones asténicas, (incluyendo astenia, decaimiento), mareos/vértigo, alopecia, ideas de suicidio, comportamiento agresivo, depresión, irritabilidad, insomnio, confusión, deficiencia en la concentración, neuropatía, polineuropatía, neuropatía periférica, trastornos tiroideos, incluyendo hipertiroidismo e hipotiroidismo, reacción en el sitio de inyección, infección vírica, neumonitis, neumonía, faringitis e hipotensión.

Se ha observado rabdomiólisis.

En pacientes tratados en estudios clínicos, los eventos psiquiátricos graves fueron poco comunes; los eventos psiquiátricos potencialmente mortales fueron infrecuentes. Estos eventos incluyeron suicidio, intento de suicidio o comportamiento agresivo, algunas veces hacia los otros.

Se reportaron, muy escasamente posterior a la comercialización del interferón alfa-2b, casos de síndrome nefrótico, insuficiencia renal, diabetes agravada, diabetes/hiperglicemia, pancreatitis, trastornos auditivos, pérdida de la audición, isquemia cardíaca, infarto del miocardio, pericarditis, convulsiones, isquemia cerebrovascular, hemorragia cerebrovascular, colitis, pigmentación de la lengua, insuficiencia renal, síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, necrosis en el sitio de inyección, desprendimiento de la retina serosa, fibrosis pulmonar, miositis y la reactivación de la hepatitis B en los pacientes coinfectados con VHC/ VHB.

Muy escasamente, INTRON A utilizado solo o en combinación con ribavirina puede asociarse con anemia aplásica o aplasia pura de eritrocitos.

Una amplia variedad de trastornos autoinmunes e inmunes ha sido reportada con los interferones alfa, incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica, artritis reumatoide, lupus eritematoso diseminado, vasculitis y Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Debido a los casos de psoriasis y sarcoidosis, y reportes de interferones (incluyendo INTRON A), la exacerbación de la enfermedad psoriásica preexistente, o sarcoidosis, el uso de INTRON A en pacientes con psoriasis o sarcoidosis se recomienda solo si los beneficios potenciales justifican el riesgo.

Se han reportado casos de reacciones de hipersensibilidad aguda, incluyendo exacerbaciones de urticaria, anafilaxis, angioedema, diaforesis, hemorragia gingival, edema facial, dolor ocular, epistaxis, deficiencia visual, retinopatía isquémica, agitación, hipoestesia, disgeusia, taquicardia, arritmia, dispepsia, hepatotoxicidad, hepatitis fulminante y herpes común (queilitis herpética).

Otros eventos adversos reportados con INTRON A solo o en combinación con ribavirina incluyen:

Ansiedad, ideas de homicidio, disnea, tos, dolor abdominal, exantema, pruritos, piel seca, infección bacteriana (incluyendo septicemia), infecciones micóticas, deshidratación, hipertensión, pérdida de peso, parestesia, palpitaciones, dolor torácico, migraña, e inestabilidad emocional.

Cuando se utilice INTRON A con hidroxycarbamida, puede incrementarse la ocurrencia de vasculitis cutánea.

Anormalidades de laboratorio clínicamente importantes- La reducción en los números de granulocitos y glóbulos blancos; disminuciones en la concentración de hemoglobina y números de plaquetas; aumentos en la fosfatasa alcalina, LDH, creatinina sérica, y concentraciones séricas de nitrógeno ureico, aumentos en la concentración TSH, y aumento en los ALT/AST (SGPT/SGOT) séricos. Se ha reportado una reducción moderada y usualmente reversible de los tres elementos sanguíneos (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas).

5.4 Abuso y Dependencia

No se conoce un potencial adictivo para INTRON A.

5.5 Sobredosis

Hay poca información disponible para la sobredosis. Los pacientes que han tomado una dosis mayor a la prescrita experimentaron una incidencia incrementada y la gravedad de los eventos adversos reportados durante el uso terapéutico del interferón alfa-2b.

En casos de sobredosis, se recomienda tratamiento sintomático y observación minuciosa del paciente. Considere medidas estándares para eliminar cualquier fármaco no absorbido. En caso de estar disponible se debe considerar la consulta con un centro de toxicología. No hay antídoto específico para INTRON A.

5.6 Interacciones medicamentosas

Véase también dosificación y recomendaciones de administración para los medicamentos concomitantes específicos dados durante el tratamiento.

Las interacciones entre INTRON A y otros fármacos no se han evaluado por completo. Se debe tener precaución cuando se administre INTRON A en combinación con otras sustancias mielodepresoras.

