

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IntronA 3 millones de UI/0,5 ml solución inyectable o para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de solución inyectable o para perfusión contiene 3 millones de UI de interferón alfa-2b recombinante obtenido en *E. coli* mediante tecnología ADN recombinante, en 0,5 ml de solución.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable o para perfusión.

Solución transparente 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 del virus de la hepatitis B [ADN-VHB] y antígeno de la hepatitis B [HBeAg]), alanina aminotransferasa (ALT) elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C crónica

Antes de comenzar el tratamiento con IntronA, se deben considerar los resultados de los ensayos clínicos que comparan IntronA con interferón pegilado (ver sección 5.1).

Pacientes adultos

IntronA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean positivos para el ARN del virus de la hepatitis C (ARN-VHC) (ver sección 4.4).

La manera más adecuada de usar IntronA en esta indicación es en combinación con ribavirina.

Niños a partir de 3 años de edad y adolescentes

IntronA está indicado, en régimen de combinación con ribavirina, en el tratamiento de niños a partir de 3 años de edad y adolescentes, con hepatitis C crónica, que no hayan sido tratados previamente, sin descompensación hepática, y que sean positivos para el ARN-VHC.

Al decidir no aplazar el tratamiento hasta la edad adulta, es importante considerar que el tratamiento de combinación indujo inhibición del crecimiento, que conllevó una reducción de la altura final adulta en algunos pacientes.

La decisión de tratar deberá tomarse caso a caso (ver sección 4.4).

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 poli-quimioterapia de inducción apropiada, como los regímenes de tipo CHOP (combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona). 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 %, pirexia > 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 serosa 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

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

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones. Debe seleccionarse la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

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 administrada 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

Adultos

IntronA se administra por vía subcutánea a la dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (días alternos) a pacientes adultos, se administre como monoterapia o en combinación con ribavirina.

Niños a partir de 3 años de edad y adolescentes

IntronA 3 MUI/m² se administra por vía subcutánea 3 veces a la semana (días alternos) en combinación con cápsulas o solución oral de ribavirina administrada por vía oral diariamente dividida en dos dosis con los alimentos (mañana y noche).

(Ver la ficha técnica de las cápsulas de ribavirina para la dosis de ribavirina cápsulas y normas de modificación de dosis para el tratamiento de combinación. Para los pacientes pediátricos que pesen < 47 kg o no puedan tragar las cápsulas, ver la ficha técnica de ribavirina solución oral.)

Pacientes con recidiva (adultos)

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 (adultos)

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 (es decir, 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 con el fin de 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 sostenidas (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.

Pacientes no tratados (niños y adolescentes)

La eficacia y seguridad de IntronA en combinación con ribavirina se ha estudiado en niños y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

Duración del tratamiento en niños y adolescentes

- Genotipo 1: La duración recomendada del tratamiento es de un año. En los pacientes que no muestren una respuesta virológica a las 12 semanas es poco probable que lleguen a tener una respuesta virológica sostenida (valor de predicción negativo del 96 %). Por lo tanto, se recomienda que los niños y adolescentes que estén recibiendo la combinación de IntronA/ribavirina interrumpan el tratamiento si sus niveles de ARN-VHC en la semana 12 disminuyen $< 2 \log_{10}$ en comparación con los niveles antes del tratamiento, o si presentan niveles detectables de ARN-VHC en la semana 24 de tratamiento.
- Genotipos 2/3: La duración recomendada del tratamiento es de 24 semanas.

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 grave.

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 5 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 inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) y se administra en perfusión durante 20 minutos (ver sección 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 graves, en especial si la cifra de granulocitos desciende a $< 500/\text{mm}^3$ o los valores de alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (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.

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

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Historia de enfermedad cardíaca grave preexistente, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio reciente, alteraciones arrítmicas graves.
- Disfunción renal o hepática graves, incluida la debida a metástasis.
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC) (ver sección 4.4).
- 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.
- Combinación de IntronA con telbivudina.

Niños y adolescentes

- Existencia o historia de un proceso psiquiátrico grave, en especial depresión grave, ideación suicida o intento de suicidio.

Tratamiento de combinación con ribavirina

Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, ver también la ficha técnica de la ribavirina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Psiquiatría y Sistema Nervioso Central (SNC)

Se han observado efectos graves sobre el SNC, en particular depresión, ideación suicida e intento de suicidio en algunos pacientes durante el tratamiento con IntronA e incluso después de la interrupción del tratamiento, sobre todo durante el periodo de seguimiento de 6 meses. Entre niños y adolescentes tratados con IntronA en combinación con ribavirina, se notificaron ideación suicida o intentos de suicidio más frecuentemente que en pacientes adultos (2,4 % frente a 1 %) durante el tratamiento y durante el periodo de seguimiento de 6 meses después del tratamiento. Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo, depresión, labilidad emocional y somnolencia). Otros efectos sobre el SNC tales como comportamiento agresivo (a veces dirigido hacia otras personas en forma de ideación homicida), trastornos bipolares, manía, confusión y alteraciones del estado mental han sido observados con los interferones alfa. Se deberá controlar estrechamente a los pacientes en cuanto a signos o síntomas de trastornos psiquiátricos. Si aparecen estos síntomas el médico prescriptor debe tener en cuenta la gravedad potencial de estas reacciones adversas y se deberá considerar la necesidad de un tratamiento adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o se observa ideación suicida u homicida, se recomienda interrumpir el tratamiento con IntronA, y controlar al paciente, con tratamiento psiquiátrico adecuado.

Pacientes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves:

Si se considera necesario el tratamiento con interferón alfa-2b en pacientes adultos con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves, éste sólo se debe iniciar después de haberse garantizado un diagnóstico individualizado adecuado y el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica.

- El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves está contraindicado (ver sección 4.3).

Pacientes con uso/abuso de sustancias:

Los pacientes infectados por el VHC que presentan un trastorno coincidente con el uso de sustancias (alcohol, cannabis, etc.) tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos psiquiátricos o de que se agraven los ya existentes, cuando son tratados con interferón alfa. Si el tratamiento con interferón alfa se considera necesario en estos pacientes, la presencia de trastornos psiquiátricos concomitantes y el potencial uso de otras sustancias, deben ser cuidadosamente evaluados y adecuadamente manejados antes de iniciar el tratamiento. Si es necesario, se debe considerar un enfoque interdisciplinario, incluyendo a un profesional médico especializado en el cuidado de la salud mental o a un especialista en adicciones, para evaluar, tratar y hacer seguimiento del paciente. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados durante el tratamiento e incluso después de la interrupción del mismo. Se recomienda la intervención temprana para la reaparición o el desarrollo de trastornos psiquiátricos y el uso de sustancias.

Niños y adolescentes: Crecimiento y desarrollo (hepatitis C crónica)

Durante el curso con interferón (estándar y pegilado) y ribavirina con una duración de hasta 48 semanas en pacientes con edades comprendidas entre 3 y 17 años, fue frecuente la pérdida de peso y la inhibición del crecimiento (ver secciones 4.8 y 5.1). Los datos a largo plazo disponibles en niños tratados con el tratamiento de combinación con interferón estándar y ribavirina también indican un retraso sustancial en el crecimiento (disminución > 15 en el percentil de altura comparado con el percentil basal) en el 21 % de los niños (n=20) aunque hubiesen estado sin recibir tratamiento durante más de 5 años. Se obtuvo la altura final en la edad adulta de 14 de estos niños y demostró que 12 seguían presentando déficits de altura con percentiles >15, entre 10 a 12 años después de la finalización del tratamiento.

Evaluación del beneficio/riesgo caso a caso en niños

Se debe valorar cuidadosamente el beneficio esperado del tratamiento frente a los resultados de seguridad observados en niños y adolescentes en los ensayos clínicos (ver secciones 4.8 y 5.1).

- Es importante considerar que el tratamiento de combinación indujo inhibición del crecimiento, que conllevó una reducción de la altura final adulta en algunos pacientes.
- Este riesgo se debe valorar frente a las características de la enfermedad del niño, tales como aparición de progresión de la enfermedad (principalmente fibrosis), comorbilidades que pueden influir negativamente sobre la progresión de la enfermedad (tales como coinfección por VIH), así como factores pronósticos de respuesta (genotipo del VHC y carga viral).

Siempre que sea posible debe tratarse al niño después del crecimiento puberal, para reducir el riesgo de inhibición del crecimiento. Se carece de datos sobre los efectos a largo plazo en la maduración sexual.

Reacciones de hipersensibilidad

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 instaurar el tratamiento médico adecuado. Las erupciones pasajeras no precisan la interrupción del tratamiento.

Experiencias adversas incluyendo prolongación de los marcadores de coagulación y anomalías hepáticas

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

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.

En pacientes cirróticos, las enzimas hepáticas y la función hepática se deben controlar estrechamente.

Hipotensión

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

Necesidad de hidratación apropiada

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.

Pirexia

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

Pacientes con procesos médicos debilitantes

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 grave.

Patologías pulmonares

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 con resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 4.5). Todo paciente que desarrolle pirexia, 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 notificado con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón alfa, también se ha notificado en pacientes con enfermedades oncológicas tratadas con interferón alfa. La rápida suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides han mostrado conllevar la resolución de los acontecimientos adversos pulmonares.

Acontecimientos adversos oculares

Se han observado raramente después del tratamiento con interferones alfa acontecimientos adversos oculares (ver sección 4.8) tales como hemorragias retinianas, exudados algodonosos, desprendimiento seroso de la retina y obstrucción de una arteria o vena retinianas. Todos los pacientes deben someterse a una exploración oftalmológica basal. Todo paciente que, durante el tratamiento con IntronA, sufra alteraciones de la agudeza visual o de los campos visuales o que notifique cualquier otro síntoma oftalmológico, debe someterse inmediatamente a una exploración oftalmológica completa. Se recomiendan exploraciones oftalmológicas periódicas durante el tratamiento con IntronA especialmente en pacientes con trastornos que puedan estar asociados con retinopatías, tales como la diabetes mellitus o la hipertensión. Se deberá considerar la interrupción de IntronA en pacientes que desarrollen nuevas alteraciones oftalmológicas o el empeoramiento de las mismas.

Torpeza mental de grado importante, coma y encefalopatía

En algunos pacientes, sobre todo de edad avanzada y tratados con dosis más elevadas, se ha evidenciado torpeza mental de grado más importante y coma, incluyendo casos de encefalopatía. 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.

Pacientes con trastornos cardíacos preexistentes

Los pacientes adultos 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. No hay datos en niños o adolescentes con una historia de enfermedad cardíaca.

Hipertrigliceridemia

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

Pacientes con psoriasis y sarcoidosis

Debido a la notificación 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.

Rechazo de injerto renal y hepático

Datos preliminares indican que la terapia con interferón alfa puede asociarse con un aumento de la tasa de rechazo del injerto renal. También se ha notificado rechazo del injerto hepático.

Auto-anticuerpos y alteraciones autoinmunes

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos y alteraciones autoinmunes durante el tratamiento con interferones alfa. Los pacientes predispuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes pueden presentar un riesgo elevado. Los pacientes con signos o síntomas compatibles con alteraciones autoinmunes deberán ser evaluados cuidadosamente, y se deberá volver a evaluar el beneficio-riesgo de continuar la terapia con interferón (ver también sección 4.4 Hepatitis C Crónica, Monoterapia (trastornos tiroideos) y sección 4.8).

Se han notificado casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón. Este síndrome es un trastorno inflamatorio granulomatoso que afecta a los ojos, sistema auditivo, meninges y piel. En caso de sospecha de síndrome de VKH, se debe suspender el tratamiento antiviral y se debe evaluar la terapia con corticosteroides (ver sección 4.8).

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 notificados con mayor frecuencia son mucositis, diarrea, neutropenia, insuficiencia 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 sección 4.5). Cuando IntronA se utiliza con hidroxiurea, puede aumentar la frecuencia y gravedad de vasculitis cutánea.

Hepatitis C crónica

Tratamiento de combinación con ribavirina

Ver también la ficha técnica de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

En los estudios en hepatitis C crónica todos los pacientes fueron sometidos a una biopsia hepática antes de su inclusión, pero en algunos casos (esto es, pacientes con genotipos 2 y 3), el tratamiento puede ser posible sin confirmación histológica. Se deberán consultar las normas de tratamiento actuales para determinar si es necesaria una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento.

Monoterapia

De manera infrecuente, pacientes adultos tratados con IntronA para 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 (ver también Monitorización adicional del tiroides, específico para niños y adolescentes).

Seguimiento adicional del tiroides, específico para niños y adolescentes

Aproximadamente el 12 % de los niños tratados con la combinación de interferón alfa-2b y ribavirina desarrollaron un incremento de la hormona tiroestimulante (TSH). Otro 4 % presentó una disminución transitoria por debajo del límite inferior de normalidad. Antes de iniciar el tratamiento con IntronA, deben evaluarse los niveles de TSH y cualquier alteración tiroidea detectada en ese momento debe resolverse con tratamiento convencional. El tratamiento con IntronA puede iniciarse si los niveles de TSH se pueden mantener mediante medicación dentro del intervalo normal. Se ha observado disfunción tiroidea durante el tratamiento con interferón alfa-2b y ribavirina. Si se detectan alteraciones tiroideas, deberá evaluarse el status tiroideo del paciente y tratarse clínicamente de modo apropiado. Niños y adolescentes deberán ser controlados cada 3 meses por si aparecen signos de disfunción tiroidea (por ejemplo, TSH).

Coinfección por VHC/VIH

Los pacientes coinfectados con VIH y que reciban Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) pueden presentar mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica. Se deberá tener precaución al añadir IntronA y ribavirina a la TARGA (ver la ficha técnica de la ribavirina). Los pacientes tratados con IntronA y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia.

Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada que reciban TARGA pueden presentar mayor riesgo de descompensación hepática y muerte. La adición del tratamiento con interferones alfa solo o en combinación con ribavirina puede aumentar el riesgo en este subgrupo de pacientes.

Coinfección por VHC/VHB

Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B (algunos con consecuencias graves), en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B y C tratados con interferón. La frecuencia de dicha reactivación parece ser baja.

Se debe someter a todos los pacientes a pruebas de detección de hepatitis B antes de comenzar el tratamiento con interferón para la hepatitis C; por tanto, se debe controlar y manejar a los pacientes coinfectados con hepatitis B y C, de acuerdo a las guías clínicas actuales.

Trastornos dentales y periodontales

Se han notificado trastornos dentales y periodontales, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con IntronA y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de IntronA y ribavirina. Los pacientes deberán cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si éstos se producen, se deberá aconsejar a los pacientes que se enjuaguen bien la boca después.

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 hematológico 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 siguientes 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 secciones 4.6 y 5.3).

Información importante sobre alguno de los componentes de IntronA

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 0,5 ml, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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 con resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 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 sección 4.4).

Ver también la ficha técnica de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

Un ensayo clínico donde se investiga la combinación de telbivudina, 600 mg al día, con interferón alfa-2a pegilado, 180 microgramos una vez por semana por vía subcutánea, indica que esta combinación se asocia a un riesgo mayor de desarrollar neuropatía periférica. Se desconoce el mecanismo que hay detrás de estos acontecimientos (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.5 de la ficha técnica de telbivudina). Por otra parte, no se ha demostrado la seguridad y la eficacia de telbivudina en combinación con interferones para el tratamiento de la hepatitis B crónica. Por lo tanto, la combinación de IntronA con telbivudina está contraindicada (ver sección 4.3).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento. En mujeres tratadas con interferón leucocitario humano se ha notificado la disminución de las concentraciones séricas de estradiol y progesterona.

IntronA deberá emplearse con precaución en el hombre fértil.

Terapia de combinación con ribavirina

La ribavirina provoca graves defectos de nacimiento si se administra durante el embarazo. Deberá tenerse una especial precaución para evitar el embarazo en pacientes de sexo femenino o en parejas de pacientes masculinos que estén siendo tratados con IntronA en combinación con ribavirina. Las mujeres en edad fértil deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 4 meses siguientes a su finalización. Los pacientes masculinos o sus parejas femeninas deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 7 meses siguientes a su finalización (ver la ficha técnica de ribavirina).

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de interferón alfa-2b en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. IntronA solamente se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Terapia de combinación con ribavirina

La terapia con ribavirina está contraindicada en mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si los componentes de este medicamento se excretan en la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, se deberá interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento.

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, ver en la ficha técnica 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 notificadas con mayor frecuencia fueron pirexia, fatiga, cefalea y mialgias. La pirexia y la fatiga desaparecieron a menudo dentro de las 72 horas de la interrupción o suspensión del tratamiento.

Adultos

En ensayos clínicos llevados a cabo en población con hepatitis C, se trató 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 la frecuencia de pacientes que notificaron reacciones adversas (relacionadas con el tratamiento) a partir de ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente durante un año. La gravedad fue generalmente de leve a moderada. Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 1** se basan en la experiencia en ensayos clínicos y poscomercialización. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se

enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos o tras la comercialización de IntronA solo o en combinación con ribavirina

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones Muy frecuentes: Frecuentes: Poco frecuentes: Raras: Frecuencia no conocida:	Faringitis*, infección vírica* Bronquitis, sinusitis, herpes simplex (resistente), rinitis Infección bacteriana Neumonía [§] , sepsis Reactivación de hepatitis B en pacientes coinfectados con VHC/VHB
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Leucopenia Trombocitopenia, linfadenopatía, linfopenia Anemia aplásica Aplasia eritrocitaria pura, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica
Trastornos del sistema inmunológico[§] Muy raras: Frecuencia no conocida:	Sarcoidosis, exacerbación de la sarcoidosis Lupus eritematoso sistémico, vasculitis, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia [§]
Trastornos endocrinos Frecuentes: Muy raras:	Hipotiroidismo [§] , hipertiroidismo [§] Diabetes, empeoramiento de diabetes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Anorexia Hipocalcemia, deshidratación, hiperuricemia, sed Hiperglucemia, hipertrigliceridemia [§] , apetito aumentado
Trastornos psiquiátricos[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Raras: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Depresión, insomnio, ansiedad, labilidad emocional*, agitación, nerviosismo Confusión, trastorno del sueño, libido disminuida Ideación suicida Suicidio, intentos de suicidio, comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), psicosis incluyendo alucinaciones Ideación homicida, alteración del estado mental [§] , manía, trastornos bipolares
Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Poco frecuentes: Muy raras:	Mareo, cefalea, concentración alterada, boca seca Temblor, parestesias, hipoestesia, migraña, rubefacción, somnolencia, perversión del gusto Neuropatía periférica Hemorragia cerebrovascular, isquemia cerebrovascular, crisis, alteraciones de la conciencia, encefalopatía

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Frecuencia no conocida:	Mononeuropatías, coma [§]
Trastornos oculares Muy frecuentes: Frecuentes: Raras: Frecuencia no conocida:	Visión borrosa Conjuntivitis, visión anormal, trastorno de la glándula lagrimal, dolor ocular Hemorragias retinianas [§] , retinopatías (incluido edema macular), obstrucción de una arteria o vena retiniana [§] , neuritis óptica, papiledema, pérdida de la agudeza o del campo visual, manchas algodonosas [§] Desprendimiento seroso de la retina
Trastornos del oído y del laberinto Frecuentes: Muy raras:	Vértigo, acúfenos Pérdida de audición, trastorno auditivo
Trastornos cardiacos Frecuentes: Poco frecuentes: Raras: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Palpitación, taquicardia Pericarditis Miocardiopatía Infarto de miocardio, isquemia cardíaca Insuficiencia cardíaca congestiva, derrame pericárdico, arritmia
Trastornos vasculares Frecuentes: Muy raras:	Hipertensión Isquemia periférica, hipotensión [§]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Disnea*, tos* Epistaxis, trastorno respiratorio, congestión nasal, rinitis, tos no productiva Infiltrados pulmonares [§] , neumonitis [§] Fibrosis pulmonar, hipertensión arterial pulmonar [#]
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Náuseas/vómitos, dolor abdominal, diarrea, estomatitis, dispepsia Estomatitis ulcerosa, dolor en el cuadrante superior derecho, glositis, gingivitis, estreñimiento, deposiciones blandas Pancreatitis, colitis isquémica, colitis ulcerosa, hemorragia gingival Trastorno periodontal NEOM, trastorno dental NEOM [§] , pigmentación lingual
Trastornos hepatobiliares Frecuentes: Muy raras:	Hepatomegalia Hepatotoxicidad, (incluyendo muerte)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Alopecia, prurito*, piel seca*, erupción*, sudoración aumentada Psoriasis (nueva aparición o agravada) [§] , erupción maculopapular, erupción eritematosa, eczema, eritema, trastorno de la piel Síndrome de Stevens Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Mialgia, artralgia, dolor musculoesquelético Artritis Rabdomiolisis, miositis, calambres en las piernas, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios Frecuentes: Muy raras:	Micciones frecuentes Fallo renal, insuficiencia renal, síndrome nefrótico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Frecuentes:	Amenorrea, dolor de mama, dismenorrea, menorragia, trastorno menstrual, trastorno vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Inflamación en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección*, fatiga, escalofríos, pirexia [§] , síntomas tipo gripal [§] , astenia, irritabilidad, dolor de pecho, malestar general Dolor en la zona de inyección Necrosis en la zona de inyección, edema de cara
Exploraciones complementarias Muy frecuentes:	Disminución de peso

*Estas reacciones solamente fueron frecuentes con IntronA en monoterapia

[§]Ver sección 4.4

[#]Ficha técnica de los productos que contienen interferón, ver debajo de Hipertensión arterial pulmonar.

Estas reacciones adversas también se han notificado con IntronA en monoterapia.

Las reacciones adversas observadas en hepatitis C son las mismas que aquellas notificadas 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, pirexia, 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 cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver sección 4.4).

En raras ocasiones, se ha notificado el desarrollo de una miocardiopatía, que puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento con interferón alfa, en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con medicamentos que contienen interferón alfa, especialmente en pacientes con factores de riesgo para HAP (como hipertensión portal, infección por el VIH o cirrosis). Los episodios se notificaron en distintos momentos, incluso varios meses después de comenzar el tratamiento con interferón alfa.

Se han notificado una amplia variedad de alteraciones autoinmunes y alteraciones mediadas por el sistema inmunitario con interferones alfa tales como trastornos tiroideos, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, vasculitis, neuropatías tales como mononeuropatías (ver también sección 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 notificado casos de pancitopenia moderada normalmente reversible. 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 ADNp vírica.