Con la excepción de la zidovudina, hay una falta de datos sobre la inocuidad para la combinación de INTRON A con inhibidores de la retrotranscriptasa. Puede haber efectos adversos sinérgicos entre INTRON A y la zidovudina en el número de glóbulos blancos. Los pacientes que reciben los dos fármacos concomitantemente han tenido una incidencia mayor de dependencia a la dosis por neutropenia que aquella esperada solo con la zidovudina. Se desconocen los efectos de INTRON A cuando se combina con otros fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el SIDA.

Se ha usado el acetaminofén (paracetamol) para aliviar los síntomas de fiebre y cefalea que puede ocurrir con el tratamiento con INTRON A.

Hay interacciones con fármacos de base narcótica, hipnótica, sedante y xantina.

5.7 Interferencia con Pruebas de Laboratorio

Ninguna conocida.

5.8 Otra información relevante de seguridad

Ninguna

6 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

INTRON A se administra como una solución inyectable para administración cutánea, intramuscular o intravenosa, o una solución PEN de dosis múltiples para la administración subcutánea.

Duración del tratamiento: La duración del tratamiento recomendada depende de la indicación (véase más adelante).

Modificación de la dosis: Si se desarrollan reacciones adversas, se debe modificar la dosis (50% de reducción) o suspender temporalmente el tratamiento hasta que se supriman las reacciones adversas. Si se desarrolla una intolerancia persistente o recurrente luego del ajuste adecuado de la dosis, o la enfermedad progresa, se debe suspender el tratamiento con INTRON A.

Hepatitis B crónica: La dosis recomendada de INTRON A para adultos para el tratamiento de la hepatitis B crónica es de 30 hasta 35 millones de UI por semana, administrada subcutánea o intramuscularmente bien sean 5 millones de UI diarios (QD), o 10 millones de UI tres veces a la semana (TIW) (interdiaria), por un período de cuatro meses.

Modificación de la dosis: En los estudios clínicos se utilizó el siguiente lineamiento para la modificación de la dosis en los pacientes adultos con una disminución en los números de granulocitos y plaquetas:

Dosis de INTRON A	Número de glóbulos blancos	Número de granulocitos	Número de plaquetas
Reducir al 50%	<1500/ mm ³	<750/mm ³	<50.000/mm ³
Suspender si:	<1200/ mm ³	<500/mm ³	<30.000/mm ³

El tratamiento con INTRON A se puede reiniciar hasta el 100% de la dosis inicial cuando los números de granulocitos y/o plaquetas regresan a sus valores iniciales o normales.

Tratamiento de la Hepatitis C crónica: La dosis recomendada de INTRON A para la hepatitis C crónica es de 3 millones de UI tres veces a la semana (interdiaria) administrada subcutáneamente. La mayoría de los pacientes que responden demuestran mejoras en las concentraciones ALT en seis meses. En estos pacientes, continúe el tratamiento a 3 millones de UI tres veces por semana (interdiario) por 12 meses. Suspenda el tratamiento con INTRON A en pacientes que no respondan después de seis meses de tratamiento.

La mejor manera de utilizar INTRON A para el tratamiento de la hepatitis C es en combinación con Ribavirina.

El tratamiento de combinación con ribavirina: INTRON A se administra de forma subcutánea en dosis de 3 millones de UI tres veces a la semana (interdiario) por un año. Se recomienda que se evalúe la respuesta de los pacientes al tratamiento después de seis meses. (Cuando se administre INTRON A en combinación con ribavirina, los pacientes con disfunción renal y/o aquellos sobre los 50 años de edad deben ser observados con mayor cautela con respecto al desarrollo de anemia).

Adultos coinfectados por VHC/ VHB: La seguridad y eficacia de INTRON A sólo o en combinación con boceprevir o ribavirina para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B (VHB) y VHC no ha sido estudiado.

Tratamiento de la tricoleucemia: La dosis recomendada de INTRON A es de 2 millones de UI/m² administrada intramuscular o subcutáneamente TIW (interdiario). Se puede ajustar la dosis según la tolerancia del paciente al medicamento. La normalización de una o más variables hematológicas usualmente se inicia en dos meses de tratamiento. La mejora en todas las tres variables hematológicas (número de granulocitos, número de plaquetas y concentración de hemoglobina) pueden requerir de 6 meses de tratamiento o más. Los pacientes no esplenectomizados respondieron de forma similar a los pacientes esplenectomizados, con una disminución similar en los requerimientos de transfusión. Se puede mantener este régimen a menos que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste una intolerancia grave. Los pacientes que responden se pueden beneficiar del tratamiento continuado después de ese momento con menos recaídas e intervalos más prolongados sin recaídas.