Niños y adolescentes

Hepatitis C crónica - Tratamiento de combinación con ribavirina

En ensayos clínicos con 118 niños y adolescentes (de 3 a 16 años de edad), el 6 % interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas. En general, el perfil de reacciones adversas en la escasa población de niños y adolescentes estudiada fue similar al observado en adultos, aunque específicamente en pediatría puede darse la inhibición del crecimiento, ya que se observó durante el tratamiento una disminución del percentil de altura (media de la disminución del percentil de 9 percentiles) y del percentil de peso (media de la disminución del percentil de 13 percentiles). En los 5 años del periodo de seguimiento después del tratamiento, los niños tuvieron una altura media del percentil 44, que era inferior a la mediana de la población normal y menor a su altura basal media (percentil 48). Veinte (21 %) de 97 niños presentaron una disminución del percentil de altura > de 15 percentiles, de los cuales 10 de los 20 niños presentaron una disminución del percentil de altura > de 30 percentiles desde el inicio del tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo (hasta 5 años). Se obtuvo la altura final en la edad adulta de 14 de estos niños y demostró que 12 seguían presentando déficits de altura con percentiles >15, entre 10 a 12 años después de la finalización del tratamiento. Durante el tratamiento de combinación con IntronA y ribavirina hasta 48 semanas, se observó inhibición del crecimiento, que conllevó una reducción de la altura final adulta en algunos pacientes. En concreto, la disminución en la media del percentil de altura desde la visita inicial hasta el final del seguimiento a largo plazo fue más destacada en niños en edad prepuberal (ver sección 4.4).

Además, durante el tratamiento y durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento, se notificaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, ideación o intentos de suicidio (2,4 % frente a 1 %). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes también experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo depresión, labilidad emocional y somnolencia) (ver sección 4.4). Además, se presentaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, trastornos en el punto de inyección, pirexia, anorexia, vómitos, y labilidad emocional en niños y adolescentes. Se necesitaron modificaciones de la dosis en el 30 % de los pacientes, en la mayoría de los casos debido a anemia y neutropenia.

Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 2** se basan en la experiencia en dos ensayos clínicos multicéntricos en niños y adolescentes. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas muy frecuente y frecuentemente en ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con IntronA en combinación con ribavirina

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones Muy frecuentes: Frecuentes:	Infección vírica, faringitis Infección fúngica, infección bacteriana, infección pulmonar, otitis media, absceso dental, herpes simplex, infección del tracto urinario, vaginitis, gastroenteritis

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) Frecuentes:	Neoplasia (inespecífica)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Frecuentes:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfadenopatía
Trastornos endocrinos Muy frecuentes: Frecuentes:	Hipotiroidismo [§] Hipertiroidismo [§] , virilización
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes:	Anorexia Hipertrigliceridemia [§] , hiperuricemia, apetito aumentado
Trastornos psiquiátricos[§] Muy frecuentes: Frecuentes:	Depresión, labilidad emocional, insomnio Ideación suicida, reacción agresiva, confusión, trastorno del comportamiento, agitación, sonambulismo, ansiedad, nerviosismo, trastorno del sueño, ensoñación anormal, apatía
Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes:	Cefalea, mareo Hiperkinesia, temblor, disfonía, parestesia, hipoestesia, hiperestesia, concentración alterada, somnolencia
Trastornos oculares Frecuentes:	Conjuntivitis, dolor ocular, visión anormal, trastorno de la glándula lagrimal
Trastornos vasculares Frecuentes:	Rubefacción, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes:	Disnea, taquipnea, epistaxis, tos, congestión nasal, irritación nasal, rinorrea, estornudos
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes:	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal Ulceración de la boca, estomatitis ulcerosa, estomatitis, dolor en el cuadrante superior derecho, dispepsia, glositis, reflujo gastroesofágico, trastorno rectal, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, deposiciones blandas, dolor dental, trastorno dental
Trastornos hepatobiliares Frecuentes:	Función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes: Frecuentes:	Alopecia, erupción Reacción de fotosensibilidad, erupción maculopapular, eczema, acné, trastorno de la piel, trastorno de las uñas, cambio de color de la piel, prurito, piel seca, eritema, cardenal, sudoración aumentada
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Trastornos renales y urinarios Frecuentes:	Enuresis, trastorno de la micción, incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Frecuentes:	<u>Femenino</u> : amenorrea, menorragia, trastorno menstrual, trastorno vaginal <u>Masculino</u> : dolor testicular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: Frecuentes:	Inflamación en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección, fatiga, escalofríos, pirexia [§] , síntomas de tipo gripal [§] , malestar general, irritabilidad Dolor de pecho, astenia, edema, dolor en la zona de inyección
Exploraciones complementarias Muy frecuentes:	Disminución del índice de crecimiento (disminución de la altura y/o peso por edad) [§]
Lesiones traumáticas e intoxicaciones Frecuentes:	Laceración cutánea

[§]Ver sección 4.4

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han notificado 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: 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 3 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 en pacientes adultos

En pacientes adultos que recibieron interferón en combinación con ribavirina, se alcanzó una tasa de respuesta sostenida del 47 %. Se ha demostrado una eficacia superior con la combinación de interferón pegilado y ribavirina (se alcanzó una tasa de respuesta sostenida del 61 % en un estudio que se realizó en pacientes no tratados previamente, con una dosis de ribavirina > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

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 sostenida, 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 3 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 sostenida. Las tasas de respuesta virológica sostenida 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 3**.

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 3**).

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 $\geq 80\%$ de su tratamiento presentaron una mayor respuesta sostenida a los 6 meses después de 1 año de tratamiento, con respecto a aquellos que recibieron $< 80\%$ del tratamiento (56 % frente a 32 % en el ensayo C/198-580).

Tabla 3 Tasas de respuesta virológica sostenida con IntronA + ribavirina (un año de tratamiento) por genotipo y carga viral

Genotipo del VHC	I N=503 C95-132/195-143	I/R N=505 C95-132/195-143	I/R N=505 C/198-580
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 3 veces a la semana)			
I/R IntronA (3 MUI 3 veces a la semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día)			

Pacientes coinfectados con VHC/VIH

Se han llevado a cabo dos ensayos en pacientes coinfectados con VIH y VHC. En general, en ambos ensayos, los pacientes que recibieron IntronA más ribavirina, tuvieron menos probabilidades de responder que los pacientes que recibieron interferón alfa-2b pegilado con ribavirina. La respuesta al tratamiento en ambos ensayos se expone en la **Tabla 4**. El Ensayo 1 (RIBAVIC; P01017) fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico que incluyó 412 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (1,5 microgramos(μ g)/kg/semana) más ribavirina (800 mg/día) o IntronA (3 MUI tres veces por semana (TVS)) más ribavirina (800 mg/día) durante 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses. El Ensayo 2 (P02080) fue un ensayo aleatorizado, en un solo centro que incluyó 95 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que

estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 µg/semana según su peso) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso) o IntronA (3 MUI TVS) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso). La duración de la terapia fue de 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses excepto para los pacientes infectados con los genotipos 2 ó 3 y con una carga viral < 800.000 UI/ml (Amplicor) que fueron tratados durante 24 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses.

Tabla 4 Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo tras IntronA en combinación con ribavirina frente a interferón alfa-2b pegilado en combinación con ribavirina en pacientes coinfectados con VHC/VIH

	Ensayo 1 ¹			Ensayo 2 ²		
	interferón alfa-2b pegilado (1,5 µg/kg/semana) + ribavirina (800 mg)	IntronA (3 MUI TVS) + ribavirina (800 mg)	valor de p ^a	interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 ^c µg/semana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	IntronA (3 MUI TVS) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	valor de p ^b
Todos	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipo 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = millones de unidades internacionales; TVS = tres veces por semana.
a: valor de p basado en el test "Cochran-Mantel Haenszel Chi cuadrado".
b: valor de p basado en el test "chi-cuadrado".
c: pacientes < 75 kg que recibieron 100 µg/semana de interferón alfa-2b pegilado y pacientes ≥ 75 kg que recibieron 150 µg/semana de interferón alfa-2b pegilado.
d: la dosis de ribavirina fue de 800 mg para pacientes < 60 kg, 1.000 mg para pacientes 60-75 kg, y 1.200 mg para pacientes > 75 kg.

¹Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.
²Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

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.

Datos de eficacia a largo plazo

En un estudio amplio, se reclutaron al finalizar el tratamiento 1.071 pacientes procedentes de un ensayo previo con interferón alfa-2b no pegilado o interferón alfa-2b no pegilado/ribavirina, para evaluar la duración de la respuesta virológica sostenida y valorar el impacto de la negatividad viral persistente sobre los resultados clínicos. De 462 pacientes que completaron un seguimiento a largo plazo de al menos 5 años de duración, sólo 12 pacientes con respuesta sostenida, de un total de 492 sufrieron una recaída durante este estudio.

La estimación del método de Kaplan-Meier para la respuesta sostenida persistente durante 5 años para todos los pacientes es del 97 % con Intervalo de Confianza del 95 % de [95 %, 99 %].

La respuesta virológica sostenida después del tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón alfa-2b no pegilado (con o sin ribavirina) da lugar a un aclaramiento a largo plazo del virus que conduce a la resolución de la infección hepática y a la 'curación' clínica del paciente con hepatitis C crónica. No

obstante, esto no descarta la aparición de acontecimientos hepáticos en pacientes con cirrosis (incluido hepatocarcinoma).

Hepatitis C crónica en niños y adolescentes

Se han llevado a cabo tres ensayos clínicos en niños y adolescentes; dos con interferón estándar y ribavirina, y uno con interferón pegilado y ribavirina. Los pacientes que recibieron IntronA más ribavirina tuvieron menor probabilidad de responder que aquellos que recibieron interferón alfa-2b pegilado y ribavirina.

Se incluyeron en dos ensayos multicéntricos niños y adolescentes de 3 a 16 años de edad con hepatitis C crónica compensada y ARN-VHC detectable (analizado por un laboratorio central a través de RT-PCR) y recibieron IntronA 3 MUI/m² 3 veces por semana además de ribavirina 15 mg/kg por día durante 1 año seguido de 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Se incluyeron un total de 118 pacientes: 57 % hombres, 80 % caucásicos, y 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 años de edad. La población incluida estaba constituida principalmente por niños con hepatitis C de leve a moderada. En los dos ensayos multicéntricos las tasas de respuesta virológica sostenida en niños y adolescentes fueron similares a la de los adultos. Debido a la falta de datos en estos dos ensayos multicéntricos en niños con progresión grave de la enfermedad, y la posibilidad de reacciones adversas, es necesario evaluar minuciosamente el riesgo/beneficio de la combinación de ribavirina e interferón alfa-2b en esta población (ver secciones 4.1, 4.4 y 4.8).

Los resultados del estudio se resumen en la **Tabla 5**.

Tabla 5 Respuesta virológica sostenida en niños y adolescentes no tratados previamente

	IntronA 3 MUI/m² 3 veces por semana + ribavirina 15 mg/kg/día
Respuesta global ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*
*Número (%) de pacientes	
^a Definida por ARN VHC por debajo de los límites de detección utilizando una técnica RT-PCR tanto al final del tratamiento como en el periodo de seguimiento	

Datos de eficacia a largo plazo

En un ensayo observacional de seguimiento a largo plazo de cinco años se reclutaron 97 pacientes pediátricos con hepatitis C crónica tras su tratamiento en los ensayos multicéntricos con interferón estándar. El setenta por ciento (68/97) de todos los pacientes reclutados completaron este ensayo, de los cuales el 75 % (42/56) presentaron respuesta sostenida. El objetivo del ensayo fue la evaluación anual de la duración de la respuesta virológica sostenida (RVS) y evaluar el impacto de la negatividad viral continuada sobre los resultados clínicos en pacientes que presentaban respuesta sostenida 24 semanas después del tratamiento con interferón alfa-2b y ribavirina durante 48 semanas. Todos los pacientes pediátricos excepto uno mantuvieron respuesta virológica sostenida durante el seguimiento a largo plazo después de terminar el tratamiento con interferón alfa-2b más ribavirina. La estimación de Kaplan-Meier para la respuesta sostenida continuada durante 5 años es del 98 % [IC 95 %: 95 %, 100 %] para pacientes pediátricos tratados con interferón alfa-2b y ribavirina. Además, el 98 % (51/52) con niveles normales de ALT en la semana 24 de seguimiento mantuvieron niveles normales de ALT en su última visita.

La RVS después del tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón alfa-2b no pegilado y ribavirina produce un aclaramiento del virus a largo plazo que proporciona resolución de la infección hepática y 'curación' clínica de la hepatitis crónica por el virus C. Sin embargo, esto no descarta la aparición de reacciones hepáticas en pacientes con cirrosis (incluido hepatocarcinoma).

Resultados del ensayo clínico llevado a cabo con interferón alfa-2b pegilado y ribavirina

En un ensayo multicéntrico, niños y adolescentes de 3 a 17 años de edad con hepatitis C crónica compensada y ARN-VHC detectable fueron tratados con 60 µg/m² de peginterferón alfa-2b más 15 mg/kg por día de ribavirina una vez a la semana durante 24 ó 48 semanas, basándose en el genotipo VHC y en la carga viral basal. Todos los pacientes tuvieron un seguimiento de 24 semanas tras el tratamiento. Un total de 107 pacientes recibieron tratamiento, de los cuales el 52 % fueron mujeres, 89 % Caucasianos, 67 % VHC-Genotipo 1 y 63% < 12 años de edad. La población incluida consistió principalmente en niños con hepatitis C de leve a moderada. Debido a la falta de datos en niños con una progresión severa de la enfermedad y la posibilidad de reacciones adversas, es necesario evaluar minuciosamente el balance riesgo/beneficio de la combinación de peginterferón alfa-2b con ribavirina en esta población (ver sección 4.4 de las fichas técnicas de peginterferón alfa-2b y de ribavirina). Los resultados del estudio se resumen en la **Tabla 6**.

Tabla 6 Tasa de respuesta virológica sostenida (n^{a,b} (%)) en niños y adolescentes no tratados previamente por genotipo y duración del tratamiento – Todos los pacientes
n = 107

	24 semanas	48 semanas
Todos los genotipos	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotipo 1	-	38/72 (53 %)
Genotipo 2	14/15 (93 %)	-
Genotipo 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotipo 4	-	4/5 (80 %)

a: La respuesta al tratamiento fue definida como ARN-VHC no detectable tras las 24 semanas del tratamiento, límite de detección inferior = 125 UI/ml.
b: n = número de respondedores/número de sujetos que tenían genotipo y una duración del tratamiento asignada.
c: Pacientes de genotipo 3 con baja carga viral (< 600.000 UI/ml) recibieron el tratamiento 24 semanas mientras aquellos de genotipo 3 y alta carga viral (≥ 600.000 UI/ml) recibieron el tratamiento 48 semanas.

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.

Niños y adolescentes

Se resumen en la **Tabla 7** las propiedades farmacocinéticas a dosis múltiple para IntronA inyectable y ribavirina cápsulas en niños y adolescentes entre 5 y 16 años de edad con hepatitis C crónica. Las farmacocinéticas de IntronA y ribavirina (dosis normalizadas) son similares en adultos y niños o adolescentes.

Tabla 7 Parámetros farmacocinéticos a dosis múltiple medios (% CV) para IntronA y ribavirina cápsulas cuando se administran a niños o adolescentes con hepatitis C crónica

Parámetros	Ribavirina 15 mg/kg/día divididos en 2 tomas (n = 17)	IntronA 3 MUI/m ² 3 veces por semana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Aclaramiento aparente l/h/kg	0,27 (27)	No realizado

*AUC₁₂ (ng.h/ml) para Ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.h/ml) para IntronA

Transferencia a través de líquido seminal

Se ha estudiado la transferencia seminal de la ribavirina. La concentración de ribavirina en líquido seminal es aproximadamente dos veces mayor en comparación con la concentración en suero. Sin embargo, se ha estimado la exposición sistémica de ribavirina en la pareja femenina después de la relación sexual con un paciente tratado y sigue siendo extremadamente limitada en comparación con la concentración plasmática terapéutica de ribavirina.

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 sección 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.

IntronA más ribavirina

No se han realizado estudios en animales jóvenes para examinar los efectos del tratamiento con interferón alfa-2b sobre el crecimiento, desarrollo, maduración sexual y comportamiento. Los resultados preclínicos de toxicidad juvenil han demostrado una disminución menor, relacionada con la dosis en el crecimiento global en ratas recién nacidas tratadas con ribavirina (ver sección 5.3 de la ficha técnica de Rebetol si se va a administrar IntronA en combinación con ribavirina).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidrogenofosfato de disodio anhidro
Dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato
Edetato disódico
Cloruro sódico
M-cresol
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

18 meses.

Dentro de su periodo de validez, la solución puede mantenerse, para su transporte, a temperatura igual o 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 debe desecharse.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Para las condiciones de conservación del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Se incluyen 0,5 ml de solución (correspondiente a 3 MUI) en un vial unidosis (vidrio de tipo I) con tapón (goma de halobutilo), sello de tipo “flip-off” (aluminio), cápsula (polipropileno).

IntronA se suministra como:

- Envase de 1 vial.
- Envase de 1 vial, 1 jeringa para inyección de 1 ml, 1 aguja para inyección y 1 toallita limpiadora.
- Envase de 6 viales, 6 jeringas para inyección de 1 ml, 6 agujas para inyección y 6 toallitas limpiadoras.
- Envase de 12 viales, 12 jeringas para inyección de 1 ml, 12 agujas para inyección y 12 toallitas limpiadoras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones. Asegúrese de seleccionar la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

IntronA solución inyectable o para perfusión puede inyectarse directamente tras extraer del vial con una jeringa para inyección estéril las dosis adecuadas.

En el prospecto se facilitan instrucciones detalladas sobre la administración subcutánea del producto (consultar "Cómo autoinyectarse IntronA").

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 inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) en un frasco de vidrio o bolsa de PVC para vía intravenosa y administrar a lo largo de 20 minutos.

Con IntronA no puede perfundirse concomitantemente ningún otro medicamento.

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, antes de su administración, IntronA, solución inyectable o para perfusión, deberá examinarse visualmente en cuanto a partículas y cambio de color. La solución debe ser transparente e incolora.

El medicamento no utilizado debe desecharse tras la extracción de la dosis y de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

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

Fecha de la primera autorización: 9/marzo/2000
Fecha de la última renovación: 9/marzo/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IntronA 5 millones de UI/0,5 ml solución inyectable o para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de solución inyectable o para perfusión, contiene 5 millones de UI de interferón alfa-2b recombinante obtenido en *E. coli* mediante tecnología ADN recombinante, en 0,5 ml de solución.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable o para perfusión.
Solución transparente 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 del virus de la hepatitis B [ADN-VHB] y antígeno de la hepatitis B [HBeAg]), alanino aminotransferasa (ALT) elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C crónica

Antes de comenzar el tratamiento con IntronA, se deben considerar los resultados de los ensayos clínicos que comparan IntronA con interferón pegilado (ver sección 5.1).

Pacientes adultos

IntronA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean positivos para el ARN del virus de la hepatitis C (ARN-VHC) (ver sección 4.4).

La manera más adecuada de usar IntronA en esta indicación es en combinación con ribavirina.

Niños a partir de 3 años de edad y adolescentes

IntronA está indicado, en régimen de combinación con ribavirina, en el tratamiento de niños a partir de 3 años de edad y adolescentes, con hepatitis C crónica, que no hayan sido tratados previamente, sin descompensación hepática, y que sean positivos para el ARN-VHC.

Al decidir no aplazar el tratamiento hasta la edad adulta, es importante considerar que el tratamiento de combinación indujo inhibición del crecimiento, que conllevó una reducción de la altura final adulta en algunos pacientes.

La decisión de tratar deberá tomarse caso a caso (ver sección 4.4).

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 $\geq 34\%$, 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 poli-quimioterapia de inducción apropiada, como los regímenes de tipo CHOP (combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona). 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 $> 10\%$, pirexia $> 38^\circ\text{C}$ 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 serosa 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

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

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones. Debe seleccionarse la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

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 administrada 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

Adultos

IntronA se administra por vía subcutánea a la dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (días alternos) a pacientes adultos, se administre como monoterapia o en combinación con ribavirina.

Niños a partir de 3 años de edad y adolescentes

IntronA 3 MUI/m² se administra por vía subcutánea 3 veces a la semana (días alternos) en combinación con cápsulas o solución oral de ribavirina administrada por vía oral diariamente dividida en dos dosis con los alimentos (mañana y noche).

(Ver la ficha técnica de las cápsulas de ribavirina para la dosis de ribavirina cápsulas y normas de modificación de dosis para el tratamiento de combinación. Para los pacientes pediátricos que pesen < 47 kg o no puedan tragar las cápsulas, ver la ficha técnica de ribavirina solución oral.)

Pacientes con recidiva (adultos)

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 (adultos)

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 (es decir, 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 con el fin de 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 sostenidas (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.

Pacientes no tratados (niños y adolescentes)

La eficacia y seguridad de IntronA en combinación con ribavirina se ha estudiado en niños y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

Duración del tratamiento en niños y adolescentes

- Genotipo 1: La duración recomendada del tratamiento es de un año. En los pacientes que no muestren una respuesta virológica a las 12 semanas es poco probable que lleguen a tener una respuesta virológica sostenida (valor de predicción negativo del 96 %). Por lo tanto, se recomienda que los niños y adolescentes que estén recibiendo la combinación de IntronA/ribavirina interrumpan el tratamiento si sus niveles de ARN-VHC en la semana 12 disminuyen $< 2 \log_{10}$ en comparación con los niveles antes del tratamiento, o si presentan niveles detectables de ARN-VHC en la semana 24 de tratamiento.
- Genotipos 2/3: La duración recomendada del tratamiento es de 24 semanas.

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 grave.

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 5 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 inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) y se administra en perfusión durante 20 minutos (ver sección 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 graves, en especial si la cifra de granulocitos desciende a $< 500/\text{mm}^3$ o los valores de alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (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.

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

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Historia de enfermedad cardíaca grave preexistente, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio reciente, alteraciones arrítmicas graves.
- Disfunción renal o hepática graves, incluida la debida a metástasis.
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC) (ver sección 4.4).
- 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.
- Combinación de IntronA con telbivudina.