Antes del inicio del tratamiento, se deben realizar exámenes para cuantificar la hemoglobina en sangre periférica, plaquetas, granulocitos y tricoleucocitos; y tricoleucocitos de médula ósea. Estos parámetros deben ser observados periódicamente durante el tratamiento para determinar si ha ocurrido la respuesta al tratamiento. Si un paciente no responde en seis meses, se debe suspender el tratamiento. Si la respuesta al tratamiento ocurre, se debe continuar con el tratamiento hasta que no se observe mejoría adicional y estos parámetros de laboratorio hayan sido estables por aproximadamente tres meses. Si se ha interrumpido el tratamiento con INTRON A, se debe tener en cuenta que la repetición del tratamiento con INTRON A ha llevado a una respuesta en más del 90% de los pacientes.

Tratamiento de la leucemia mielógena crónica - Monoterapia: La dosis recomendada de INTRON A es de 4 hasta 5 millones UI/m² administrados diariamente de forma subcutánea. Cuando se controle el número de glóbulos blancos, administre el máximo tolerado de la dosis (de 4 hasta 5 millones de UI/m² diariamente) hasta mantener una remisión hematológica.

Politerapia con citarabina (Ara-C): Algunos pacientes han demostrado beneficios del tratamiento con INTRON A (5 MUI/m²) en combinación con Ara-C. Cuando se administra como una politerapia, las 5 millones de UI/m² de INTRON A se administran a diario subcutáneamente y dos semanas después se agrega 20 mg/m² de citarabina (Ara-C) administrada a diario de forma subcutánea durante 10 días consecutivos por mes (hasta una dosis diaria máxima de 40 mg).

Suspenda el tratamiento con INTRON A (bien sea monoterapia o politerapia con Ara-C) después de 8 hasta 12 semanas, si no se ha logrado como mínimo una remisión hematológica parcial o una citoreducción clínicamente importante.

Los estudios han demostrado una probabilidad mayor de respuesta al tratamiento con INTRON A en los pacientes que están en la fase crónica de la enfermedad. Los pacientes que responden generalmente muestran una respuesta hematológica dentro de los dos hasta tres meses de tratamiento. Estos pacientes deben continuar siendo tratados hasta que se obtenga una respuesta hematológica completa. Todos los pacientes con una respuesta hematológica completa deben continuar con el tratamiento para lograr una respuesta citogenética, la cual en algunos pacientes puede no observarse hasta después de dos años de tratamiento.

Para los pacientes con un número de glóbulos blancos mayor a $50 \times 10^9/L$ en el diagnóstico, el médico debe escoger una terapia de arranque con hidroxycarbamida a la dosis estándar y luego sustituirla por INTRON A cuando el número de glóbulos blancos disminuya a menos de $50 \times 10^9/L$.

La dosis se puede ajustar de acuerdo con la tolerancia del paciente al medicamento. Este régimen se debe mantener a menos que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste una intolerancia grave.

En los estudios clínicos en los cuales también se ha tratado a los pacientes recientemente diagnosticados con LMC en fase crónica Ph positivos con una combinación de INTRON A e hidroxycarbamida, el tratamiento con INTRON A se ha iniciado en dosis que oscilan desde 6 millones hasta 10 millones de UI a diario, administradas subcutáneamente. La hidroxycarbamida ha sido añadida en dosis desde 1,0 hasta 1,5 g dos veces al día si el número inicial de leucocitos es $>10 \times 10^9/L$ y continuó hasta que el número cayó por debajo de $10 \times 10^9/L$; entonces se suspendió la hidroxycarbamida. Luego de eso, la dosis de INTRON A se ajusta hacia arriba o hacia abajo para mantener los neutrófilos (bandas y células polimorfonucleares segmentadas) entre 1,0 y $5,0 \times 10^9/L$ las plaquetas $>75 \times 10^9/L$.

Tratamiento de la papilomatosis laríngea: La dosis recomendada de INTRON A es de 3 millones de UI/m² administrada subcutáneamente tres veces a la semana (interdiario), comenzando después de la extirpación quirúrgica (láser) de los tejidos tumorales. La dosis se puede ajustar de acuerdo con la tolerancia de los pacientes al medicamento. La respuesta al tratamiento puede requerir más de seis meses de tratamiento. Se debe mantener este régimen a menos que la enfermedad progrese de forma rápida o se manifieste una intolerancia grave.