Niños y adolescentes

- Existencia o historia de un proceso psiquiátrico grave, en especial depresión grave, ideación suicida o intento de suicidio.

Tratamiento de combinación con ribavirina

Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, ver también la ficha técnica de la ribavirina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Psiquiatría y Sistema Nervioso Central (SNC)

Se han observado efectos graves sobre el SNC, en particular depresión, ideación suicida e intento de suicidio en algunos pacientes durante el tratamiento con IntronA e incluso después de la interrupción del tratamiento, sobre todo durante el periodo de seguimiento de 6 meses. Entre niños y adolescentes tratados con IntronA en combinación con ribavirina, se notificaron ideación suicida o intentos de suicidio más frecuentemente que en pacientes adultos (2,4 % frente a 1 %) durante el tratamiento y durante el periodo de seguimiento de 6 meses después del tratamiento. Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo, depresión, labilidad emocional y somnolencia). Otros efectos sobre el SNC tales como comportamiento agresivo (a veces dirigido hacia otras personas en forma de ideación homicida), trastornos bipolares, manía, confusión y alteraciones del estado mental han sido observados con los interferones alfa. Se deberá controlar estrechamente a los pacientes en cuanto a signos o síntomas de trastornos psiquiátricos. Si aparecen estos síntomas el médico prescriptor debe tener en cuenta la gravedad potencial de estas reacciones adversas y se deberá considerar la necesidad de un tratamiento adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o se observa ideación suicida u homicida, se recomienda interrumpir el tratamiento con IntronA, y controlar al paciente, con tratamiento psiquiátrico adecuado.

Pacientes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves:

Si se considera necesario el tratamiento con interferón alfa-2b en pacientes adultos con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves, éste sólo se debe iniciar después de haberse garantizado un diagnóstico individualizado adecuado y el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica.

- El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves está contraindicado (ver sección 4.3).

Pacientes con uso/abuso de sustancias:

Los pacientes infectados por el VHC que presentan un trastorno coincidente con el uso de sustancias (alcohol, cannabis, etc.) tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos psiquiátricos o de que se agraven los ya existentes, cuando son tratados con interferón alfa. Si el tratamiento con interferón alfa se considera necesario en estos pacientes, la presencia de trastornos psiquiátricos concomitantes y el potencial uso de otras sustancias, deben ser cuidadosamente evaluados y adecuadamente manejados antes de iniciar el tratamiento. Si es necesario, se debe considerar un enfoque interdisciplinario, incluyendo a un profesional médico especializado en el cuidado de la salud mental o a un especialista en adicciones, para evaluar, tratar y hacer seguimiento del paciente. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados durante el tratamiento e incluso después de la interrupción del mismo. Se recomienda la intervención temprana para la reaparición o el desarrollo de trastornos psiquiátricos y el uso de sustancias.

Niños y adolescentes: Crecimiento y desarrollo (hepatitis C crónica)

Durante el curso con interferón (estándar y pegilado) y ribavirina con una duración de hasta 48 semanas en pacientes con edades comprendidas entre 3 y 17 años, fue frecuente la pérdida de peso y la inhibición del crecimiento (ver secciones 4.8 y 5.1). Los datos a largo plazo disponibles en niños tratados con el tratamiento de combinación con interferón estándar y ribavirina también indican un retraso sustancial en el crecimiento (disminución > 15 en el percentil de altura comparado con el percentil basal) en el 21 % de los niños (n=20) aunque hubiesen estado sin recibir tratamiento durante más de 5 años. Se obtuvo la altura final en la edad adulta de 14 de estos niños y demostró que 12 seguían presentando déficits de altura con percentiles >15, entre 10 a 12 años después de la finalización del tratamiento.

Evaluación del beneficio/riesgo caso a caso en niños

Se debe valorar cuidadosamente el beneficio esperado del tratamiento frente a los resultados de seguridad observados en niños y adolescentes en los ensayos clínicos (ver secciones 4.8 y 5.1).

- Es importante considerar que el tratamiento de combinación indujo inhibición del crecimiento, que conllevó una reducción de la altura final adulta en algunos pacientes.
- Este riesgo se debe valorar frente a las características de la enfermedad del niño, tales como aparición de progresión de la enfermedad (principalmente fibrosis), comorbilidades que pueden influir negativamente sobre la progresión de la enfermedad (tales como coinfección por VIH), así como factores pronósticos de respuesta (genotipo del VHC y carga viral).

Siempre que sea posible debe tratarse al niño después del crecimiento puberal, para reducir el riesgo de inhibición del crecimiento. Se carece de datos sobre los efectos a largo plazo en la maduración sexual.

Reacciones de hipersensibilidad

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 instaurar el tratamiento médico adecuado. Las erupciones pasajeras no precisan la interrupción del tratamiento.

Experiencias adversas incluyendo prolongación de los marcadores de coagulación y anomalías hepáticas

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

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.

En pacientes cirróticos, las enzimas hepáticas y la función hepática se deben controlar estrechamente.

Hipotensión

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

Necesidad de hidratación apropiada

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.

Pirexia

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

Pacientes con procesos médicos debilitantes

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 grave.

Patologías pulmonares

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 con resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 4.5). Todo paciente que desarrolle pirexia, 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 notificado con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón alfa, también se ha notificado en pacientes con enfermedades oncológicas tratadas con interferón alfa. La rápida suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides han mostrado conllevar la resolución de los acontecimientos adversos pulmonares.

Acontecimientos adversos oculares

Se han observado raramente después del tratamiento con interferones alfa acontecimientos adversos oculares (ver sección 4.8) tales como hemorragias retinianas, exudados algodonosos, desprendimiento seroso de la retina y obstrucción de una arteria o vena retinianas. Todos los pacientes deben someterse a una exploración oftalmológica basal. Todo paciente que, durante el tratamiento con IntronA, sufra alteraciones de la agudeza visual o de los campos visuales o que notifique cualquier otro síntoma oftalmológico, debe someterse inmediatamente a una exploración oftalmológica completa. Se recomiendan exploraciones oftalmológicas periódicas durante el tratamiento con IntronA especialmente en pacientes con trastornos que puedan estar asociados con retinopatías, tales como la diabetes mellitus o la hipertensión. Se deberá considerar la interrupción de IntronA en pacientes que desarrollen nuevas alteraciones oftalmológicas o el empeoramiento de las mismas.

Torpeza mental de grado importante, coma y encefalopatía

En algunos pacientes, sobre todo de edad avanzada y tratados con dosis más elevadas, se ha evidenciado torpeza mental de grado más importante y coma, incluyendo casos de encefalopatía. 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.

Pacientes con trastornos cardíacos preexistentes

Los pacientes adultos 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. No hay datos en niños o adolescentes con una historia de enfermedad cardíaca.

Hipertrigliceridemia

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

Pacientes con psoriasis y sarcoidosis

Debido a la notificación 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.

Rechazo de injerto renal y hepático

Datos preliminares indican que la terapia con interferón alfa puede asociarse con un aumento de la tasa de rechazo del injerto renal. También se ha notificado rechazo del injerto hepático.

Auto-anticuerpos y alteraciones autoinmunes

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos y alteraciones autoinmunes durante el tratamiento con interferones alfa. Los pacientes predispuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes pueden presentar un riesgo elevado. Los pacientes con signos o síntomas compatibles con alteraciones autoinmunes deberán ser evaluados cuidadosamente, y se deberá volver a evaluar el beneficio-riesgo de continuar la terapia con interferón (ver también sección 4.4 Hepatitis C Crónica, Monoterapia (trastornos tiroideos) y sección 4.8).

Se han notificado casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón. Este síndrome es un trastorno inflamatorio granulomatoso que afecta a los ojos, sistema auditivo, meninges y piel. En caso de sospecha de síndrome de VKH, se debe suspender el tratamiento antiviral y se debe evaluar la terapia con corticosteroides (ver sección 4.8).

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 notificados con mayor frecuencia son mucositis, diarrea, neutropenia, insuficiencia 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 sección 4.5). Cuando IntronA se utiliza con hidroxiurea, puede aumentar la frecuencia y gravedad de vasculitis cutánea.

Hepatitis C crónica

Tratamiento de combinación con ribavirina

Ver también la ficha técnica de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

En los estudios en hepatitis C crónica todos los pacientes fueron sometidos a una biopsia hepática antes de su inclusión, pero en algunos casos (esto es, pacientes con genotipos 2 y 3), el tratamiento puede ser posible sin confirmación histológica. Se deberán consultar las normas de tratamiento actuales para determinar si es necesaria una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento.

Monoterapia

De manera infrecuente, pacientes adultos tratados con IntronA para 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 (ver también Monitorización adicional del tiroides, específico para niños y adolescentes).

Seguimiento adicional del tiroides, específico para niños y adolescentes

Aproximadamente el 12 % de los niños tratados con la combinación de interferón alfa-2b y ribavirina desarrollaron un incremento de la hormona tiroestimulante (TSH). Otro 4 % presentó una disminución transitoria por debajo del límite inferior de normalidad. Antes de iniciar el tratamiento con IntronA, deben evaluarse los niveles de TSH y cualquier alteración tiroidea detectada en ese momento debe resolverse con tratamiento convencional. El tratamiento con IntronA puede iniciarse si los niveles de TSH se pueden mantener mediante medicación dentro del intervalo normal. Se ha observado disfunción tiroidea durante el tratamiento con interferón alfa-2b y ribavirina. Si se detectan alteraciones tiroideas, deberá evaluarse el status tiroideo del paciente y tratarse clínicamente de modo apropiado. Niños y adolescentes deberán ser controlados cada 3 meses por si aparecen signos de disfunción tiroidea (por ejemplo, TSH).

Coinfección por VHC/VIH

Los pacientes coinfectados con VIH y que reciban Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) pueden presentar mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica. Se deberá tener precaución al añadir IntronA y ribavirina a la TARGA (ver la ficha técnica de la ribavirina). Los pacientes tratados con IntronA y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia.

Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada que reciban TARGA pueden presentar mayor riesgo de descompensación hepática y muerte. La adición del tratamiento con interferones alfa solo o en combinación con ribavirina puede aumentar el riesgo en este subgrupo de pacientes.

Coinfección por VHC/VHB

Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B (algunos con consecuencias graves), en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B y C tratados con interferón. La frecuencia de dicha reactivación parece ser baja.

Se debe someter a todos los pacientes a pruebas de detección de hepatitis B antes de comenzar el tratamiento con interferón para la hepatitis C; por tanto, se debe controlar y manejar a los pacientes coinfectados con hepatitis B y C, de acuerdo a las guías clínicas actuales.

Trastornos dentales y periodontales

Se han notificado trastornos dentales y periodontales, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con IntronA y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de IntronA y ribavirina. Los pacientes deberán cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si éstos se producen, se deberá aconsejar a los pacientes que se enjuaguen bien la boca después.

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 hematológico 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 siguientes 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 secciones 4.6 y 5.3).

Información importante sobre alguno de los componentes de IntronA

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 0,5 ml, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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 con resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 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 sección 4.4).

Ver también la ficha técnica de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

Un ensayo clínico donde se investiga la combinación de telbivudina, 600 mg al día, con interferón alfa-2a pegilado, 180 microgramos una vez por semana por vía subcutánea, indica que esta combinación se asocia a un riesgo mayor de desarrollar neuropatía periférica. Se desconoce el mecanismo que hay detrás de estos acontecimientos (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.5 de la ficha técnica de telbivudina). Por otra parte, no se ha demostrado la seguridad y la eficacia de telbivudina en combinación con interferones para el tratamiento de la hepatitis B crónica. Por lo tanto, la combinación de IntronA con telbivudina está contraindicada (ver sección 4.3).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento. En mujeres tratadas con interferón leucocitario humano se ha notificado la disminución de las concentraciones séricas de estradiol y progesterona.

IntronA deberá emplearse con precaución en el hombre fértil.

Terapia de combinación con ribavirina

La ribavirina provoca graves defectos de nacimiento si se administra durante el embarazo. Deberá tenerse una especial precaución para evitar el embarazo en pacientes de sexo femenino o en parejas de pacientes masculinos que estén siendo tratados con IntronA en combinación con ribavirina. Las mujeres en edad fértil deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 4 meses siguientes a su finalización. Los pacientes masculinos o sus parejas femeninas deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 7 meses siguientes a su finalización (ver la ficha técnica de ribavirina).

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de interferón alfa-2b en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. IntronA solamente se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Terapia de combinación con ribavirina

La terapia con ribavirina está contraindicada en mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si los componentes de este medicamento se excretan en la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, se deberá interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento.

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, ver en la ficha técnica 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 notificadas con mayor frecuencia fueron pirexia, fatiga, cefalea y mialgias. La pirexia y la fatiga desaparecieron a menudo dentro de las 72 horas de la interrupción o suspensión del tratamiento.

Adultos

En ensayos clínicos llevados a cabo en población con hepatitis C, se trató 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 la frecuencia de pacientes que notificaron reacciones adversas (relacionadas con el tratamiento) a partir de ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente tratados durante un año. La gravedad fue generalmente de leve a moderada. Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 1** se basan en la experiencia en ensayos clínicos y poscomercialización. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se

enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos o tras la comercialización de IntronA solo o en combinación con ribavirina

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones Muy frecuentes: Frecuentes: Poco frecuentes: Raras: Frecuencia no conocida:	Faringitis*, infección vírica* Bronquitis, sinusitis, herpes simplex (resistente), rinitis Infección bacteriana Neumonía [§] , sepsis Reactivación de hepatitis B en pacientes coinfectados con VHC/VHB
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Leucopenia Trombocitopenia, linfadenopatía, linfopenia Anemia aplásica Aplasia eritrocitaria pura, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica
Trastornos del sistema inmunológico[§] Muy raras: Frecuencia no conocida:	Sarcoidosis, exacerbación de la sarcoidosis Lupus eritematoso sistémico, vasculitis, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia [§]
Trastornos endocrinos Frecuentes: Muy raras:	Hipotiroidismo [§] , hipertiroidismo [§] Diabetes, empeoramiento de diabetes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Anorexia Hipocalcemia, deshidratación, hiperuricemia, sed Hiperglucemia, hipertrigliceridemia [§] , apetito aumentado
Trastornos psiquiátricos[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Raras: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Depresión, insomnio, ansiedad, labilidad emocional*, agitación, nerviosismo Confusión, trastorno del sueño, libido disminuida Ideación suicida Suicidio, intentos de suicidio, comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), psicosis incluyendo alucinaciones Ideación homicida, alteración del estado mental [§] , manía, trastornos bipolares
Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Poco frecuentes: Muy raras:	Mareo, cefalea, concentración alterada, boca seca Temblor, parestesias, hipoestesia, migraña, rubefacción, somnolencia, perversión del gusto Neuropatía periférica Hemorragia cerebrovascular, isquemia cerebrovascular, crisis, alteraciones de la conciencia, encefalopatía

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Frecuencia no conocida:	Mononeuropatías, coma [§]
Trastornos oculares Muy frecuentes: Frecuentes: Raras: Frecuencia no conocida:	Visión borrosa Conjuntivitis, visión anormal, trastorno de la glándula lagrimal, dolor ocular Hemorragias retinianas [§] , retinopatías (incluido edema macular), obstrucción de una arteria o vena retiniana [§] , neuritis óptica, papiledema, pérdida de la agudeza o del campo visual, manchas algodonosas [§] Desprendimiento seroso de la retina
Trastornos del oído y del laberinto Frecuentes: Muy raras:	Vértigo, acúfenos Pérdida de audición, trastorno auditivo
Trastornos cardiacos Frecuentes: Poco frecuentes: Raras: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Palpitación, taquicardia Pericarditis Miocardiopatía Infarto de miocardio, isquemia cardíaca Insuficiencia cardíaca congestiva, derrame pericárdico, arritmia
Trastornos vasculares Frecuentes: Muy raras:	Hipertensión Isquemia periférica, hipotensión [§]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Disnea*, tos* Epistaxis, trastorno respiratorio, congestión nasal, rinitis, tos no productiva Infiltrados pulmonares [§] , neumonitis [§] Fibrosis pulmonar, hipertensión arterial pulmonar [#]
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Náuseas/vómitos, dolor abdominal, diarrea, estomatitis, dispepsia Estomatitis ulcerosa, dolor en el cuadrante superior derecho, glositis, gingivitis, estreñimiento, deposiciones blandas Pancreatitis, colitis isquémica, colitis ulcerosa, hemorragia gingival Trastorno periodontal NEOM, trastorno dental NEOM [§] , pigmentación lingual
Trastornos hepatobiliares Frecuentes: Muy raras:	Hepatomegalia Hepatotoxicidad, (incluyendo muerte)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Alopecia, prurito*, piel seca*, erupción*, sudoración aumentada Psoriasis (nueva aparición o agravada) [§] , erupción maculopapular, erupción eritematosa, eczema, eritema, trastorno de la piel Síndrome de Stevens Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Mialgia, artralgia, dolor musculoesquelético Artritis Rabdomiolisis, miositis, calambres en las piernas, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios Frecuentes: Muy raras:	Micciones frecuentes Fallo renal, insuficiencia renal, síndrome nefrótico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Frecuentes:	Amenorrea, dolor de mama, dismenorrea, menorragia, trastorno menstrual, trastorno vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Inflamación en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección*, fatiga, escalofríos, pirexia [§] , síntomas tipo gripal [§] , astenia, irritabilidad, dolor de pecho, malestar general Dolor en la zona de inyección Necrosis en la zona de inyección, edema de cara
Exploraciones complementarias Muy frecuentes:	Disminución de peso

*Estas reacciones solamente fueron frecuentes con IntronA en monoterapia

[§]Ver sección 4.4

[#]Ficha técnica de los productos que contienen interferón, ver debajo de Hipertensión arterial pulmonar.

Estas reacciones adversas también se han notificado con IntronA en monoterapia.

Las reacciones adversas observadas en hepatitis C son las mismas que aquellas notificadas 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, pirexia, 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 cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver sección 4.4).

En raras ocasiones, se ha notificado el desarrollo de una miocardiopatía, que puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento con interferón alfa, en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con medicamentos que contienen interferón alfa, especialmente en pacientes con factores de riesgo para HAP (como hipertensión portal, infección por el VIH o cirrosis). Los episodios se notificaron en distintos momentos, incluso varios meses después de comenzar el tratamiento con interferón alfa.

Se han notificado una amplia variedad de alteraciones autoinmunes y alteraciones mediadas por el sistema inmunitario con interferones alfa tales como trastornos tiroideos, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, vasculitis, neuropatías tales como mononeuropatías (ver también sección 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 notificado casos de pancitopenia moderada normalmente reversible. 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 ADNp vírica.

Niños y adolescentes

Hepatitis C crónica - Tratamiento de combinación con ribavirina

En ensayos clínicos con 118 niños y adolescentes (de 3 a 16 años de edad), el 6 % interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas. En general, el perfil de reacciones adversas en la escasa población de niños y adolescentes estudiada fue similar al observado en adultos, aunque específicamente en pediatría puede darse la inhibición del crecimiento, ya que se observó durante el tratamiento una disminución del percentil de altura (media de la disminución del percentil de 9 percentiles) y del percentil de peso (media de la disminución del percentil de 13 percentiles). En los 5 años del periodo de seguimiento después del tratamiento, los niños tuvieron una altura media del percentil 44, que era inferior a la mediana de la población normal y menor a su altura basal media (percentil 48). Veinte (21 %) de 97 niños presentaron una disminución del percentil de altura > de 15 percentiles, de los cuales 10 de los 20 niños presentaron una disminución del percentil de altura > de 30 percentiles desde el inicio del tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo (hasta 5 años). Se obtuvo la altura final en la edad adulta de 14 de estos niños y demostró que 12 seguían presentando déficits de altura con percentiles >15, entre 10 a 12 años después de la finalización del tratamiento. Durante el tratamiento de combinación con IntronA y ribavirina hasta 48 semanas, se observó inhibición del crecimiento, que conllevó una reducción de la altura final adulta en algunos pacientes. En concreto, la disminución en la media del percentil de altura desde la visita inicial hasta el final del seguimiento a largo plazo fue más destacada en niños en edad prepuberal (ver sección 4.4).

Además, durante el tratamiento y durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento, se notificaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, ideación o intentos de suicidio (2,4 % frente a 1 %). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes también experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo depresión, labilidad emocional y somnolencia) (ver sección 4.4). Además, se presentaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, trastornos en el punto de inyección, pirexia, anorexia, vómitos, y labilidad emocional en niños y adolescentes. Se necesitaron modificaciones de la dosis en el 30 % de los pacientes, en la mayoría de los casos debido a anemia y neutropenia.

Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 2** se basan en la experiencia en dos ensayos clínicos multicéntricos en niños y adolescentes. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas muy frecuente y frecuentemente en ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con IntronA en combinación con ribavirina

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones Muy frecuentes: Frecuentes:	Infección vírica, faringitis Infección fúngica, infección bacteriana, infección pulmonar, otitis media, absceso dental, herpes simplex, infección del tracto urinario, vaginitis, gastroenteritis

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) Frecuentes:	Neoplasia (inespecífica)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Frecuentes:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfadenopatía
Trastornos endocrinos Muy frecuentes: Frecuentes:	Hipotiroidismo [§] Hipertiroidismo [§] , virilización
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes:	Anorexia Hipertrigliceridemia [§] , hiperuricemia, apetito aumentado
Trastornos psiquiátricos[§] Muy frecuentes: Frecuentes:	Depresión, labilidad emocional, insomnio Ideación suicida, reacción agresiva, confusión, trastorno del comportamiento, agitación, sonambulismo, ansiedad, nerviosismo, trastorno del sueño, ensoñación anormal, apatía
Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes:	Cefalea, mareo Hiperkinesia, temblor, disfonía, parestesia, hipoestesia, hiperestesia, concentración alterada, somnolencia
Trastornos oculares Frecuentes:	Conjuntivitis, dolor ocular, visión anormal, trastorno de la glándula lagrimal
Trastornos vasculares Frecuentes:	Rubefacción, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes:	Disnea, taquipnea, epistaxis, tos, congestión nasal, irritación nasal, rinorrea, estornudos
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes:	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal Ulceración de la boca, estomatitis ulcerosa, estomatitis, dolor en el cuadrante superior derecho, dispepsia, glositis, reflujo gastroesofágico, trastorno rectal, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, deposiciones blandas, dolor dental, trastorno dental
Trastornos hepatobiliares Frecuentes:	Función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes: Frecuentes:	Alopecia, erupción Reacción de fotosensibilidad, erupción maculopapular, eczema, acné, trastorno de la piel, trastorno de las uñas, cambio de color de la piel, prurito, piel seca, eritema, cardenal, sudoración aumentada
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Trastornos renales y urinarios Frecuentes:	Enuresis, trastorno de la micción, incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Frecuentes:	<u>Femenino</u> : amenorrea, menorragia, trastorno menstrual, trastorno vaginal <u>Masculino</u> : dolor testicular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: Frecuentes:	Inflamación en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección, fatiga, escalofríos, pirexia [§] , síntomas de tipo gripal [§] , malestar general, irritabilidad Dolor de pecho, astenia, edema, dolor en la zona de inyección
Exploraciones complementarias Muy frecuentes:	Disminución del índice de crecimiento (disminución de la altura y/o peso por edad) [§]
Lesiones traumáticas e intoxicaciones Frecuentes:	Laceración cutánea

[§]Ver sección 4.4

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han notificado 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: 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 3 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 en pacientes adultos

En pacientes adultos que recibieron interferón en combinación con ribavirina, se alcanzó una tasa de respuesta sostenida del 47 %. Se ha demostrado una eficacia superior con la combinación de interferón pegilado y ribavirina (se alcanzó una tasa de respuesta sostenida del 61 % en un estudio que se realizó en pacientes no tratados previamente, con una dosis de ribavirina > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

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 sostenida, 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 3 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 sostenida. Las tasas de respuesta virológica sostenida 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 3**.

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 3**).

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 $\geq 80\%$ de su tratamiento presentaron una mayor respuesta sostenida a los 6 meses después de 1 año de tratamiento, con respecto a aquellos que recibieron $< 80\%$ del tratamiento (56 % frente a 32 % en el ensayo C/198-580).

Tabla 3 Tasas de respuesta virológica sostenida con IntronA + ribavirina (un año de tratamiento) por genotipo y carga viral

Genotipo del VHC	I N=503 C95-132/195-143	I/R N=505 C95-132/195-143	I/R N=505 C/198-580
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 3 veces a la semana)			
I/R IntronA (3 MUI 3 veces a la semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día)			

Pacientes coinfectados con VHC/VIH

Se han llevado a cabo dos ensayos en pacientes coinfectados con VIH y VHC. En general, en ambos ensayos, los pacientes que recibieron IntronA más ribavirina, tuvieron menos probabilidades de responder que los pacientes que recibieron interferón alfa-2b pegilado con ribavirina. La respuesta al tratamiento en ambos ensayos se expone en la **Tabla 4**. El Ensayo 1 (RIBAVIC; P01017) fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico que incluyó 412 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (1,5 microgramos(μg)/kg/semana) más ribavirina (800 mg/día) o IntronA (3 MUI tres veces por semana (TVS)) más ribavirina (800 mg/día) durante 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses. El Ensayo 2 (P02080) fue un ensayo aleatorizado, en un solo centro que incluyó 95 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 μg /semana según su peso) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso) o IntronA (3 MUI TVS) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso). La duración de la terapia fue de 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses excepto para los pacientes infectados con los genotipos 2 ó 3 y con una carga viral < 800.000 UI/ml (Amplicor) que fueron tratados durante 24 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses.

Tabla 4 Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo tras IntronA en combinación con ribavirina frente a interferón alfa-2b pegilado en combinación con ribavirina en pacientes coinfectados con VHC/VIH

	Ensayo 1 ¹			Ensayo 2 ²		
	interferón alfa-2b pegilado (1,5 μg /kg/semana) + ribavirina (800 mg)	IntronA (3 MUI TVS) + ribavirina (800 mg)	valor de p ^a	interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 ^c μg /semana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	IntronA (3 MUI TVS) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	valor de p ^b
Todos	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipo 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = millones de unidades internacionales; TVS = tres veces por semana.
a: valor de p basado en el test "Cochran-Mantel Haenszel Chi cuadrado".
b: valor de p basado en el test "chi-cuadrado".
c: pacientes < 75 kg que recibieron 100 μg /semana de interferón alfa-2b pegilado y pacientes \geq 75 kg que recibieron 150 μg /semana de interferón alfa-2b pegilado.
d: la dosis de ribavirina fue de 800 mg para pacientes < 60 kg, 1.000 mg para pacientes 60-75 kg, y 1.200 mg para pacientes > 75 kg.

¹Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.
²Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

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.

Datos de eficacia a largo plazo

En un estudio amplio, se reclutaron al finalizar el tratamiento 1.071 pacientes procedentes de un ensayo previo con interferón alfa-2b no pegilado o interferón alfa-2b no pegilado/ribavirina, para evaluar la duración de la respuesta virológica sostenida y valorar el impacto de la negatividad viral persistente sobre los resultados clínicos. De 462 pacientes que completaron un seguimiento a largo plazo de al menos 5 años de duración, sólo 12 pacientes con respuesta sostenida, de un total de 492 sufrieron una recaída durante este estudio.

La estimación del método de Kaplan-Meier para la respuesta sostenida persistente durante 5 años para todos los pacientes es del 97 % con un Intervalo de Confianza del 95 % de [95 %, 99 %].

La respuesta virológica sostenida después del tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón alfa-2b no pegilado (con o sin ribavirina) da lugar a un aclaramiento a largo plazo del virus que conduce a la resolución de la infección hepática y a la 'curación' clínica del paciente con hepatitis C crónica. No obstante, esto no descarta la aparición de acontecimientos hepáticos en pacientes con cirrosis (incluido hepatocarcinoma).

Hepatitis C crónica en niños y adolescentes

Se han llevado a cabo tres ensayos clínicos en niños y adolescentes; dos con interferón estándar y ribavirina, y uno con interferón pegilado y ribavirina. Los pacientes que recibieron IntronA más ribavirina tuvieron menor probabilidad de responder que aquellos que recibieron interferón alfa-2b pegilado y ribavirina.

Se incluyeron en dos ensayos multicéntricos niños y adolescentes de 3 a 16 años de edad con hepatitis C crónica compensada y ARN-VHC detectable (analizado por un laboratorio central a través de RT-PCR) y recibieron IntronA 3 MUI/m² 3 veces por semana además de ribavirina 15 mg/kg por día durante 1 año seguido de 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Se incluyeron un total de 118 pacientes: 57 % hombres, 80 % caucásicos, y 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 años de edad. La población incluida estaba constituida principalmente por niños con hepatitis C de leve a moderada. En los dos ensayos multicéntricos las tasas de respuesta virológica sostenida en niños y adolescentes fueron similares a la de los adultos. Debido a la falta de datos en estos dos ensayos multicéntricos en niños con progresión grave de la enfermedad, y la posibilidad de reacciones adversas, es necesario evaluar minuciosamente el riesgo/beneficio de la combinación de ribavirina e interferón alfa-2b en esta población (ver secciones 4.1, 4.4 y 4.8).

Los resultados del estudio se resumen en la **Tabla 5**.

Tabla 5 Respuesta virológica sostenida en niños y adolescentes no tratados previamente

	IntronA 3 MUI/m² 3 veces por semana + ribavirina 15 mg/kg/día
Respuesta global ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*
*Número (%) de pacientes	
^a Definida por ARN VHC por debajo de los límites de detección utilizando una técnica RT-PCR tanto al final del tratamiento como en el periodo de seguimiento	

Datos de eficacia a largo plazo

En un ensayo observacional de seguimiento a largo plazo de cinco años se reclutaron 97 pacientes pediátricos con hepatitis C crónica tras su tratamiento en los ensayos multicéntricos con interferón estándar. El setenta por ciento (68/97) de todos los pacientes reclutados completaron este ensayo, de los cuales el 75 % (42/56) presentaron respuesta sostenida. El objetivo del ensayo fue la evaluación anual de la duración de la respuesta virológica sostenida (RVS) y evaluar el impacto de la negatividad viral continuada sobre los resultados clínicos en pacientes que presentaban respuesta sostenida 24 semanas después del tratamiento con interferón alfa-2b y ribavirina durante 48 semanas. Todos los pacientes pediátricos excepto uno mantuvieron respuesta virológica sostenida durante el seguimiento

a largo plazo después de terminar el tratamiento con interferón alfa-2b más ribavirina. La estimación de Kaplan-Meier para la respuesta sostenida continuada durante 5 años es del 98 % [IC 95 %: 95 %, 100 %] para pacientes pediátricos tratados con interferón alfa-2b y ribavirina. Además, el 98 % (51/52) con niveles normales de ALT en la semana 24 de seguimiento mantuvieron niveles normales de ALT en su última visita.

La RVS después del tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón alfa-2b no pegilado y ribavirina produce un aclaramiento del virus a largo plazo que proporciona resolución de la infección hepática y 'curación' clínica de la hepatitis crónica por el virus C. Sin embargo, esto no descarta la aparición de reacciones hepáticas en pacientes con cirrosis (incluido hepatocarcinoma).

Resultados del ensayo clínico llevado a cabo con interferón alfa-2b pegilado y ribavirina

En un ensayo multicéntrico, niños y adolescentes de 3 a 17 años de edad con hepatitis C crónica compensada y ARN-VHC detectable fueron tratados con 60 µg/m² de peginterferón alfa-2b más 15 mg/kg por día de ribavirina una vez a la semana durante 24 ó 48 semanas, basándose en el genotipo VHC y en la carga viral basal. Todos los pacientes tuvieron un seguimiento de 24 semanas tras el tratamiento. Un total de 107 pacientes recibieron tratamiento, de los cuales el 52 % fueron mujeres, 89 % Caucásicos, 67 % VHC-Genotipo 1 y 63% < 12 años de edad. La población incluida consistió principalmente en niños con hepatitis C de leve a moderada. Debido a la falta de datos en niños con una progresión severa de la enfermedad y la posibilidad de reacciones adversas, es necesario evaluar minuciosamente el balance riesgo/beneficio de la combinación de peginterferón alfa-2b con ribavirina en esta población (ver sección 4.4 de las fichas técnicas de peginterferón alfa-2b y de ribavirina). Los resultados del estudio se resumen en la **Tabla 6**.

Tabla 6 Tasa de respuesta virológica sostenida (n^{a,b} (%)) en niños y adolescentes no tratados previamente por genotipo y duración del tratamiento – Todos los pacientes
n = 107

	24 semanas	48 semanas
Todos los genotipos	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotipo 1		38/72 (53 %)
Genotipo 2	14/15 (93 %)	-
Genotipo 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotipo 4	-	4/5 (80 %)

a: La respuesta al tratamiento fue definida como ARN-VHC no detectable tras las 24 semanas del tratamiento, límite de detección inferior = 125 UI/ml.
b: n = número de respondedores/número de sujetos que tenían genotipo y una duración del tratamiento asignada.
c: Pacientes de genotipo 3 con baja carga viral (< 600.000 UI/ml) recibieron el tratamiento 24 semanas mientras aquellos de genotipo 3 y alta carga viral (≥ 600.000 UI/ml) recibieron el tratamiento 48 semanas.

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.

Niños y adolescentes

Se resumen en la **Tabla 7** las propiedades farmacocinéticas a dosis múltiple para IntronA inyectable y ribavirina cápsulas en niños y adolescentes entre 5 y 16 años de edad con hepatitis C crónica. Las farmacocinéticas de IntronA y ribavirina (dosis normalizadas) son similares en adultos y niños o adolescentes.

Tabla 7 Parámetros farmacocinéticos a dosis múltiple medios (% CV) para IntronA y ribavirina cápsulas cuando se administran a niños o adolescentes con hepatitis C crónica

Parámetros	Ribavirina 15 mg/kg/día divididos en 2 tomas (n = 17)	IntronA 3 MUI/m ² 3 veces por semana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Aclareamiento aparente l/h/kg	0,27 (27)	No realizado
*AUC ₁₂ (ng.h/ml) para Ribavirina; AUC ₀₋₂₄ (U.h/ml) para IntronA		

Transferencia a través de líquido seminal

Se ha estudiado la transferencia seminal de la ribavirina. La concentración de ribavirina en líquido seminal es aproximadamente dos veces mayor en comparación con la concentración en suero. Sin embargo, se ha estimado la exposición sistémica de ribavirina en la pareja femenina después de la relación sexual con un paciente tratado y sigue siendo extremadamente limitada en comparación con la concentración plasmática terapéutica de ribavirina.

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 sección 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.

IntronA más ribavirina

No se han realizado estudios en animales jóvenes para examinar los efectos del tratamiento con interferón alfa-2b sobre el crecimiento, desarrollo, maduración sexual y comportamiento. Los resultados preclínicos de toxicidad juvenil han demostrado una disminución menor, relacionada con la dosis en el crecimiento global en ratas recién nacidas tratadas con ribavirina (ver sección 5.3 de la ficha técnica de Rebetol si se va a administrar IntronA en combinación con ribavirina).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidrogenofosfato de sodio anhidro
Dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato
Edetato disódico
Cloruro sódico
M-cresol
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

18 meses.

Dentro de su periodo de validez, la solución puede mantenerse, para su transporte, a temperatura igual o 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 debe desecharse.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Para las condiciones de conservación del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Se incluyen 0,5 ml de solución (correspondiente a 5 MUI) en un vial unidosis (vidrio de tipo I) con tapón (goma de halobutilo), sello de tipo “flip-off” (aluminio), cápsula (polipropileno).

IntronA se suministra como:

- Envase de 1 vial.

- Envase de 1 vial, 1 jeringa para inyección de 1 ml, 1 aguja para inyección y 1 toallita limpiadora.
- Envase de 6 viales, 6 jeringas para inyección de 1 ml, 6 agujas para inyección y 6 toallitas limpiadoras.
- Envase de 12 viales, 12 jeringas para inyección de 1 ml, 12 agujas para inyección y 12 toallitas limpiadoras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones. Asegúrese de seleccionar la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

IntronA solución inyectable o para perfusión puede inyectarse directamente tras extraer del vial con una jeringa para inyección estéril las dosis adecuadas.

En el prospecto se facilitan instrucciones detalladas sobre la administración subcutánea del producto (consultar “Cómo autoinyectarse IntronA”).

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 inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) en un frasco de vidrio o bolsa de PVC para vía intravenosa y administrar a lo largo de 20 minutos.

Con IntronA no puede perfundirse concomitantemente ningún otro medicamento.

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, antes de su administración, IntronA, solución inyectable o para perfusión, deberá examinarse visualmente en cuanto a partículas y cambio de color. La solución debe ser transparente e incolora.

El medicamento no utilizado debe desecharse tras la extracción de la dosis y de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Waarderweg 39
 2031 BN Haarlem
 Países Bajos

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

Fecha de la primera autorización: 9/marzo/2000

Fecha de la última renovación: 9/marzo/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IntronA 10 millones de UI/ml solución inyectable o para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de solución inyectable o para perfusión, contiene 10 millones de UI de interferón alfa-2b recombinante obtenido en *E. coli* mediante tecnología ADN recombinante, en 1 ml de solución.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable o para perfusión.
Solución transparente 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 del virus de la hepatitis B [ADN-VHB] y antígeno de la hepatitis B [HBeAg]), alanino aminotransferasa (ALT) elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C crónica

Antes de comenzar el tratamiento con IntronA, se deben considerar los resultados de los ensayos clínicos que comparan IntronA con interferón pegilado (ver sección 5.1).

Pacientes adultos

IntronA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean positivos para el ARN del virus de la hepatitis C (ARN-VHC) (ver sección 4.4).

La manera más adecuada de usar IntronA en esta indicación es en combinación con ribavirina.

Niños a partir de 3 años de edad y adolescentes

IntronA está indicado, en régimen de combinación con ribavirina, en el tratamiento de niños a partir de 3 años de edad y adolescentes, con hepatitis C crónica, que no hayan sido tratados previamente, sin descompensación hepática, y que sean positivos para el ARN-VHC.

Al decidir no aplazar el tratamiento hasta la edad adulta, es importante considerar que el tratamiento de combinación indujo inhibición del crecimiento, que conllevó una reducción de la altura final adulta en algunos pacientes.

La decisión de tratar deberá tomarse caso a caso (ver sección 4.4).

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 (combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona). 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 %, pirexia > 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 serosa 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

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

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones. Debe seleccionarse la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

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 administrada 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

Adultos

IntronA se administra por vía subcutánea a la dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (días alternos) a pacientes adultos, se administre como monoterapia o en combinación con ribavirina.

Niños a partir de 3 años de edad y adolescentes

IntronA 3 MUI/m² se administra por vía subcutánea 3 veces a la semana (días alternos) en combinación con cápsulas o solución oral de ribavirina administrada por vía oral diariamente dividida en dos dosis con los alimentos (mañana y noche).

(Ver la ficha técnica de las cápsulas de ribavirina para la dosis de ribavirina cápsulas y normas de modificación de dosis para el tratamiento de combinación. Para los pacientes pediátricos que pesen < 47 kg o no puedan tragar las cápsulas, ver la ficha técnica de ribavirina solución oral.)

Pacientes con recidiva (adultos)

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 (adultos)

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 (es decir, 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 con el fin de 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 sostenidas (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.

Pacientes no tratados (niños y adolescentes)

La eficacia y seguridad de IntronA en combinación con ribavirina se ha estudiado en niños y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

Duración del tratamiento en niños y adolescentes

- Genotipo 1: La duración recomendada del tratamiento es de un año. En los pacientes que no muestren una respuesta virológica a las 12 semanas es poco probable que lleguen a tener una respuesta virológica sostenida (valor de predicción negativo del 96 %). Por lo tanto, se recomienda que los niños y adolescentes que estén recibiendo la combinación de IntronA/ribavirina interrumpan el tratamiento si sus niveles de ARN-VHC en la semana 12 disminuyen $< 2 \log_{10}$ en comparación con los niveles antes del tratamiento, o si presentan niveles detectables de ARN-VHC en la semana 24 de tratamiento.
- Genotipos 2/3: La duración recomendada del tratamiento es de 24 semanas.

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 grave.

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 5 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 inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) y se administra en perfusión durante 20 minutos (ver sección 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 graves, en especial si la cifra de granulocitos desciende a $< 500/\text{mm}^3$ o los valores de alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (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.

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

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Historia de enfermedad cardíaca grave preexistente, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio reciente, alteraciones arrítmicas graves.
- Disfunción renal o hepática graves, incluida la debida a metástasis.
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC) (ver sección 4.4).
- 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.
- Combinación de IntronA con telbivudina.

Niños y adolescentes

- Existencia o historia de un proceso psiquiátrico grave, en especial depresión grave, ideación suicida o intento de suicidio.

Tratamiento de combinación con ribavirina

Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, ver también la ficha técnica de la ribavirina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Psiquiatría y Sistema Nervioso Central (SNC)

Se han observado efectos graves sobre el SNC, en particular depresión, ideación suicida e intento de suicidio en algunos pacientes durante el tratamiento con IntronA e incluso después de la interrupción del tratamiento, sobre todo durante el periodo de seguimiento de 6 meses. Entre niños y adolescentes tratados con IntronA en combinación con ribavirina, se notificaron ideación suicida o intentos de suicidio más frecuentemente que en pacientes adultos (2,4 % frente a 1 %) durante el tratamiento y durante el periodo de seguimiento de 6 meses después del tratamiento. Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo, depresión, labilidad emocional y somnolencia). Otros efectos sobre el SNC tales como comportamiento agresivo (a veces dirigido hacia otras personas en forma de ideación homicida), trastornos bipolares, manía, confusión y alteraciones del estado mental han sido observados con los interferones alfa. Se deberá controlar estrechamente a los pacientes en cuanto a signos o síntomas de trastornos psiquiátricos. Si aparecen estos síntomas el médico prescriptor debe tener en cuenta la gravedad potencial de estas reacciones adversas y se deberá considerar la necesidad de un tratamiento adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o se observa ideación suicida u homicida, se recomienda interrumpir el tratamiento con IntronA, y controlar al paciente, con tratamiento psiquiátrico adecuado.

Pacientes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves:

Si se considera necesario el tratamiento con interferón alfa-2b en pacientes adultos con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves, éste sólo se debe iniciar después de haberse garantizado un diagnóstico individualizado adecuado y el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica.

- El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves está contraindicado (ver sección 4.3).

Pacientes con uso/abuso de sustancias:

Los pacientes infectados por el VHC que presentan un trastorno coincidente con el uso de sustancias (alcohol, cannabis, etc.) tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos psiquiátricos o de que se agraven los ya existentes, cuando son tratados con interferón alfa. Si el tratamiento con interferón alfa se considera necesario en estos pacientes, la presencia de trastornos psiquiátricos concomitantes y el potencial uso de otras sustancias, deben ser cuidadosamente evaluados y adecuadamente manejados antes de iniciar el tratamiento. Si es necesario, se debe considerar un enfoque interdisciplinario, incluyendo a un profesional médico especializado en el cuidado de la salud mental o a un especialista en adicciones, para evaluar, tratar y hacer seguimiento del paciente. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados durante el tratamiento e incluso después de la interrupción del mismo. Se recomienda la intervención temprana para la reaparición o el desarrollo de trastornos psiquiátricos y el uso de sustancias.

Niños y adolescentes: Crecimiento y desarrollo (hepatitis C crónica)

Durante el curso con interferón (estándar y pegilado) y ribavirina con una duración de hasta 48 semanas en pacientes con edades comprendidas entre 3 y 17 años, fue frecuente la pérdida de peso y la inhibición del crecimiento (ver secciones 4.8 y 5.1). Los datos a largo plazo disponibles en niños tratados con el tratamiento de combinación con interferón estándar y ribavirina también indican un retraso sustancial en el crecimiento (disminución > 15 en el percentil de altura comparado con el percentil basal) en el 21 % de los niños (n=20) aunque hubiesen estado sin recibir tratamiento durante más de 5 años. Se obtuvo la altura final en la edad adulta de 14 de estos niños y demostró que 12 seguían presentando déficits de altura con percentiles >15, entre 10 a 12 años después de la finalización del tratamiento.

Evaluación del beneficio/riesgo caso a caso en niños

Se debe valorar cuidadosamente el beneficio esperado del tratamiento frente a los resultados de seguridad observados en niños y adolescentes en los ensayos clínicos (ver secciones 4.8 y 5.1).