Tratamiento del linfoma no hodgkiniano: Como un complemento de la quimioterapia, se puede administrar INTRON A subcutáneamente a una dosis de 5 millones UI TIW (interdiario) por una duración de 18 meses.

Tratamiento del sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA: Se ha demostrado la eficacia a una dosis de 30 millones de UI/m² tres a cinco veces a la semana administrada subcutánea o intramuscularmente. Las dosis más bajas (es decir de 10 hasta 12 millones UI/m²/día) también se han usado sin pérdida aparente de eficacia.

Este régimen se puede mantener de forma indefinida a menos que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste una intolerancia grave. Si se desarrollan reacciones adversas graves, se debe modificar la dosis (reducción del 50%) o suspender el tratamiento temporalmente hasta que se inhiban las reacciones adversas.

Cuando ocurre la estabilización de la enfermedad o la respuesta al tratamiento, se debe continuar el tratamiento hasta que no haya evidencia adicional de tumor o hasta que se requiera la suspensión mediante evidencia de una infección oportunista grave o evento adverso.

Administración concomitante con Zidovudina: En los estudios clínicos, los pacientes de SIDA con sarcoma de Kaposi han recibido INTRON A concomitantemente con Zidovudina (AZT). En la mayoría de los pacientes, el siguiente régimen ha sido bien tolerado: INTRON A de 5 hasta 10 millones UI/m² diariamente; 100 mg de AZT cada cuatro horas. La neutropenia es la mayor toxicidad limitante de la dosis.

La dosis de INTRON A se puede iniciar a 3-5 UI/m² diariamente. Después de 2 hasta 4 semanas, dependiendo de la tolerancia del paciente, INTRON A se puede incrementar desde 5 millones UI/m² a diario hasta 10 millones UI/m² a diario; la dosis de AZT se puede incrementar hasta 200 mg cada cuatro horas.

La dosis se debe individualizar según la respuesta del paciente y la tolerancia al tratamiento farmacológico.

Tratamiento del carcinoma basocelular: INTRON A se inyecta intralesionalmente empleando una aguja fina (calibre 30) y una jeringa de 1 mL. Para las lesiones con un área inicial por debajo de 2 cm², inyecte 0,15 mL de la solución preparada que contenga 1,5 millones UI de INTRON A en la lesión tres veces por semana de forma interdiaria, durante tres semanas.

Las lesiones basocelulares de gran superficie y noduloulcerativas (lesiones con un área entre dos y diez cm²) deben ser tratadas tres veces a la semana durante tres semanas con 0,5 millones UI/cm² del tamaño inicial de la lesión (siendo la dosis mínima 1,5 millones UI). Las lesiones grandes deben ser tratadas una a la vez.

La mejora en el estado clínico (aparición, tamaño, eritema, etc.) de la lesión tratada es un factor de pronóstico confiable de las curas mediante biopsia. Por lo cual, el estado clínico se debe observar periódicamente luego de que culmine el tratamiento. La mejoría en los signos de la enfermedad usualmente comienza aproximadamente ocho semanas después de la iniciación del tratamiento. Si no se observa mejoría clínica de la lesión después de dos hasta tres meses, se debe considerar la excisión.

Tratamiento de los condilomas acuminados: La lesión de los condilomas a ser inyectada debe ser limpiada primero con una almohadilla de alcohol estéril. Se debe colocar la inyección intralesional en el centro de la base de la lesión y en un ángulo casi paralelo al plano de la piel (que se aproxime a aquel utilizado comúnmente en la prueba PPD) empleando una tuberculina o jeringa similar y una aguja de calibre 25-30. Esto llevará el interferón al núcleo dérmico de la lesión infiltrando la lesión y causando un pequeño botón. Inyecte 0,1 mL de la solución preparada que contiene 1,0 millón UI de INTRON A en cada lesión tres veces por semana, interdiario, durante 3 semanas. Se pueden tratar hasta 5 lesiones al mismo tiempo.

Las lesiones grandes se deben tratar con múltiples inyecciones (hasta un total de 5,0 millones UI de INTRON A por día) o mediante la inyección secuencial en diferentes áreas de las lesiones.