- Es importante considerar que el tratamiento de combinación indujo inhibición del crecimiento, que conllevó una reducción de la altura final adulta en algunos pacientes.
- Este riesgo se debe valorar frente a las características de la enfermedad del niño, tales como aparición de progresión de la enfermedad (principalmente fibrosis), comorbilidades que pueden influir negativamente sobre la progresión de la enfermedad (tales como coinfección por VIH), así como factores pronósticos de respuesta (genotipo del VHC y carga viral).

Siempre que sea posible debe tratarse al niño después del crecimiento puberal, para reducir el riesgo de inhibición del crecimiento. Se carece de datos sobre los efectos a largo plazo en la maduración sexual.

Reacciones de hipersensibilidad

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 instaurar el tratamiento médico adecuado. Las erupciones pasajeras no precisan la interrupción del tratamiento.

Experiencias adversas incluyendo prolongación de los marcadores de coagulación y anomalías hepáticas

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. IntronA aumenta el riesgo de descompensación hepática y de muerte en pacientes con cirrosis. Suspender el tratamiento con IntronA en pacientes con hepatitis crónica que desarrollen prolongación de los marcadores de coagulación, lo cual puede indicar descompensación hepática. 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. En pacientes cirróticos, las enzimas hepáticas y la función hepática se deben controlar estrechamente.

Hipotensión

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

Necesidad de hidratación apropiada

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.

Pirexia

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

Pacientes con procesos médicos debilitantes

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 grave.

Patologías pulmonares

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 con resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 4.5). Todo paciente que desarrolle pirexia, 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 notificado con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón alfa, también se ha notificado en pacientes con enfermedades oncológicas tratadas con interferón alfa. La rápida suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides han mostrado conllevar la resolución de los acontecimientos adversos pulmonares.

Acontecimientos adversos oculares

Se han observado raramente después del tratamiento con interferones alfa acontecimientos adversos oculares (ver sección 4.8) tales como hemorragias retinianas, exudados algodonosos, desprendimiento seroso de la retina y obstrucción de una arteria o vena retinianas. Todos los pacientes deben someterse a una exploración oftalmológica basal. Todo paciente que, durante el tratamiento con IntronA, sufra alteraciones de la agudeza visual o de los campos visuales o que notifique cualquier otro síntoma oftalmológico, debe someterse inmediatamente a una exploración oftalmológica completa. Se recomiendan exploraciones oftalmológicas periódicas durante el tratamiento con IntronA especialmente en pacientes con trastornos que puedan estar asociados con retinopatías, tales como la diabetes mellitus o la hipertensión. Se deberá considerar la interrupción de IntronA en pacientes que desarrollen nuevas alteraciones oftalmológicas o el empeoramiento de las mismas.

Torpeza mental de grado importante, coma y encefalopatía

En algunos pacientes, sobre todo de edad avanzada y tratados con dosis más elevadas, se ha evidenciado torpeza mental de grado más importante y coma, incluyendo casos de encefalopatía. 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.

Pacientes con trastornos cardíacos preexistentes

Los pacientes adultos 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. No hay datos en niños o adolescentes con una historia de enfermedad cardíaca.

Hipertrigliceridemia

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

Pacientes con psoriasis y sarcoidosis

Debido a la notificación 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.

Rechazo de injerto renal y hepático

Datos preliminares indican que la terapia con interferón alfa puede asociarse con un aumento de la tasa de rechazo del injerto renal. También se ha notificado rechazo del injerto hepático.

Auto-anticuerpos y alteraciones autoinmunes

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos y alteraciones autoinmunes durante el tratamiento con interferones alfa. Los pacientes predispuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes pueden presentar un riesgo elevado. Los pacientes con signos o síntomas compatibles con alteraciones autoinmunes deberán ser evaluados cuidadosamente, y se deberá volver a evaluar el beneficio-riesgo de continuar la terapia con interferón (ver también sección 4.4 Hepatitis C Crónica, Monoterapia (trastornos tiroideos) y sección 4.8).

Se han notificado casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón. Este síndrome es un trastorno inflamatorio granulomatoso que afecta a los ojos, sistema auditivo, meninges y piel. En caso de sospecha de síndrome de VKH, se debe suspender el tratamiento antiviral y se debe evaluar la terapia con corticosteroides (ver sección 4.8).

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 notificados con mayor frecuencia son mucositis, diarrea, neutropenia, insuficiencia 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 sección 4.5). Cuando IntronA se utiliza con hidroxiurea, puede aumentar la frecuencia y gravedad de vasculitis cutánea.

Hepatitis C crónica

Tratamiento de combinación con ribavirina

Ver también la ficha técnica de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

En los estudios en hepatitis C crónica todos los pacientes fueron sometidos a una biopsia hepática antes de su inclusión, pero en algunos casos (esto es, pacientes con genotipos 2 y 3), el tratamiento puede ser posible sin confirmación histológica. Se deberán consultar las normas de tratamiento actuales para determinar si es necesaria una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento.

Monoterapia

De manera infrecuente, pacientes adultos tratados con IntronA para 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 (ver también Monitorización adicional del tiroides, específico para niños y adolescentes).

Seguimiento adicional del tiroides, específico para niños y adolescentes

Aproximadamente el 12 % de los niños tratados con la combinación de interferón alfa-2b y ribavirina desarrollaron un incremento de la hormona tiroestimulante (TSH). Otro 4 % presentó una disminución transitoria por debajo del límite inferior de normalidad. Antes de iniciar el tratamiento con IntronA, deben evaluarse los niveles de TSH y cualquier alteración tiroidea detectada en ese momento debe resolverse con tratamiento convencional. El tratamiento con IntronA puede iniciarse si los niveles de TSH se pueden mantener mediante medicación dentro del intervalo normal. Se ha observado disfunción tiroidea durante el tratamiento con interferón alfa-2b y ribavirina. Si se detectan alteraciones tiroideas, deberá evaluarse el status tiroideo del paciente y tratarse clínicamente de modo apropiado. Niños y adolescentes deberán ser controlados cada 3 meses por si aparecen signos de disfunción tiroidea (por ejemplo, TSH).

Coinfección por VHC/VIH

Los pacientes coinfectados con VIH y que reciban Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) pueden presentar mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica. Se deberá tener precaución al añadir IntronA y ribavirina a la TARGA (ver la ficha técnica de la ribavirina). Los pacientes tratados con IntronA y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia.

Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada que reciban TARGA pueden presentar mayor riesgo de descompensación hepática y muerte. La adición del tratamiento con interferones alfa solo o en combinación con ribavirina puede aumentar el riesgo en este subgrupo de pacientes.

Coinfección por VHC/VHB

Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B (algunos con consecuencias graves), en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B y C tratados con interferón. La frecuencia de dicha reactivación parece ser baja.

Se debe someter a todos los pacientes a pruebas de detección de hepatitis B antes de comenzar el tratamiento con interferón para la hepatitis C; por tanto, se debe controlar y manejar a los pacientes coinfectados con hepatitis B y C, de acuerdo a las guías clínicas actuales.

Trastornos dentales y periodontales

Se han notificado trastornos dentales y periodontales, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con IntronA y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de IntronA y ribavirina. Los pacientes deberán cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si éstos se producen, se deberá aconsejar a los pacientes que se enjuaguen bien la boca después.

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 hematológico 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 siguientes 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 secciones 4.6 y 5.3).

Información importante sobre alguno de los componentes de IntronA

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 1 ml, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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 con resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 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 sección 4.4).

Ver también la ficha técnica de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

Un ensayo clínico donde se investiga la combinación de telbivudina, 600 mg al día, con interferón alfa-2a pegilado, 180 microgramos una vez por semana por vía subcutánea, indica que esta combinación se asocia a un riesgo mayor de desarrollar neuropatía periférica. Se desconoce el mecanismo que hay detrás de estos acontecimientos (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.5 de la ficha técnica de telbivudina). Por otra parte, no se ha demostrado la seguridad y la eficacia de telbivudina en combinación con interferones para el tratamiento de la hepatitis B crónica. Por lo tanto, la combinación de IntronA con telbivudina está contraindicada (ver sección 4.3).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento. En mujeres tratadas con interferón leucocitario humano se ha notificado la disminución de las concentraciones séricas de estradiol y progesterona.

IntronA deberá emplearse con precaución en el hombre fértil.

Terapia de combinación con ribavirina

La ribavirina provoca graves defectos de nacimiento si se administra durante el embarazo. Deberá tenerse una especial precaución para evitar el embarazo en pacientes de sexo femenino o en parejas de pacientes masculinos que estén siendo tratados con IntronA en combinación con ribavirina. Las mujeres en edad fértil deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 4 meses siguientes a su finalización. Los pacientes masculinos o sus parejas femeninas deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 7 meses siguientes a su finalización (ver la ficha técnica de ribavirina).

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de interferón alfa-2b en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. IntronA solamente se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Terapia de combinación con ribavirina

La terapia con ribavirina está contraindicada en mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si los componentes de este medicamento se excretan en la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, se deberá interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento.

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, ver en la ficha técnica 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 notificadas con mayor frecuencia fueron pirexia, fatiga, cefalea y mialgias. La pirexia y la fatiga desaparecieron a menudo dentro de las 72 horas de la interrupción o suspensión del tratamiento.

Adultos

En ensayos clínicos llevados a cabo en población con hepatitis C, se trató 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 la frecuencia de pacientes que notificaron reacciones adversas (relacionadas con el tratamiento) a partir de ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente durante un año. La gravedad fue generalmente de leve a moderada. Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 1** se basan en la experiencia en ensayos clínicos y poscomercialización. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se

enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos o tras la comercialización de IntronA solo o en combinación con ribavirina

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones Muy frecuentes: Frecuentes: Poco frecuentes: Raras: Frecuencia no conocida:	Faringitis*, infección vírica* Bronquitis, sinusitis, herpes simplex (resistente), rinitis Infección bacteriana Neumonía [§] , sepsis Reactivación de hepatitis B en pacientes coinfectados con VHC/VHB
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Leucopenia Trombocitopenia, linfadenopatía, linfopenia Anemia aplásica Aplasia eritrocitaria pura, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica
Trastornos del sistema inmunológico[§] Muy raras: Frecuencia no conocida:	Sarcoidosis, exacerbación de la sarcoidosis Lupus eritematoso sistémico, vasculitis, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia [§]
Trastornos endocrinos Frecuentes: Muy raras:	Hipotiroidismo [§] , hipertiroidismo [§] Diabetes, empeoramiento de diabetes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Anorexia Hipocalcemia, deshidratación, hiperuricemia, sed Hiperglucemia, hipertrigliceridemia [§] , apetito aumentado
Trastornos psiquiátricos[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Raras: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Depresión, insomnio, ansiedad, labilidad emocional*, agitación, nerviosismo Confusión, trastorno del sueño, libido disminuida Ideación suicida Suicidio, intentos de suicidio, comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), psicosis incluyendo alucinaciones Ideación homicida, alteración del estado mental [§] , manía, trastornos bipolares
Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Poco frecuentes: Muy raras:	Mareo, cefalea, concentración alterada, boca seca Temblor, parestesias, hipoestesia, migraña, rubefacción, somnolencia, perversión del gusto Neuropatía periférica Hemorragia cerebrovascular, isquemia cerebrovascular, crisis, alteraciones de la conciencia, encefalopatía

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Frecuencia no conocida:	Mononeuropatías, coma [§]
Trastornos oculares Muy frecuentes: Frecuentes: Raras: Frecuencia no conocida:	Visión borrosa Conjuntivitis, visión anormal, trastorno de la glándula lagrimal, dolor ocular Hemorragias retinianas [§] , retinopatías (incluido edema macular), obstrucción de una arteria o vena retiniana [§] , neuritis óptica, papiledema, pérdida de la agudeza o del campo visual, manchas algodonosas [§] Desprendimiento seroso de la retina
Trastornos del oído y del laberinto Frecuentes: Muy raras:	Vértigo, acúfenos Pérdida de audición, trastorno auditivo
Trastornos cardiacos Frecuentes: Poco frecuentes: Raras: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Palpitación, taquicardia Pericarditis Miocardiopatía Infarto de miocardio, isquemia cardíaca Insuficiencia cardíaca congestiva, derrame pericárdico, arritmia
Trastornos vasculares Frecuentes: Muy raras:	Hipertensión Isquemia periférica, hipotensión [§]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Disnea*, tos* Epistaxis, trastorno respiratorio, congestión nasal, rinitis, tos no productiva Infiltrados pulmonares [§] , neumonitis [§] Fibrosis pulmonar, hipertensión arterial pulmonar [#]
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Náuseas/vómitos, dolor abdominal, diarrea, estomatitis, dispepsia Estomatitis ulcerosa, dolor en el cuadrante superior derecho, glositis, gingivitis, estreñimiento, deposiciones blandas Pancreatitis, colitis isquémica, colitis ulcerosa, hemorragia gingival Trastorno periodontal NEOM, trastorno dental NEOM [§] , pigmentación lingual
Trastornos hepatobiliares Frecuentes: Muy raras:	Hepatomegalia Hepatotoxicidad, (incluyendo muerte)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Alopecia, prurito*, piel seca*, erupción*, sudoración aumentada Psoriasis (nueva aparición o agravada) [§] , erupción maculopapular, erupción eritematosa, eczema, eritema, trastorno de la piel Síndrome de Stevens Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Mialgia, artralgia, dolor musculoesquelético Artritis Rabdomiolisis, miositis, calambres en las piernas, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios Frecuentes: Muy raras:	Micciones frecuentes Fallo renal, insuficiencia renal, síndrome nefrótico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Frecuentes:	Amenorrea, dolor de mama, dismenorrea, menorragia, trastorno menstrual, trastorno vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Inflamación en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección*, fatiga, escalofríos, pirexia [§] , síntomas tipo gripal [§] , astenia, irritabilidad, dolor de pecho, malestar general Dolor en la zona de inyección Necrosis en la zona de inyección, edema de cara
Exploraciones complementarias Muy frecuentes:	Disminución de peso

*Estas reacciones solamente fueron frecuentes con IntronA en monoterapia

[§]Ver sección 4.4

[#]Ficha técnica de los productos que contienen interferón, ver debajo de Hipertensión arterial pulmonar.

Estas reacciones adversas también se han notificado con IntronA en monoterapia.

Las reacciones adversas observadas en hepatitis C son las mismas que aquellas notificadas 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, pirexia, 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 cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver sección 4.4).

En raras ocasiones, se ha notificado el desarrollo de una miocardiopatía, que puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento con interferón alfa, en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con medicamentos que contienen interferón alfa, especialmente en pacientes con factores de riesgo para HAP (como hipertensión portal, infección por el VIH o cirrosis). Los episodios se notificaron en distintos momentos, incluso varios meses después de comenzar el tratamiento con interferón alfa.

Se han notificado una amplia variedad de alteraciones autoinmunes y alteraciones mediadas por el sistema inmunitario con interferones alfa tales como trastornos tiroideos, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, vasculitis, neuropatías tales como mononeuropatías (ver también sección 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 notificado casos de pancitopenia moderada normalmente reversible. 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 ADNp vírica.

Niños y adolescentes

Hepatitis C crónica - Tratamiento de combinación con ribavirina

En ensayos clínicos con 118 niños y adolescentes (de 3 a 16 años de edad), el 6 % interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas. En general, el perfil de reacciones adversas en la escasa población de niños y adolescentes estudiada fue similar al observado en adultos, aunque específicamente en pediatría puede darse la inhibición del crecimiento, ya que se observó durante el tratamiento una disminución del percentil de altura (media de la disminución del percentil de 9 percentiles) y del percentil de peso (media de la disminución del percentil de 13 percentiles). En los 5 años del periodo de seguimiento después del tratamiento, los niños tuvieron una altura media del percentil 44, que era inferior a la mediana de la población normal y menor a su altura basal media (percentil 48). Veinte (21 %) de 97 niños presentaron una disminución del percentil de altura > de 15 percentiles, de los cuales 10 de los 20 niños presentaron una disminución del percentil de altura > de 30 percentiles desde el inicio del tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo (hasta 5 años). Se obtuvo la altura final en la edad adulta de 14 de estos niños y demostró que 12 seguían presentando déficits de altura con percentiles >15, entre 10 a 12 años después de la finalización del tratamiento. Durante el tratamiento de combinación con IntronA y ribavirina hasta 48 semanas, se observó inhibición del crecimiento, que conllevó una reducción de la altura final adulta en algunos pacientes. En concreto, la disminución en la media del percentil de altura desde la visita inicial hasta el final del seguimiento a largo plazo fue más destacada en niños en edad prepuberal (ver sección 4.4).

Además, durante el tratamiento y durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento, se notificaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, ideación o intentos de suicidio (2,4 % frente a 1 %). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes también experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo depresión, labilidad emocional y somnolencia) (ver sección 4.4). Además, se presentaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, trastornos en el punto de inyección, pirexia, anorexia, vómitos, y labilidad emocional en niños y adolescentes. Se necesitaron modificaciones de la dosis en el 30 % de los pacientes, en la mayoría de los casos debido a anemia y neutropenia.

Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 2** se basan en la experiencia en dos ensayos clínicos multicéntricos en niños y adolescentes. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas muy frecuente y frecuentemente en ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con IntronA en combinación con ribavirina

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones Muy frecuentes: Frecuentes:	Infección vírica, faringitis Infección fúngica, infección bacteriana, infección pulmonar, otitis media, absceso dental, herpes simplex, infección del tracto urinario, vaginitis, gastroenteritis

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) Frecuentes:	Neoplasia (inespecífica)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Frecuentes:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfadenopatía
Trastornos endocrinos Muy frecuentes: Frecuentes:	Hipotiroidismo [§] Hipertiroidismo [§] , virilización
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes:	Anorexia Hipertrigliceridemia [§] , hiperuricemia, apetito aumentado
Trastornos psiquiátricos[§] Muy frecuentes: Frecuentes:	Depresión, labilidad emocional, insomnio Ideación suicida, reacción agresiva, confusión, trastorno del comportamiento, agitación, sonambulismo, ansiedad, nerviosismo, trastorno del sueño, ensoñación anormal, apatía
Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes:	Cefalea, mareo Hiperkinesia, temblor, disfonía, parestesia, hipoestesia, hiperestesia, concentración alterada, somnolencia
Trastornos oculares Frecuentes:	Conjuntivitis, dolor ocular, visión anormal, trastorno de la glándula lagrimal
Trastornos vasculares Frecuentes:	Rubefacción, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes:	Disnea, taquipnea, epistaxis, tos, congestión nasal, irritación nasal, rinorrea, estornudos
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes:	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal Ulceración de la boca, estomatitis ulcerosa, estomatitis, dolor en el cuadrante superior derecho, dispepsia, glositis, reflujo gastroesofágico, trastorno rectal, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, deposiciones blandas, dolor dental, trastorno dental
Trastornos hepatobiliares Frecuentes:	Función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes: Frecuentes:	Alopecia, erupción Reacción de fotosensibilidad, erupción maculopapular, eczema, acné, trastorno de la piel, trastorno de las uñas, cambio de color de la piel, prurito, piel seca, eritema, cardenal, sudoración aumentada
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Trastornos renales y urinarios Frecuentes:	Enuresis, trastorno de la micción, incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Frecuentes:	<u>Femenino</u> : amenorrea, menorragia, trastorno menstrual, trastorno vaginal <u>Masculino</u> : dolor testicular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: Frecuentes:	Inflamación en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección, fatiga, escalofríos, pirexia [§] , síntomas de tipo gripal [§] , malestar general, irritabilidad Dolor de pecho, astenia, edema, dolor en la zona de inyección
Exploraciones complementarias Muy frecuentes:	Disminución del índice de crecimiento (disminución de la altura y/o peso por edad) [§]
Lesiones traumáticas e intoxicaciones Frecuentes:	Laceración cutánea

[§]Ver sección 4.4

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han notificado 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: 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 3 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 en pacientes adultos

En pacientes adultos que recibieron interferón en combinación con ribavirina, se alcanzó una tasa de respuesta sostenida del 47 %. Se ha demostrado una eficacia superior con la combinación de interferón pegilado y ribavirina (se alcanzó una tasa de respuesta sostenida del 61 % en un estudio que se realizó en pacientes no tratados previamente, con una dosis de ribavirina > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

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 sostenida, 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 3 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 sostenida. Las tasas de respuesta virológica sostenida 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 3**.

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 3**).

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 $\geq 80\%$ de su tratamiento presentaron una mayor respuesta sostenida a los 6 meses después de 1 año de tratamiento, con respecto a aquellos que recibieron $< 80\%$ del tratamiento (56 % frente a 32 % en el ensayo C/198-580).

Tabla 3 Tasas de respuesta virológica sostenida con IntronA + ribavirina (un año de tratamiento) por genotipo y carga viral

Genotipo del VHC	I N=503 C95-132/195-143	I/R N=505 C95-132/195-143	I/R N=505 C/198-580
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 3 veces a la semana)			
I/R IntronA (3 MUI 3 veces a la semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día)			

Pacientes coinfectados con VHC/VIH

Se han llevado a cabo dos ensayos en pacientes coinfectados con VIH y VHC. En general, en ambos ensayos, los pacientes que recibieron IntronA más ribavirina, tuvieron menos probabilidades de responder que los pacientes que recibieron interferón alfa-2b pegilado con ribavirina. La respuesta al tratamiento en ambos ensayos se expone en la **Tabla 4**. El Ensayo 1 (RIBAVIC; P01017) fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico que incluyó 412 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (1,5 microgramos(μ g)/kg/semana) más ribavirina (800 mg/día) o IntronA (3 MUI tres veces por semana (TVS)) más ribavirina (800 mg/día) durante 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses. El Ensayo 2 (P02080) fue un ensayo aleatorizado, en un solo centro que incluyó 95 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que

estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 µg/semana según su peso) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso) o IntronA (3 MUI TVS) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso). La duración de la terapia fue de 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses excepto para los pacientes infectados con los genotipos 2 ó 3 y con una carga viral < 800.000 UI/ml (Amplicor) que fueron tratados durante 24 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses.

Tabla 4 Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo tras IntronA en combinación con ribavirina frente a interferón alfa-2b pegilado en combinación con ribavirina en pacientes coinfectados con VHC/VIH

	Ensayo 1 ¹			Ensayo 2 ²		
	interferón alfa-2b pegilado (1,5 µg/kg/semana) + ribavirina (800 mg)	IntronA (3 MUI TVS) + ribavirina (800 mg)	valor de p ^a	interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 ^c µg/semana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	IntronA (3 MUI TVS) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	valor de p ^b
Todos	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipo 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = millones de unidades internacionales; TVS = tres veces por semana.
a: valor de p basado en el test "Cochran-Mantel Haenszel Chi cuadrado".
b: valor de p basado en el test "chi-cuadrado".
c: pacientes < 75 kg que recibieron 100 µg/semana de interferón alfa-2b pegilado y pacientes ≥ 75 kg que recibieron 150 µg/semana de interferón alfa-2b pegilado.
d: la dosis de ribavirina fue de 800 mg para pacientes < 60 kg, 1.000 mg para pacientes 60-75 kg, y 1.200 mg para pacientes > 75 kg.

¹Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.
²Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

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.

Datos de eficacia a largo plazo

En un estudio amplio, se reclutaron al finalizar el tratamiento 1.071 pacientes procedentes de un ensayo previo con interferón alfa-2b no pegilado o interferón alfa-2b no pegilado/ribavirina, para evaluar la duración de la respuesta virológica sostenida y valorar el impacto de la negatividad viral persistente sobre los resultados clínicos. De 462 pacientes que completaron un seguimiento a largo plazo de al menos 5 años de duración, sólo 12 pacientes con respuesta sostenida, de un total de 492 sufrieron una recaída durante este estudio.

La estimación del método de Kaplan-Meier para la respuesta sostenida persistente durante 5 años para todos los pacientes es del 97 % con Intervalo de Confianza del 95 % de [95 %, 99 %].

La respuesta virológica sostenida después del tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón alfa-2b no pegilado (con o sin ribavirina) da lugar a un aclaramiento a largo plazo del virus que conduce a la resolución de la infección hepática y a la 'curación' clínica del paciente con hepatitis C crónica. No

obstante, esto no descarta la aparición de acontecimientos hepáticos en pacientes con cirrosis (incluido hepatocarcinoma).

Hepatitis C crónica en niños y adolescentes

Se han llevado a cabo tres ensayos clínicos en niños y adolescentes; dos con interferón estándar y ribavirina, y uno con interferón pegilado y ribavirina. Los pacientes que recibieron IntronA más ribavirina tuvieron menor probabilidad de responder que aquellos que recibieron interferón alfa-2b pegilado y ribavirina.

Se incluyeron en dos ensayos multicéntricos niños y adolescentes de 3 a 16 años de edad con hepatitis C crónica compensada y ARN-VHC detectable (analizado por un laboratorio central a través de RT-PCR) y recibieron IntronA 3 MUI/m² 3 veces por semana además de ribavirina 15 mg/kg por día durante 1 año seguido de 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Se incluyeron un total de 118 pacientes: 57 % hombres, 80 % caucásicos, y 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 años de edad. La población incluida estaba constituida principalmente por niños con hepatitis C de leve a moderada. En los dos ensayos multicéntricos las tasas de respuesta virológica sostenida en niños y adolescentes fueron similares a la de los adultos. Debido a la falta de datos en estos dos ensayos multicéntricos en niños con progresión grave de la enfermedad, y la posibilidad de reacciones adversas, es necesario evaluar minuciosamente el riesgo/beneficio de la combinación de ribavirina e interferón alfa-2b en esta población (ver secciones 4.1, 4.4 y 4.8).

Los resultados del estudio se resumen en la **Tabla 5**.

Tabla 5 Respuesta virológica sostenida en niños y adolescentes no tratados previamente

	IntronA 3 MUI/m² 3 veces por semana + ribavirina 15 mg/kg/día
Respuesta global ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*
*Número (%) de pacientes	
^a Definida por ARN VHC por debajo de los límites de detección utilizando una técnica RT-PCR tanto al final del tratamiento como en el periodo de seguimiento	

Datos de eficacia a largo plazo

En un ensayo observacional de seguimiento a largo plazo de cinco años se reclutaron 97 pacientes pediátricos con hepatitis C crónica tras su tratamiento en los ensayos multicéntricos con interferón estándar. El setenta por ciento (68/97) de todos los pacientes reclutados completaron este ensayo, de los cuales el 75 % (42/56) presentaron respuesta sostenida. El objetivo del ensayo fue la evaluación anual de la duración de la respuesta virológica sostenida (RVS) y evaluar el impacto de la negatividad viral continuada sobre los resultados clínicos en pacientes que presentaban respuesta sostenida 24 semanas después del tratamiento con interferón alfa-2b y ribavirina durante 48 semanas. Todos los pacientes pediátricos excepto uno mantuvieron respuesta virológica sostenida durante el seguimiento a largo plazo después de terminar el tratamiento con interferón alfa-2b más ribavirina. La estimación de Kaplan-Meier para la respuesta sostenida continuada durante 5 años es del 98 % [IC 95 %: 95 %, 100 %] para pacientes pediátricos tratados con interferón alfa-2b y ribavirina. Además, el 98 % (51/52) con niveles normales de ALT en la semana 24 de seguimiento mantuvieron niveles normales de ALT en su última visita.

La RVS después del tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón alfa-2b no pegilado y ribavirina produce un aclaramiento del virus a largo plazo que proporciona resolución de la infección hepática y 'curación' clínica de la hepatitis crónica por el virus C. Sin embargo, esto no descarta la aparición de reacciones hepáticas en pacientes con cirrosis (incluido hepatocarcinoma).

Resultados del ensayo clínico llevado a cabo con interferón alfa-2b pegilado y ribavirina

En un ensayo multicéntrico, niños y adolescentes de 3 a 17 años de edad con hepatitis C crónica compensada y ARN-VHC detectable fueron tratados con 60 µg/m² de peginterferón alfa-2b más 15 mg/kg por día de ribavirina una vez a la semana durante 24 ó 48 semanas, basándose en el genotipo VHC y en la carga viral basal. Todos los pacientes tuvieron un seguimiento de 24 semanas tras el tratamiento. Un total de 107 pacientes recibieron tratamiento, de los cuales el 52 % fueron mujeres, 89 % Caucasianos, 67 % VHC-Genotipo 1 y 63% < 12 años de edad. La población incluida consistió principalmente en niños con hepatitis C de leve a moderada. Debido a la falta de datos en niños con una progresión severa de la enfermedad y la posibilidad de reacciones adversas, es necesario evaluar minuciosamente el balance riesgo/beneficio de la combinación de peginterferón alfa-2b con ribavirina en esta población (ver sección 4.4 de las fichas técnicas de peginterferón alfa-2b y de ribavirina). Los resultados del estudio se resumen en la **Tabla 6**.

Tabla 6 Tasa de respuesta virológica sostenida (n^{a,b} (%)) en niños y adolescentes no tratados previamente por genotipo y duración del tratamiento – Todos los pacientes
n = 107

	24 semanas	48 semanas
Todos los genotipos	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotipo 1	-	38/72 (53 %)
Genotipo 2	14/15 (93 %)	-
Genotipo 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotipo 4	-	4/5 (80 %)

a: La respuesta al tratamiento fue definida como ARN-VHC no detectable tras las 24 semanas del tratamiento, límite de detección inferior = 125 UI/ml.
b: n = número de respondedores/número de sujetos que tenían genotipo y una duración del tratamiento asignada.
c: Pacientes de genotipo 3 con baja carga viral (< 600.000 UI/ml) recibieron el tratamiento 24 semanas mientras aquellos de genotipo 3 y alta carga viral (≥ 600.000 UI/ml) recibieron el tratamiento 48 semanas.

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.

Niños y adolescentes

Se resumen en la **Tabla 7** las propiedades farmacocinéticas a dosis múltiple para IntronA inyectable y ribavirina cápsulas en niños y adolescentes entre 5 y 16 años de edad con hepatitis C crónica. Las farmacocinéticas de IntronA y ribavirina (dosis normalizadas) son similares en adultos y niños o adolescentes.

Tabla 7 Parámetros farmacocinéticos a dosis múltiple medios (% CV) para IntronA y ribavirina cápsulas cuando se administran a niños o adolescentes con hepatitis C crónica

Parámetros	Ribavirina 15 mg/kg/día divididos en 2 tomas (n = 17)	IntronA 3 MUI/m ² 3 veces por semana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Aclaramiento aparente l/h/kg	0,27 (27)	No realizado

*AUC₁₂ (ng.h/ml) para Ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.h/ml) para IntronA

Transferencia a través de líquido seminal

Se ha estudiado la transferencia seminal de la ribavirina. La concentración de ribavirina en líquido seminal es aproximadamente dos veces mayor en comparación con la concentración en suero. Sin embargo, se ha estimado la exposición sistémica de ribavirina en la pareja femenina después de la relación sexual con un paciente tratado y sigue siendo extremadamente limitada en comparación con la concentración plasmática terapéutica de ribavirina.

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 sección 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.

IntronA más ribavirina

No se han realizado estudios en animales jóvenes para examinar los efectos del tratamiento con interferón alfa-2b sobre el crecimiento, desarrollo, maduración sexual y comportamiento. Los resultados preclínicos de toxicidad juvenil han demostrado una disminución menor, relacionada con la dosis en el crecimiento global en ratas recién nacidas tratadas con ribavirina (ver sección 5.3 de la ficha técnica de Rebetol si se va a administrar IntronA en combinación con ribavirina).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidrogenofosfato de disodio anhidro
Dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato
Edetato disódico
Cloruro sódico
M-cresol
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

18 meses.

Dentro de su periodo de validez, la solución puede mantenerse, para su transporte, a temperatura igual o 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 debe desecharse.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Para las condiciones de conservación del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Se incluye 1 ml de solución (correspondiente a 10 MUI) en un vial unidosis (vidrio de tipo I) con tapón (goma de halobutilo), sello de tipo “flip-off” (aluminio), cápsula (polipropileno).

IntronA se suministra como:

- Envase de 1 vial.
- Envase de 1 vial, 1 jeringa para inyección de 2 ml, 1 aguja para inyección y 1 toallita limpiadora.
- Envase de 6 viales, 6 jeringas para inyección de 2 ml, 6 agujas para inyección y 6 toallitas limpiadoras.
- Envase de 12 viales, 12 jeringas para inyección de 2 ml, 12 agujas para inyección y 12 toallitas limpiadoras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones. Asegúrese de seleccionar la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

IntronA solución inyectable o para perfusión puede inyectarse directamente tras extraer del vial con una jeringa para inyección estéril las dosis adecuadas.

En el prospecto se facilitan instrucciones detalladas sobre la administración subcutánea del producto (consultar "Cómo autoinyectarse IntronA").

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 inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) en un frasco de vidrio o bolsa de PVC para vía intravenosa y administrar a lo largo de 20 minutos.

Con IntronA no puede perfundirse concomitantemente ningún otro medicamento.

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, antes de su administración, IntronA, solución inyectable o para perfusión, deberá examinarse visualmente en cuanto a partículas y cambio de color. La solución debe ser transparente e incolora.

El medicamento no utilizado debe desecharse tras la extracción de la dosis y de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

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

Fecha de la primera autorización: 9/marzo/2000
Fecha de la última renovación: 9/marzo/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IntronA 18 millones de UI/3 ml solución inyectable o para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de solución inyectable o para perfusión contiene 18 millones de UI de interferón alfa-2b recombinante obtenido en *E. coli* mediante tecnología ADN recombinante, en 3 ml de solución.

Un ml de solución contiene 6 millones de UI de interferón alfa-2b.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable o para perfusión.
Solución transparente 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 del virus de la hepatitis B [ADN-VHB] y antígeno de la hepatitis B [HBeAg]), alanino aminotransferasa (ALT) elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C crónica

Antes de comenzar el tratamiento con IntronA, se deben considerar los resultados de los ensayos clínicos que comparan IntronA con interferón pegilado (ver sección 5.1).

Pacientes adultos

IntronA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean positivos para el ARN del virus de la hepatitis C (ARN-VHC) (ver sección 4.4).

La manera más adecuada de usar IntronA en esta indicación es en combinación con ribavirina.

Niños a partir de 3 años de edad y adolescentes

IntronA está indicado, en régimen de combinación con ribavirina, en el tratamiento de niños a partir de 3 años de edad y adolescentes, con hepatitis C crónica, que no hayan sido tratados previamente, sin descompensación hepática, y que sean positivos para el ARN-VHC.

Al decidir no aplazar el tratamiento hasta la edad adulta, es importante considerar que el tratamiento de combinación indujo inhibición del crecimiento, que conllevó una reducción de la altura final adulta en algunos pacientes.

La decisión de tratar deberá tomarse caso a caso (ver sección 4.4).

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 (combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona). 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 %, pirexia > 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 serosa 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

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

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones. Debe seleccionarse la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

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 administrada 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

Adultos

IntronA se administra por vía subcutánea a la dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (días alternos) a pacientes adultos, se administre como monoterapia o en combinación con ribavirina.

Niños a partir de 3 años de edad y adolescentes

IntronA 3 MUI/m² se administra por vía subcutánea 3 veces a la semana (días alternos) en combinación con cápsulas o solución oral de ribavirina administrada por vía oral diariamente dividida en dos dosis con los alimentos (mañana y noche).

(Ver la ficha técnica de las cápsulas de ribavirina para la dosis de ribavirina cápsulas y normas de modificación de dosis para el tratamiento de combinación. Para los pacientes pediátricos que pesen < 47 kg o no puedan tragar las cápsulas, ver la ficha técnica de ribavirina solución oral.)

Pacientes con recidiva (adultos)

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 (adultos)

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 (es decir, 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 con el fin de 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 sostenidas (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.

Pacientes no tratados (niños y adolescentes)

La eficacia y seguridad de IntronA en combinación con ribavirina se ha estudiado en niños y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

Duración del tratamiento en niños y adolescentes

- Genotipo 1: La duración recomendada del tratamiento es de un año. En los pacientes que no muestren una respuesta virológica a las 12 semanas es poco probable que lleguen a tener una respuesta virológica sostenida (valor de predicción negativo del 96 %). Por lo tanto, se recomienda que los niños y adolescentes que estén recibiendo la combinación de IntronA/ribavirina interrumpan el tratamiento si sus niveles de ARN-VHC en la semana 12 disminuyen $< 2 \log_{10}$ en comparación con los niveles antes del tratamiento, o si presentan niveles detectables de ARN-VHC en la semana 24 de tratamiento.
- Genotipos 2/3: La duración recomendada del tratamiento es de 24 semanas.

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 grave.

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 5 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 inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) y se administra en perfusión durante 20 minutos (ver sección 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 graves, en especial si la cifra de granulocitos desciende a $< 500/\text{mm}^3$ o los valores de alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (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.

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

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Historia de enfermedad cardíaca grave preexistente, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio reciente, alteraciones arrítmicas graves.
- Disfunción renal o hepática graves, incluida la debida a metástasis.
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC) (ver sección 4.4).
- 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.
- Combinación de IntronA con telbivudina.

Niños y adolescentes

- Existencia o historia de un proceso psiquiátrico grave, en especial depresión grave, ideación suicida o intento de suicidio.

Tratamiento de combinación con ribavirina

Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, ver también la ficha técnica de la ribavirina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Psiquiatría y Sistema Nervioso Central (SNC)

Se han observado efectos graves sobre el SNC, en particular depresión, ideación suicida e intento de suicidio en algunos pacientes durante el tratamiento con IntronA e incluso después de la interrupción del tratamiento, sobre todo durante el periodo de seguimiento de 6 meses. Entre niños y adolescentes tratados con IntronA en combinación con ribavirina, se notificaron ideación suicida o intentos de suicidio más frecuentemente que en pacientes adultos (2,4 % frente a 1 %) durante el tratamiento y durante el periodo de seguimiento de 6 meses después del tratamiento. Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo, depresión, labilidad emocional y somnolencia). Otros efectos sobre el SNC tales como comportamiento agresivo (a veces dirigido hacia otras personas en forma de ideación homicida), trastornos bipolares, manía, confusión y alteraciones del estado mental han sido observados con los interferones alfa. Se deberá controlar estrechamente a los pacientes en cuanto a signos o síntomas de trastornos psiquiátricos. Si aparecen estos síntomas el médico prescriptor debe tener en cuenta la gravedad potencial de estas reacciones adversas y se deberá considerar la necesidad de un tratamiento adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o se observa ideación suicida u homicida, se recomienda interrumpir el tratamiento con IntronA, y controlar al paciente, con tratamiento psiquiátrico adecuado.

Pacientes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves:

Si se considera necesario el tratamiento con interferón alfa-2b en pacientes adultos con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves, éste sólo se debe iniciar después de haberse garantizado un diagnóstico individualizado adecuado y el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica.

- El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves está contraindicado (ver sección 4.3).

Pacientes con uso/abuso de sustancias:

Los pacientes infectados por el VHC que presentan un trastorno coincidente con el uso de sustancias (alcohol, cannabis, etc.) tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos psiquiátricos o de que se agraven los ya existentes, cuando son tratados con interferón alfa. Si el tratamiento con interferón alfa se considera necesario en estos pacientes, la presencia de trastornos psiquiátricos concomitantes y el potencial uso de otras sustancias, deben ser cuidadosamente evaluados y adecuadamente manejados antes de iniciar el tratamiento. Si es necesario, se debe considerar un enfoque interdisciplinario, incluyendo a un profesional médico especializado en el cuidado de la salud mental o a un especialista en adicciones, para evaluar, tratar y hacer seguimiento del paciente. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados durante el tratamiento e incluso después de la interrupción del mismo. Se recomienda la intervención temprana para la reaparición o el desarrollo de trastornos psiquiátricos y el uso de sustancias.

Niños y adolescentes: Crecimiento y desarrollo (hepatitis C crónica)

Durante el curso con interferón (estándar y pegilado) y ribavirina con una duración de hasta 48 semanas en pacientes con edades comprendidas entre 3 y 17 años, fue frecuente la pérdida de peso y la inhibición del crecimiento (ver secciones 4.8 y 5.1). Los datos a largo plazo disponibles en niños tratados con el tratamiento de combinación con interferón estándar y ribavirina también indican un retraso sustancial en el crecimiento (disminución > 15 en el percentil de altura comparado con el percentil basal) en el 21 % de los niños (n=20) aunque hubiesen estado sin recibir tratamiento durante más de 5 años. Se obtuvo la altura final en la edad adulta de 14 de estos niños y demostró que 12 seguían presentando déficits de altura con percentiles >15, entre 10 a 12 años después de la finalización del tratamiento.

Evaluación del beneficio/riesgo caso a caso en niños

Se debe valorar cuidadosamente el beneficio esperado del tratamiento frente a los resultados de seguridad observados en niños y adolescentes en los ensayos clínicos (ver secciones 4.8 y 5.1).

- Es importante considerar que el tratamiento de combinación indujo inhibición del crecimiento, que conllevó una reducción de la altura final adulta en algunos pacientes.
- Este riesgo se debe valorar frente a las características de la enfermedad del niño, tales como aparición de progresión de la enfermedad (principalmente fibrosis), comorbilidades que pueden influir negativamente sobre la progresión de la enfermedad (tales como coinfección por VIH), así como factores pronósticos de respuesta (genotipo del VHC y carga viral).

Siempre que sea posible debe tratarse al niño después del crecimiento puberal, para reducir el riesgo de inhibición del crecimiento. Se carece de datos sobre los efectos a largo plazo en la maduración sexual.

Reacciones de hipersensibilidad

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 instaurar el tratamiento médico adecuado. Las erupciones pasajeras no precisan la interrupción del tratamiento.

Experiencias adversas incluyendo prolongación de los marcadores de coagulación y anomalías hepáticas

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

En pacientes cirróticos, las enzimas hepáticas y la función hepática se deben controlar estrechamente.

Hipotensión

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

Necesidad de hidratación apropiada

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.

Pirexia

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

Pacientes con procesos médicos debilitantes

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 grave.

Patologías pulmonares

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 con resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 4.5). Todo paciente que desarrolle pirexia, 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 notificado con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón alfa, también se ha notificado en pacientes con enfermedades oncológicas tratadas con interferón alfa. La rápida suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides han mostrado conllevar la resolución de los acontecimientos adversos pulmonares.

Acontecimientos adversos oculares

Se han observado raramente después del tratamiento con interferones alfa acontecimientos adversos oculares (ver sección 4.8) tales como hemorragias retinianas, exudados algodonosos, desprendimiento seroso de la retina y obstrucción de una arteria o vena retinianas. Todos los pacientes deben someterse a una exploración oftalmológica basal. Todo paciente que, durante el tratamiento con IntronA, sufra alteraciones de la agudeza visual o de los campos visuales o que notifique cualquier otro síntoma oftalmológico, debe someterse inmediatamente a una exploración oftalmológica completa. Se recomiendan exploraciones oftalmológicas periódicas durante el tratamiento con IntronA especialmente en pacientes con trastornos que puedan estar asociados con retinopatías, tales como la diabetes mellitus o la hipertensión. Se deberá considerar la interrupción de IntronA en pacientes que desarrollen nuevas alteraciones oftalmológicas o el empeoramiento de las mismas.

Torpeza mental de grado importante, coma y encefalopatía

En algunos pacientes, sobre todo de edad avanzada y tratados con dosis más elevadas, se ha evidenciado torpeza mental de grado más importante y coma, incluyendo casos de encefalopatía. 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.

Pacientes con trastornos cardíacos preexistentes

Los pacientes adultos 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. No hay datos en niños o adolescentes con una historia de enfermedad cardíaca.

Hipertrigliceridemia

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

Pacientes con psoriasis y sarcoidosis

Debido a la notificación 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.

Rechazo de injerto renal y hepático

Datos preliminares indican que la terapia con interferón alfa puede asociarse con un aumento de la tasa de rechazo del injerto renal. También se ha notificado rechazo del injerto hepático.

Auto-anticuerpos y alteraciones autoinmunes

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos y alteraciones autoinmunes durante el tratamiento con interferones alfa. Los pacientes predispuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes pueden presentar un riesgo elevado. Los pacientes con signos o síntomas compatibles con alteraciones autoinmunes deberán ser evaluados cuidadosamente, y se deberá volver a evaluar el beneficio-riesgo de continuar la terapia con interferón (ver también sección 4.4 Hepatitis C Crónica, Monoterapia (trastornos tiroideos) y sección 4.8).