El retratamiento usualmente ocurre de cuatro a ocho semanas después del inicio del primer ciclo de tratamiento. Si los resultados en las semanas desde la 12 hasta la 16 después de que el ciclo inicial de tratamiento ha concluido no son satisfactorios, un segundo ciclo del tratamiento en el mismo esquema de dosis se puede instituir si los signos y síntomas clínicos o cambios en los parámetros de laboratorio no impiden en retratamiento.

Tratamiento de lesiones adicionales: Inmediatamente después de la culminación de las primeras tres semanas de tratamiento, se puede iniciar un segundo ciclo al mismo régimen de dosis para tratar hasta cinco lesiones adicionales en pacientes con seis hasta diez condilomas. Los pacientes con más de diez condilomas pueden recibir el tratamiento de manera secuencial, dependiendo del número de condilomas.

En los estudios clínicos, los pacientes con condilomas también han sido tratados con INTRON A administrado intralesionalmente a una dosis de 1,5 millones UI por lesión seguido de la aplicación tópica de podofilina al 25%. El tratamiento se administró una vez a la semana durante tres semanas.

Tratamiento del melanoma maligno: Como tratamiento de inducción, INTRON A se administra por vía intravenosa a una dosis de 20 millones UI/m² cinco veces por semana durante cuatro semanas; la dosis calculada de INTRON A se añade a una solución de cloruro de sodio al 0,9% y se administra como una infusión en 20 minutos. Como tratamiento de mantenimiento, la dosis recomendada es de 10 millones UI/m² administrada subcutáneamente tres veces por semana durante 48 semanas. A pesar de que se desconoce la dosis óptima (mínima) para un beneficio clínico completo, los pacientes deben ser tratados con la dosis recomendada, con reducción de la dosis en los casos de intolerancia como se describe más adelante.

Si se desarrollan reacciones adversas graves durante el tratamiento con INTRON A, particularmente si disminuyen los granulocitos hasta $<500/\text{mm}^3$, o aumenta la ALT/AST hasta >5 veces el límite superior de lo normal, se debe suspender temporalmente el tratamiento hasta que la reacción adversa desaparezca. El tratamiento con INTRON A se debe reiniciar a 50% de la dosis anterior. Si la intolerancia persiste después del ajuste de la dosis o si los granulocitos disminuyen hasta $<250/\text{mm}^3$ o el ALT/AST se incrementa hasta >10 veces el límite superior normal, se debe suspender el tratamiento con INTRON A.

Tratamiento del carcinoma superficial de vejiga o carcinoma localizado: Se recomienda la administración de INTRON A en pacientes con cáncer superficial de vejiga incluyendo el carcinoma de células de transición y el carcinoma localizado. La dosis recomendada para la instilación intravesical es de 50-100 millones UI semanalmente durante 8-12 semanas para el carcinoma de células de transición; la dosis recomendada para el carcinoma localizado es de 60-100 millones UI semanalmente durante 12 semanas.

Administración intravesical de una solución de INTRON A preparada: Los pacientes deben abstenerse de tener un aporte hídrico durante ocho horas antes de la instilación para ayudar a mantener la concentración óptima del fármaco y para evitar la necesidad prematura de vaciarla. La vejiga debe estar vacía antes de la instilación.

La solución pasa desde la jeringa a través de un catéter estéril hasta la vejiga. Los pacientes deben retener la solución en la vejiga durante dos horas. Durante el tratamiento, el paciente debe cambiar de posición cada 15 minutos para asegurar la exposición de toda la superficie de la vejiga al tratamiento. Después de dos horas, se da instrucciones al paciente para que vacíe la vejiga por completo.

Adultos (incluyendo pacientes geriátricos)

La recomendación de la dosis depende de la indicación.

7 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Consérvese refrigerado entre 2°C y 8°C.

8 NOMBRE DE LOS FABRICANTES DEL PRODUCTO TERMINADO Y DIRECCIÓN

Fabricado por: Schering – Plough Brinny, Irlanda.

Dirección: Innishannton – Country Cork, Irlanda

Envasado por: Schering – Plough Brinny, Irlanda; o Schering - Plough Labo N.V. Bélgica.

Dirección: Innishannton – Country Cork, Irlanda; o Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, B-2220, Bélgica.

9 INFORMACIÓN LOCAL

Intron A (Interferón alfa 2-b) 10 MUI/mL Solución inyectable. P.B.959/16

Intron A (Interferón alfa 2-b) 18 MUI/1,2 mL Solución inyectable pen multidosis. P.B. 958/16

Intron A (Interferón alfa 2-b) 30 MUI/1,2 mL Solución inyectable pen multidosis P.B. 948/16



RIF. J-30623432-2