Se han notificado casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón. Este síndrome es un trastorno inflamatorio granulomatoso que afecta a los ojos, sistema auditivo, meninges y piel. En caso de sospecha de síndrome de VKH, se debe suspender el tratamiento antiviral y se debe evaluar la terapia con corticosteroides (ver sección 4.8).

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 notificados con mayor frecuencia son mucositis, diarrea, neutropenia, insuficiencia 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 sección 4.5). Cuando IntronA se utiliza con hidroxiurea, puede aumentar la frecuencia y gravedad de vasculitis cutánea.

Hepatitis C crónica

Tratamiento de combinación con ribavirina

Ver también la ficha técnica de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

En los estudios en hepatitis C crónica todos los pacientes fueron sometidos a una biopsia hepática antes de su inclusión, pero en algunos casos (esto es, pacientes con genotipos 2 y 3), el tratamiento puede ser posible sin confirmación histológica. Se deberán consultar las normas de tratamiento actuales para determinar si es necesaria una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento.

Monoterapia

De manera infrecuente, pacientes adultos tratados con IntronA para 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 (ver también Monitorización adicional del tiroides, específico para niños y adolescentes).

Seguimiento adicional del tiroides, específico para niños y adolescentes

Aproximadamente el 12 % de los niños tratados con la combinación de interferón alfa-2b y ribavirina desarrollaron un incremento de la hormona tiroestimulante (TSH). Otro 4 % presentó una disminución transitoria por debajo del límite inferior de normalidad. Antes de iniciar el tratamiento con IntronA, deben evaluarse los niveles de TSH y cualquier alteración tiroidea detectada en ese momento debe resolverse con tratamiento convencional. El tratamiento con IntronA puede iniciarse si los niveles de TSH se pueden mantener mediante medicación dentro del intervalo normal. Se ha observado disfunción tiroidea durante el tratamiento con interferón alfa-2b y ribavirina. Si se detectan alteraciones tiroideas, deberá evaluarse el status tiroideo del paciente y tratarse clínicamente de modo apropiado. Niños y adolescentes deberán ser controlados cada 3 meses por si aparecen signos de disfunción tiroidea (por ejemplo, TSH).

Coinfección por VHC/VIH

Los pacientes coinfectados con VIH y que reciban Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) pueden presentar mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica. Se deberá tener precaución al añadir IntronA y ribavirina a la TARGA (ver la ficha técnica de la ribavirina). Los pacientes tratados con IntronA y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia.

Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada que reciban TARGA pueden presentar mayor riesgo de descompensación hepática y muerte. La adición del tratamiento con interferones alfa solo o en combinación con ribavirina puede aumentar el riesgo en este subgrupo de pacientes.

Coinfección por VHC/VHB

Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B (algunos con consecuencias graves), en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B y C tratados con interferón. La frecuencia de dicha reactivación parece ser baja.

Se debe someter a todos los pacientes a pruebas de detección de hepatitis B antes de comenzar el tratamiento con interferón para la hepatitis C; por tanto, se debe controlar y manejar a los pacientes coinfectados con hepatitis B y C, de acuerdo a las guías clínicas actuales.

Trastornos dentales y periodontales

Se han notificado trastornos dentales y periodontales, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con IntronA y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de IntronA y ribavirina. Los pacientes deberán cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si éstos se producen, se deberá aconsejar a los pacientes que se enjuaguen bien la boca después.

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 hematológico 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 siguientes 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 secciones 4.6 y 5.3).

Información importante sobre alguno de los componentes de IntronA

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 3 ml, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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 con resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 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 sección 4.4).

Ver también la ficha técnica de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

Un ensayo clínico donde se investiga la combinación de telbivudina, 600 mg al día, con interferón alfa-2a pegilado, 180 microgramos una vez por semana por vía subcutánea, indica que esta combinación se asocia a un riesgo mayor de desarrollar neuropatía periférica. Se desconoce el mecanismo que hay detrás de estos acontecimientos (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.5 de la ficha técnica de telbivudina). Por otra parte, no se ha demostrado la seguridad y la eficacia de telbivudina en combinación con interferones para el tratamiento de la hepatitis B crónica. Por lo tanto, la combinación de IntronA con telbivudina está contraindicada (ver sección 4.3).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento. En mujeres tratadas con interferón leucocitario humano se ha notificado la disminución de las concentraciones séricas de estradiol y progesterona.

IntronA deberá emplearse con precaución en el hombre fértil.

Terapia de combinación con ribavirina

La ribavirina provoca graves defectos de nacimiento si se administra durante el embarazo. Deberá tenerse una especial precaución para evitar el embarazo en pacientes de sexo femenino o en parejas de pacientes masculinos que estén siendo tratados con IntronA en combinación con ribavirina. Las mujeres en edad fértil deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 4 meses siguientes a su finalización. Los pacientes masculinos o sus parejas femeninas deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 7 meses siguientes a su finalización (ver la ficha técnica de ribavirina).

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de interferón alfa-2b en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. IntronA solamente se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Terapia de combinación con ribavirina

La terapia con ribavirina está contraindicada en mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si los componentes de este medicamento se excretan en la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, se deberá interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento.

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, ver en la ficha técnica 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 notificadas con mayor frecuencia fueron pirexia, fatiga, cefalea y mialgias. La pirexia y la fatiga desaparecieron a menudo dentro de las 72 horas de la interrupción o suspensión del tratamiento.

Adultos

En ensayos clínicos llevados a cabo en población con hepatitis C, se trató 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 la frecuencia de pacientes que notificaron reacciones adversas (relacionadas con el tratamiento) a partir de ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente durante un año. La gravedad fue generalmente de leve a moderada. Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 1** se basan en la experiencia en ensayos clínicos y poscomercialización. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se

enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos o tras la comercialización de IntronA solo o en combinación con ribavirina

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones Muy frecuentes: Frecuentes: Poco frecuentes: Raras: Frecuencia no conocida:	Faringitis*, infección vírica* Bronquitis, sinusitis, herpes simplex (resistente), rinitis Infección bacteriana Neumonía [§] , sepsis Reactivación de hepatitis B en pacientes coinfectados con VHC/VHB
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Leucopenia Trombocitopenia, linfadenopatía, linfopenia Anemia aplásica Aplasia eritrocitaria pura, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica
Trastornos del sistema inmunológico[§] Muy raras: Frecuencia no conocida:	Sarcoidosis, exacerbación de la sarcoidosis Lupus eritematoso sistémico, vasculitis, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia [§]
Trastornos endocrinos Frecuentes: Muy raras:	Hipotiroidismo [§] , hipertiroidismo [§] Diabetes, empeoramiento de diabetes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Anorexia Hipocalcemia, deshidratación, hiperuricemia, sed Hiperglucemia, hipertrigliceridemia [§] , apetito aumentado
Trastornos psiquiátricos[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Raras: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Depresión, insomnio, ansiedad, labilidad emocional*, agitación, nerviosismo Confusión, trastorno del sueño, libido disminuida Ideación suicida Suicidio, intentos de suicidio, comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), psicosis incluyendo alucinaciones Ideación homicida, alteración del estado mental [§] , manía, trastornos bipolares
Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Poco frecuentes: Muy raras:	Mareo, cefalea, concentración alterada, boca seca Temblor, parestesias, hipoestesia, migraña, rubefacción, somnolencia, perversión del gusto Neuropatía periférica Hemorragia cerebrovascular, isquemia cerebrovascular, crisis, alteraciones de la conciencia, encefalopatía

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Frecuencia no conocida:	Mononeuropatías, coma [§]
Trastornos oculares Muy frecuentes: Frecuentes: Raras: Frecuencia no conocida:	Visión borrosa Conjuntivitis, visión anormal, trastorno de la glándula lagrimal, dolor ocular Hemorragias retinianas [§] , retinopatías (incluido edema macular), obstrucción de una arteria o vena retiniana [§] , neuritis óptica, papiledema, pérdida de la agudeza o del campo visual, manchas algodonosas [§] Desprendimiento seroso de la retina
Trastornos del oído y del laberinto Frecuentes: Muy raras:	Vértigo, acúfenos Pérdida de audición, trastorno auditivo
Trastornos cardiacos Frecuentes: Poco frecuentes: Raras: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Palpitación, taquicardia Pericarditis Miocardiopatía Infarto de miocardio, isquemia cardíaca Insuficiencia cardíaca congestiva, derrame pericárdico, arritmia
Trastornos vasculares Frecuentes: Muy raras:	Hipertensión Isquemia periférica, hipotensión [§]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Disnea*, tos* Epistaxis, trastorno respiratorio, congestión nasal, rinitis, tos no productiva Infiltrados pulmonares [§] , neumonitis [§] Fibrosis pulmonar, hipertensión arterial pulmonar [#]
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Náuseas/vómitos, dolor abdominal, diarrea, estomatitis, dispepsia Estomatitis ulcerosa, dolor en el cuadrante superior derecho, glositis, gingivitis, estreñimiento, deposiciones blandas Pancreatitis, colitis isquémica, colitis ulcerosa, hemorragia gingival Trastorno periodontal NEOM, trastorno dental NEOM [§] , pigmentación lingual
Trastornos hepatobiliares Frecuentes: Muy raras:	Hepatomegalia Hepatotoxicidad, (incluyendo muerte)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Alopecia, prurito*, piel seca*, erupción*, sudoración aumentada Psoriasis (nueva aparición o agravada) [§] , erupción maculopapular, erupción eritematosa, eczema, eritema, trastorno de la piel Síndrome de Stevens Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Mialgia, artralgia, dolor musculoesquelético Artritis Rabdomiolisis, miositis, calambres en las piernas, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios Frecuentes: Muy raras:	Micciones frecuentes Fallo renal, insuficiencia renal, síndrome nefrótico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Frecuentes:	Amenorrea, dolor de mama, dismenorrea, menorragia, trastorno menstrual, trastorno vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Inflamación en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección*, fatiga, escalofríos, pirexia [§] , síntomas tipo gripal [§] , astenia, irritabilidad, dolor de pecho, malestar general Dolor en la zona de inyección Necrosis en la zona de inyección, edema de cara
Exploraciones complementarias Muy frecuentes:	Disminución de peso

*Estas reacciones solamente fueron frecuentes con IntronA en monoterapia

[§]Ver sección 4.4

[#]Ficha técnica de los productos que contienen interferón, ver debajo de Hipertensión arterial pulmonar.

Estas reacciones adversas también se han notificado con IntronA en monoterapia.

Las reacciones adversas observadas en hepatitis C son las mismas que aquellas notificadas 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, pirexia, 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 cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver sección 4.4).

En raras ocasiones, se ha notificado el desarrollo de una miocardiopatía, que puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento con interferón alfa, en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con medicamentos que contienen interferón alfa, especialmente en pacientes con factores de riesgo para HAP (como hipertensión portal, infección por el VIH o cirrosis). Los episodios se notificaron en distintos momentos, incluso varios meses después de comenzar el tratamiento con interferón alfa.

Se han notificado una amplia variedad de alteraciones autoinmunes y alteraciones mediadas por el sistema inmunitario con interferones alfa tales como trastornos tiroideos, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, vasculitis, neuropatías tales como mononeuropatías (ver también sección 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 notificado casos de pancitopenia moderada normalmente reversible. 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 ADNp vírica.

Niños y adolescentes

Hepatitis C crónica - Tratamiento de combinación con ribavirina

En ensayos clínicos con 118 niños y adolescentes (de 3 a 16 años de edad), el 6 % interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas. En general, el perfil de reacciones adversas en la escasa población de niños y adolescentes estudiada fue similar al observado en adultos, aunque específicamente en pediatría puede darse la inhibición del crecimiento, ya que se observó durante el tratamiento una disminución del percentil de altura (media de la disminución del percentil de 9 percentiles) y del percentil de peso (media de la disminución del percentil de 13 percentiles). En los 5 años del periodo de seguimiento después del tratamiento, los niños tuvieron una altura media del percentil 44, que era inferior a la mediana de la población normal y menor a su altura basal media (percentil 48). Veinte (21 %) de 97 niños presentaron una disminución del percentil de altura > de 15 percentiles, de los cuales 10 de los 20 niños presentaron una disminución del percentil de altura > de 30 percentiles desde el inicio del tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo (hasta 5 años). Se obtuvo la altura final en la edad adulta de 14 de estos niños y demostró que 12 seguían presentando déficits de altura con percentiles >15, entre 10 a 12 años después de la finalización del tratamiento. Durante el tratamiento de combinación con IntronA y ribavirina hasta 48 semanas, se observó inhibición del crecimiento, que conllevó una reducción de la altura final adulta en algunos pacientes. En concreto, la disminución en la media del percentil de altura desde la visita inicial hasta el final del seguimiento a largo plazo fue más destacada en niños en edad prepuberal (ver sección 4.4).

Además, durante el tratamiento y durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento, se notificaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, ideación o intentos de suicidio (2,4 % frente a 1 %). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes también experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo depresión, labilidad emocional y somnolencia) (ver sección 4.4). Además, se presentaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, trastornos en el punto de inyección, pirexia, anorexia, vómitos, y labilidad emocional en niños y adolescentes. Se necesitaron modificaciones de la dosis en el 30 % de los pacientes, en la mayoría de los casos debido a anemia y neutropenia.

Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 2** se basan en la experiencia en dos ensayos clínicos multicéntricos en niños y adolescentes. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas muy frecuente y frecuentemente en ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con IntronA en combinación con ribavirina

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones Muy frecuentes: Frecuentes:	Infección vírica, faringitis Infección fúngica, infección bacteriana, infección pulmonar, otitis media, absceso dental, herpes simplex, infección del tracto urinario, vaginitis, gastroenteritis

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) Frecuentes:	Neoplasia (inespecífica)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Frecuentes:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfadenopatía
Trastornos endocrinos Muy frecuentes: Frecuentes:	Hipotiroidismo [§] Hipertiroidismo [§] , virilización
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes:	Anorexia Hipertrigliceridemia [§] , hiperuricemia, apetito aumentado
Trastornos psiquiátricos[§] Muy frecuentes: Frecuentes:	Depresión, labilidad emocional, insomnio Ideación suicida, reacción agresiva, confusión, trastorno del comportamiento, agitación, sonambulismo, ansiedad, nerviosismo, trastorno del sueño, ensoñación anormal, apatía
Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes:	Cefalea, mareo Hiperkinesia, temblor, disfonía, parestesia, hipoestesia, hiperestesia, concentración alterada, somnolencia
Trastornos oculares Frecuentes:	Conjuntivitis, dolor ocular, visión anormal, trastorno de la glándula lagrimal
Trastornos vasculares Frecuentes:	Rubefacción, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes:	Disnea, taquipnea, epistaxis, tos, congestión nasal, irritación nasal, rinorrea, estornudos
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes:	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal Ulceración de la boca, estomatitis ulcerosa, estomatitis, dolor en el cuadrante superior derecho, dispepsia, glositis, reflujo gastroesofágico, trastorno rectal, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, deposiciones blandas, dolor dental, trastorno dental
Trastornos hepatobiliares Frecuentes:	Función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes: Frecuentes:	Alopecia, erupción Reacción de fotosensibilidad, erupción maculopapular, eczema, acné, trastorno de la piel, trastorno de las uñas, cambio de color de la piel, prurito, piel seca, eritema, cardenal, sudoración aumentada
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Trastornos renales y urinarios Frecuentes:	Enuresis, trastorno de la micción, incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Frecuentes:	<u>Femenino</u> : amenorrea, menorragia, trastorno menstrual, trastorno vaginal <u>Masculino</u> : dolor testicular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: Frecuentes:	Inflamación en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección, fatiga, escalofríos, pirexia [§] , síntomas de tipo gripal [§] , malestar general, irritabilidad Dolor de pecho, astenia, edema, dolor en la zona de inyección
Exploraciones complementarias Muy frecuentes:	Disminución del índice de crecimiento (disminución de la altura y/o peso por edad) [§]
Lesiones traumáticas e intoxicaciones Frecuentes:	Laceración cutánea

[§]Ver sección 4.4

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han notificado 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: 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 3 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 en pacientes adultos

En pacientes adultos que recibieron interferón en combinación con ribavirina, se alcanzó una tasa de respuesta sostenida del 47 %. Se ha demostrado una eficacia superior con la combinación de interferón pegilado y ribavirina (se alcanzó una tasa de respuesta sostenida del 61 % en un estudio que se realizó en pacientes no tratados previamente, con una dosis de ribavirina > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

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 sostenida, 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 3 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 sostenida. Las tasas de respuesta virológica sostenida 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 3**.

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 3**).

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 $\geq 80\%$ de su tratamiento presentaron una mayor respuesta sostenida a los 6 meses después de 1 año de tratamiento, con respecto a aquellos que recibieron $< 80\%$ del tratamiento (56 % frente a 32 % en el ensayo C/198-580).

Tabla 3 Tasas de respuesta virológica sostenida con IntronA + ribavirina (un año de tratamiento) por genotipo y carga viral

Genotipo del VHC	I N=503 C95-132/195-143	I/R N=505 C95-132/195-143	I/R N=505 C/198-580
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 3 veces a la semana)			
I/R IntronA (3 MUI 3 veces a la semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día)			

Pacientes coinfectados con VHC/VIH

Se han llevado a cabo dos ensayos en pacientes coinfectados con VIH y VHC. En general, en ambos ensayos, los pacientes que recibieron IntronA más ribavirina, tuvieron menos probabilidades de responder que los pacientes que recibieron interferón alfa-2b pegilado con ribavirina. La respuesta al tratamiento en ambos ensayos se expone en la **Tabla 4**. El Ensayo 1 (RIBAVIC; P01017) fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico que incluyó 412 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (1,5 microgramos(μ g)/kg/semana) más ribavirina (800 mg/día) o IntronA (3 MUI tres veces por semana (TVS)) más ribavirina (800 mg/día) durante 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses. El Ensayo 2 (P02080) fue un ensayo aleatorizado, en un solo centro que incluyó 95 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que

estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 µg/semana según su peso) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso) o IntronA (3 MUI TVS) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso). La duración de la terapia fue de 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses excepto para los pacientes infectados con los genotipos 2 ó 3 y con una carga viral < 800.000 UI/ml (Amplicor) que fueron tratados durante 24 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses.

Tabla 4 Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo tras IntronA en combinación con ribavirina frente a interferón alfa-2b pegilado en combinación con ribavirina en pacientes coinfectados con VHC/VIH

	Ensayo 1 ¹			Ensayo 2 ²		
	interferón alfa-2b pegilado (1,5 µg/kg/semana) + ribavirina (800 mg)	IntronA (3 MUI TVS) + ribavirina (800 mg)	valor de p ^a	interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 ^c µg/semana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	IntronA (3 MUI TVS) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	valor de p ^b
Todos	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipo 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = millones de unidades internacionales; TVS = tres veces por semana.
a: valor de p basado en el test "Cochran-Mantel Haenszel Chi cuadrado".
b: valor de p basado en el test "chi-cuadrado".
c: pacientes < 75 kg que recibieron 100 µg/semana de interferón alfa-2b pegilado y pacientes ≥ 75 kg que recibieron 150 µg/semana de interferón alfa-2b pegilado.
d: la dosis de ribavirina fue de 800 mg para pacientes < 60 kg, 1.000 mg para pacientes 60-75 kg, y 1.200 mg para pacientes > 75 kg.

¹Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.
²Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

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.

Datos de eficacia a largo plazo

En un estudio amplio, se reclutaron al finalizar el tratamiento 1.071 pacientes procedentes de un ensayo previo con interferón alfa-2b no pegilado o interferón alfa-2b no pegilado/ribavirina, para evaluar la duración de la respuesta virológica sostenida y valorar el impacto de la negatividad viral persistente sobre los resultados clínicos. De 462 pacientes que completaron un seguimiento a largo plazo de al menos 5 años de duración, sólo 12 pacientes con respuesta sostenida, de un total de 492 sufrieron una recaída durante este estudio.

La estimación del método de Kaplan-Meier para la respuesta sostenida persistente durante 5 años para todos los pacientes es del 97 % con Intervalo de Confianza del 95 % de [95 %, 99 %].

La respuesta virológica sostenida después del tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón alfa-2b no pegilado (con o sin ribavirina) da lugar a un aclaramiento a largo plazo del virus que conduce a la resolución de la infección hepática y a la 'curación' clínica del paciente con hepatitis C crónica. No

obstante, esto no descarta la aparición de acontecimientos hepáticos en pacientes con cirrosis (incluido hepatocarcinoma).

Hepatitis C crónica en niños y adolescentes

Se han llevado a cabo tres ensayos clínicos en niños y adolescentes; dos con interferón estándar y ribavirina, y uno con interferón pegilado y ribavirina. Los pacientes que recibieron IntronA más ribavirina tuvieron menor probabilidad de responder que aquellos que recibieron interferón alfa-2b pegilado y ribavirina.

Se incluyeron en dos ensayos multicéntricos niños y adolescentes de 3 a 16 años de edad con hepatitis C crónica compensada y ARN-VHC detectable (analizado por un laboratorio central a través de RT-PCR) y recibieron IntronA 3 MUI/m² 3 veces por semana además de ribavirina 15 mg/kg por día durante 1 año seguido de 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Se incluyeron un total de 118 pacientes: 57 % hombres, 80 % caucásicos, y 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 años de edad. La población incluida estaba constituida principalmente por niños con hepatitis C de leve a moderada. En los dos ensayos multicéntricos las tasas de respuesta virológica sostenida en niños y adolescentes fueron similares a la de los adultos. Debido a la falta de datos en estos dos ensayos multicéntricos en niños con progresión grave de la enfermedad, y la posibilidad de reacciones adversas, es necesario evaluar minuciosamente el riesgo/beneficio de la combinación de ribavirina e interferón alfa-2b en esta población (ver secciones 4.1, 4.4 y 4.8).

Los resultados del estudio se resumen en la **Tabla 5**.

Tabla 5 Respuesta virológica sostenida en niños y adolescentes no tratados previamente

	IntronA 3 MUI/m² 3 veces por semana + ribavirina 15 mg/kg/día
Respuesta global ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*
*Número (%) de pacientes	
^a Definida por ARN VHC por debajo de los límites de detección utilizando una técnica RT-PCR tanto al final del tratamiento como en el periodo de seguimiento	

Datos de eficacia a largo plazo

En un ensayo observacional de seguimiento a largo plazo de cinco años se reclutaron 97 pacientes pediátricos con hepatitis C crónica tras su tratamiento en los ensayos multicéntricos con interferón estándar. El setenta por ciento (68/97) de todos los pacientes reclutados completaron este ensayo, de los cuales el 75 % (42/56) presentaron respuesta sostenida. El objetivo del ensayo fue la evaluación anual de la duración de la respuesta virológica sostenida (RVS) y evaluar el impacto de la negatividad viral continuada sobre los resultados clínicos en pacientes que presentaban respuesta sostenida 24 semanas después del tratamiento con interferón alfa-2b y ribavirina durante 48 semanas. Todos los pacientes pediátricos excepto uno mantuvieron respuesta virológica sostenida durante el seguimiento a largo plazo después de terminar el tratamiento con interferón alfa-2b más ribavirina. La estimación de Kaplan-Meier para la respuesta sostenida continuada durante 5 años es del 98 % [IC 95 %: 95 %, 100 %] para pacientes pediátricos tratados con interferón alfa-2b y ribavirina. Además, el 98 % (51/52) con niveles normales de ALT en la semana 24 de seguimiento mantuvieron niveles normales de ALT en su última visita.

La RVS después del tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón alfa-2b no pegilado y ribavirina produce un aclaramiento del virus a largo plazo que proporciona resolución de la infección hepática y 'curación' clínica de la hepatitis crónica por el virus C. Sin embargo, esto no descarta la aparición de reacciones hepáticas en pacientes con cirrosis (incluido hepatocarcinoma).

Resultados del ensayo clínico llevado a cabo con interferón alfa-2b pegilado y ribavirina

En un ensayo multicéntrico, niños y adolescentes de 3 a 17 años de edad con hepatitis C crónica compensada y ARN-VHC detectable fueron tratados con 60 µg/m² de peginterferón alfa-2b más 15 mg/kg por día de ribavirina una vez a la semana durante 24 ó 48 semanas, basándose en el genotipo VHC y en la carga viral basal. Todos los pacientes tuvieron un seguimiento de 24 semanas tras el tratamiento. Un total de 107 pacientes recibieron tratamiento, de los cuales el 52 % fueron mujeres, 89 % Caucasianos, 67 % VHC-Genotipo 1 y 63% < 12 años de edad. La población incluida consistió principalmente en niños con hepatitis C de leve a moderada. Debido a la falta de datos en niños con una progresión severa de la enfermedad y la posibilidad de reacciones adversas, es necesario evaluar minuciosamente el balance riesgo/beneficio de la combinación de peginterferón alfa-2b con ribavirina en esta población (ver sección 4.4 de las fichas técnicas de peginterferón alfa-2b y de ribavirina). Los resultados del estudio se resumen en la **Tabla 6**.

Tabla 6 Tasa de respuesta virológica sostenida (n^{a,b} (%)) en niños y adolescentes no tratados previamente por genotipo y duración del tratamiento – Todos los pacientes
n = 107

	24 semanas	48 semanas
Todos los genotipos	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotipo 1	-	38/72 (53 %)
Genotipo 2	14/15 (93 %)	-
Genotipo 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotipo 4	-	4/5 (80 %)

a: La respuesta al tratamiento fue definida como ARN-VHC no detectable tras las 24 semanas del tratamiento, límite de detección inferior = 125 UI/ml.
b: n = número de respondedores/número de sujetos que tenían genotipo y una duración del tratamiento asignada.
c: Pacientes de genotipo 3 con baja carga viral (< 600.000 UI/ml) recibieron el tratamiento 24 semanas mientras aquellos de genotipo 3 y alta carga viral (≥ 600.000 UI/ml) recibieron el tratamiento 48 semanas.

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.

Niños y adolescentes

Se resumen en la **Tabla 7** las propiedades farmacocinéticas a dosis múltiple para IntronA inyectable y ribavirina cápsulas en niños y adolescentes entre 5 y 16 años de edad con hepatitis C crónica. Las farmacocinéticas de IntronA y ribavirina (dosis normalizadas) son similares en adultos y niños o adolescentes.

Tabla 7 Parámetros farmacocinéticos a dosis múltiple medios (% CV) para IntronA y ribavirina cápsulas cuando se administran a niños o adolescentes con hepatitis C crónica

Parámetros	Ribavirina 15 mg/kg/día divididos en 2 tomas (n = 17)	IntronA 3 MUI/m ² 3 veces por semana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Aclaramiento aparente l/h/kg	0,27 (27)	No realizado

*AUC₁₂ (ng.h/ml) para Ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.h/ml) para IntronA

Transferencia a través de líquido seminal

Se ha estudiado la transferencia seminal de la ribavirina. La concentración de ribavirina en líquido seminal es aproximadamente dos veces mayor en comparación con la concentración en suero. Sin embargo, se ha estimado la exposición sistémica de ribavirina en la pareja femenina después de la relación sexual con un paciente tratado y sigue siendo extremadamente limitada en comparación con la concentración plasmática terapéutica de ribavirina.

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 sección 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.

IntronA más ribavirina

No se han realizado estudios en animales jóvenes para examinar los efectos del tratamiento con interferón alfa-2b sobre el crecimiento, desarrollo, maduración sexual y comportamiento. Los resultados preclínicos de toxicidad juvenil han demostrado una disminución menor, relacionada con la dosis en el crecimiento global en ratas recién nacidas tratadas con ribavirina (ver sección 5.3 de la ficha técnica de Rebetol si se va a administrar IntronA en combinación con ribavirina).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidrogenofosfato de sodio anhidro
Dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato
Edetato disódico
Cloruro sódico
M-cresol
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 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 y 8 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto puede conservarse durante un máximo de 28 días entre 2 °C y 8 °C. En su uso, otros tiempos y otras condiciones de conservación quedarán bajo la responsabilidad del usuario.

Dentro de su periodo de validez, la solución puede mantenerse, para su transporte, a temperatura igual o 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 debe desecharse.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Para las condiciones de conservación del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Se incluyen 3 ml de solución (correspondiente a 18 MUI) en un vial multidosis (vidrio de tipo I) con tapón (goma de halobutilo), sello de tipo “flip-off” (aluminio), cápsula (polipropileno).

IntronA se suministra como:

- Envase de 1 vial.
- Envase de 1 vial, 6 jeringas para inyección de 1 ml, 6 agujas para inyección y 12 toallitas limpiadoras.
- Envase de 1 vial, 6 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y dispositivo de protección de la aguja y 12 toallitas limpiadoras.

- Envase de 2 viales.
- Envase de 2 viales, 12 jeringas para inyección de 1 ml, 12 agujas para inyección y 24 toallitas limpiadoras.
- Envase de 2 viales, 12 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y dispositivo de protección de la aguja y 24 toallitas limpiadoras.
- Envase de 12 viales.
- Envase de 12 viales, 72 jeringas para inyección de 1 ml, 72 agujas para inyección y 144 toallitas limpiadoras.
- Envase de 12 viales, 72 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y dispositivo de protección de la aguja y 144 toallitas limpiadoras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones. Asegúrese de seleccionar la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

IntronA solución inyectable o para perfusión puede inyectarse directamente tras extraer del vial con una jeringa para inyección estéril las dosis adecuadas.

En el prospecto se facilitan instrucciones detalladas sobre la administración subcutánea del producto (consultar “Cómo autoinyectarse IntronA”).

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 inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) en un frasco de vidrio o bolsa de PVC para vía intravenosa y administrarla a lo largo de 20 minutos.

Con IntronA no puede perfundirse concomitantemente ningún otro medicamento.

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, antes de su administración, IntronA, solución inyectable o para perfusión, deberá examinarse visualmente en cuanto a partículas y cambio de color. La solución debe ser transparente e incolora.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Waarderweg 39
 2031 BN Haarlem
 Países Bajos

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
 EU/1/99/127/045
 EU/1/99/127/046
 EU/1/99/127/047

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

Fecha de la primera autorización: 9/marzo/2000

Fecha de la última renovación: 9/marzo/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IntronA 25 millones de UI/2,5 ml solución inyectable o para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de solución inyectable o para perfusión, contiene 25 millones de UI de interferón alfa-2b recombinante obtenido en *E. coli* mediante tecnología ADN recombinante, en 2,5 ml de solución.

Un ml de solución contiene 10 millones de UI de interferón alfa-2b.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable o para perfusión.

Solución transparente 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 del virus de la hepatitis B [ADN-VHB] y antígeno de la hepatitis B [HBeAg]), alanina aminotransferasa (ALT) elevada e inflamación hepática activa y/o fibrosis histológicamente probadas.

Hepatitis C crónica

Antes de comenzar el tratamiento con IntronA, se deben considerar los resultados de los ensayos clínicos que comparan IntronA con interferón pegilado (ver sección 5.1).

Pacientes adultos

IntronA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica que tengan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y los que sean positivos para el ARN del virus de la hepatitis C (ARN-VHC) (ver sección 4.4).

La manera más adecuada de usar IntronA en esta indicación es en combinación con ribavirina.

Niños a partir de 3 años de edad y adolescentes:

IntronA está indicado, en régimen de combinación con ribavirina, en el tratamiento de niños a partir de 3 años de edad y adolescentes, con hepatitis C crónica, que no hayan sido tratados previamente, sin descompensación hepática, y que sean positivos para el ARN-VHC.

Al decidir no aplazar el tratamiento hasta la edad adulta, es importante considerar que el tratamiento de combinación indujo inhibición del crecimiento, que conllevó una reducción de la altura final adulta en algunos pacientes.

La decisión de tratar deberá tomarse caso a caso (ver sección 4.4).

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 $\geq 34\%$, 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 poli-quimioterapia de inducción apropiada, como los regímenes de tipo CHOP (combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona). 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 $> 10\%$, pirexia $> 38^\circ\text{C}$ 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 serosa 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

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

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones. Debe seleccionarse la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

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 administrada 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

Adultos

IntronA se administra por vía subcutánea a la dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (días alternos) a pacientes adultos, se administre como monoterapia o en combinación con ribavirina.

Niños a partir de 3 años de edad y adolescentes

IntronA 3 MUI/m² se administra por vía subcutánea 3 veces a la semana (días alternos) en combinación con cápsulas o solución oral de ribavirina administrada por vía oral diariamente dividida en dos dosis con los alimentos (mañana y noche).

(Ver la ficha técnica de las cápsulas de ribavirina para la dosis de ribavirina cápsulas y normas de modificación de dosis para el tratamiento de combinación. Para los pacientes pediátricos que pesen < 47 kg o no puedan tragar las cápsulas, ver la ficha técnica de ribavirina solución oral.)

Pacientes con recidiva (adultos)

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 (adultos)

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 (es decir, 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 con el fin de 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 sostenidas (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.

Pacientes no tratados (niños y adolescentes)

La eficacia y seguridad de IntronA en combinación con ribavirina se ha estudiado en niños y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

Duración del tratamiento en niños y adolescentes

- Genotipo 1: La duración recomendada del tratamiento es de un año. En los pacientes que no muestren una respuesta virológica a las 12 semanas es poco probable que lleguen a tener una respuesta virológica sostenida (valor de predicción negativo del 96 %). Por lo tanto, se recomienda que los niños y adolescentes que estén recibiendo la combinación de IntronA/ribavirina interrumpan el tratamiento si sus niveles de ARN-VHC en la semana 12 disminuyen $< 2 \log_{10}$ en comparación con los niveles antes del tratamiento, o si presentan niveles detectables de ARN-VHC en la semana 24 de tratamiento.
- Genotipos 2/3: La duración recomendada del tratamiento es de 24 semanas.

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 grave.

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 5 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 inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) y se administra en perfusión durante 20 minutos (ver sección 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 graves, en especial si la cifra de granulocitos desciende a $< 500/\text{mm}^3$ o los valores de alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (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.

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

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Historia de enfermedad cardíaca grave preexistente, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio reciente, alteraciones arrítmicas graves.
- Disfunción renal o hepática graves, incluida la debida a metástasis.
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC) (ver sección 4.4).
- 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.
- Combinación de IntronA con telbivudina.

Niños y adolescentes

- Existencia o historia de un proceso psiquiátrico grave, en especial depresión grave, ideación suicida o intento de suicidio.

Tratamiento de combinación con ribavirina

Si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, ver también la ficha técnica de la ribavirina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Psiquiatría y Sistema Nervioso Central (SNC)

Se han observado efectos graves sobre el SNC, en particular depresión, ideación suicida e intento de suicidio en algunos pacientes durante el tratamiento con IntronA e incluso después de la interrupción del tratamiento, sobre todo durante el periodo de seguimiento de 6 meses. Entre niños y adolescentes tratados con IntronA en combinación con ribavirina, se notificaron ideación suicida o intentos de suicidio más frecuentemente que en pacientes adultos (2,4 % frente a 1 %) durante el tratamiento y durante el periodo de seguimiento de 6 meses después del tratamiento. Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo, depresión, labilidad emocional y somnolencia). Otros efectos sobre el SNC tales como comportamiento agresivo (a veces dirigido hacia otras personas en forma de ideación homicida), trastornos bipolares, manía, confusión y alteraciones del estado mental han sido observados con los interferones alfa. Se deberá controlar estrechamente a los pacientes en cuanto a signos o síntomas de trastornos psiquiátricos. Si aparecen estos síntomas el médico prescriptor debe tener en cuenta la gravedad potencial de estas reacciones adversas y se deberá considerar la necesidad de un tratamiento adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o se observa ideación suicida u homicida, se recomienda interrumpir el tratamiento con IntronA, y controlar al paciente, con tratamiento psiquiátrico adecuado.

Pacientes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves:

Si se considera necesario el tratamiento con interferón alfa-2b en pacientes adultos con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves, éste sólo se debe iniciar después de haberse garantizado un diagnóstico individualizado adecuado y el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica.

- El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves está contraindicado (ver sección 4.3).

Pacientes con uso/abuso de sustancias:

Los pacientes infectados por el VHC que presentan un trastorno coincidente con el uso de sustancias (alcohol, cannabis, etc.) tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos psiquiátricos o de que se agraven los ya existentes, cuando son tratados con interferón alfa. Si el tratamiento con interferón alfa se considera necesario en estos pacientes, la presencia de trastornos psiquiátricos concomitantes y el potencial uso de otras sustancias, deben ser cuidadosamente evaluados y adecuadamente manejados antes de iniciar el tratamiento. Si es necesario, se debe considerar un enfoque interdisciplinario, incluyendo a un profesional médico especializado en el cuidado de la salud mental o a un especialista en adicciones, para evaluar, tratar y hacer seguimiento del paciente. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados durante el tratamiento e incluso después de la interrupción del mismo. Se recomienda la intervención temprana para la reaparición o el desarrollo de trastornos psiquiátricos y el uso de sustancias.

Niños y adolescentes: Crecimiento y desarrollo (hepatitis C crónica)

Durante el curso con interferón (estándar y pegilado) y ribavirina con una duración de hasta 48 semanas en pacientes con edades comprendidas entre 3 y 17 años, fue frecuente la pérdida de peso y la inhibición del crecimiento (ver secciones 4.8 y 5.1). Los datos a largo plazo disponibles en niños tratados con el tratamiento de combinación con interferón estándar y ribavirina también indican un retraso sustancial en el crecimiento (disminución > 15 en el percentil de altura comparado con el percentil basal) en el 21 % de los niños (n=20) aunque hubiesen estado sin recibir tratamiento durante más de 5 años. Se obtuvo la altura final en la edad adulta de 14 de estos niños y demostró que 12 seguían presentando déficits de altura con percentiles >15, entre 10 a 12 años después de la finalización del tratamiento.

Evaluación del beneficio/riesgo caso a caso en niños

Se debe valorar cuidadosamente el beneficio esperado del tratamiento frente a los resultados de seguridad observados en niños y adolescentes en los ensayos clínicos (ver secciones 4.8 y 5.1).

- Es importante considerar que el tratamiento de combinación indujo inhibición del crecimiento, que conllevó una reducción de la altura final adulta en algunos pacientes.
- Este riesgo se debe valorar frente a las características de la enfermedad del niño, tales como aparición de progresión de la enfermedad (principalmente fibrosis), comorbilidades que pueden influir negativamente sobre la progresión de la enfermedad (tales como coinfección por VIH), así como factores pronósticos de respuesta (genotipo del VHC y carga viral).

Siempre que sea posible debe tratarse al niño después del crecimiento puberal, para reducir el riesgo de inhibición del crecimiento. Se carece de datos sobre los efectos a largo plazo en la maduración sexual.

Reacciones de hipersensibilidad

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 instaurar el tratamiento médico adecuado. Las erupciones pasajeras no precisan la interrupción del tratamiento.

Experiencias adversas incluyendo prolongación de los marcadores de coagulación y anomalías hepáticas

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. IntronA aumenta el riesgo de descompensación hepática y de muerte en pacientes con cirrosis. Suspender el tratamiento con IntronA en pacientes con hepatitis crónica que desarrollen prolongación de los marcadores de coagulación, lo cual puede indicar descompensación hepática. 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. En pacientes cirróticos, las enzimas hepáticas y la función hepática se deben controlar estrechamente.

Hipotensión

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

Necesidad de hidratación apropiada

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.

Pirexia

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

Pacientes con procesos médicos debilitantes

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 grave.

Patologías pulmonares

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 con resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 4.5). Todo paciente que desarrolle pirexia, 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 notificado con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón alfa, también se ha notificado en pacientes con enfermedades oncológicas tratadas con interferón alfa. La rápida suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides han mostrado conllevar la resolución de los acontecimientos adversos pulmonares.

Acontecimientos adversos oculares

Se han observado raramente después del tratamiento con interferones alfa acontecimientos adversos oculares (ver sección 4.8) tales como hemorragias retinianas, exudados algodonosos, desprendimiento seroso de la retina y obstrucción de una arteria o vena retinianas. Todos los pacientes deben someterse a una exploración oftalmológica basal. Todo paciente que, durante el tratamiento con IntronA, sufra alteraciones de la agudeza visual o de los campos visuales o que notifique cualquier otro síntoma oftalmológico, debe someterse inmediatamente a una exploración oftalmológica completa. Se recomiendan exploraciones oftalmológicas periódicas durante el tratamiento con IntronA especialmente en pacientes con trastornos que puedan estar asociados con retinopatías, tales como la diabetes mellitus o la hipertensión. Se deberá considerar la interrupción de IntronA en pacientes que desarrollen nuevas alteraciones oftalmológicas o el empeoramiento de las mismas.

Torpeza mental de grado importante, coma y encefalopatía

En algunos pacientes, sobre todo de edad avanzada y tratados con dosis más elevadas, se ha evidenciado torpeza mental de grado más importante y coma, incluyendo casos de encefalopatía. 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.

Pacientes con trastornos cardíacos preexistentes

Los pacientes adultos 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. No hay datos en niños o adolescentes con una historia de enfermedad cardíaca.

Hipertrigliceridemia

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

Pacientes con psoriasis y sarcoidosis

Debido a la notificación 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.

Rechazo de injerto renal y hepático

Datos preliminares indican que la terapia con interferón alfa puede asociarse con un aumento de la tasa de rechazo del injerto renal. También se ha notificado rechazo del injerto hepático.

Auto-anticuerpos y alteraciones autoinmunes

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos y alteraciones autoinmunes durante el tratamiento con interferones alfa. Los pacientes predispuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes pueden presentar un riesgo elevado. Los pacientes con signos o síntomas compatibles con alteraciones autoinmunes deberán ser evaluados cuidadosamente, y se deberá volver a evaluar el beneficio-riesgo de continuar la terapia con interferón (ver también sección 4.4 Hepatitis C Crónica, Monoterapia (trastornos tiroideos) y sección 4.8).

Se han notificado casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón. Este síndrome es un trastorno inflamatorio granulomatoso que afecta a los ojos, sistema auditivo, meninges y piel. En caso de sospecha de síndrome de VKH, se debe suspender el tratamiento antiviral y se debe evaluar la terapia con corticosteroides (ver sección 4.8).

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 notificados con mayor frecuencia son mucositis, diarrea, neutropenia, insuficiencia 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 sección 4.5). Cuando IntronA se utiliza con hidroxiurea, puede aumentar la frecuencia y gravedad de vasculitis cutánea.

Hepatitis C crónica

Tratamiento de combinación con ribavirina

Ver también la ficha técnica de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

En los estudios en hepatitis C crónica todos los pacientes fueron sometidos a una biopsia hepática antes de su inclusión, pero en algunos casos (esto es, pacientes con genotipos 2 y 3), el tratamiento puede ser posible sin confirmación histológica. Se deberán consultar las normas de tratamiento actuales para determinar si es necesaria una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento.

Monoterapia

De manera infrecuente, pacientes adultos tratados con IntronA para 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 (ver también Monitorización adicional del tiroides, específico para niños y adolescentes).

Seguimiento adicional del tiroides, específico para niños y adolescentes

Aproximadamente el 12 % de los niños tratados con la combinación de interferón alfa-2b y ribavirina desarrollaron un incremento de la hormona tiroestimulante (TSH). Otro 4 % presentó una disminución transitoria por debajo del límite inferior de normalidad. Antes de iniciar el tratamiento con IntronA, deben evaluarse los niveles de TSH y cualquier alteración tiroidea detectada en ese momento debe resolverse con tratamiento convencional. El tratamiento con IntronA puede iniciarse si los niveles de TSH se pueden mantener mediante medicación dentro del intervalo normal. Se ha observado disfunción tiroidea durante el tratamiento con interferón alfa-2b y ribavirina. Si se detectan alteraciones tiroideas, deberá evaluarse el status tiroideo del paciente y tratarse clínicamente de modo apropiado. Niños y adolescentes deberán ser controlados cada 3 meses por si aparecen signos de disfunción tiroidea (por ejemplo, TSH).

Coinfección por VHC/VIH

Los pacientes coinfectados con VIH y que reciban Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) pueden presentar mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica. Se deberá tener precaución al añadir IntronA y ribavirina a la TARGA (ver la ficha técnica de la ribavirina). Los pacientes tratados con IntronA y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia.

Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada que reciban TARGA pueden presentar mayor riesgo de descompensación hepática y muerte. La adición del tratamiento con interferones alfa solo o en combinación con ribavirina puede aumentar el riesgo en este subgrupo de pacientes.

Coinfección por VHC/VHB

Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B (algunos con consecuencias graves), en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B y C tratados con interferón. La frecuencia de dicha reactivación parece ser baja.

Se debe someter a todos los pacientes a pruebas de detección de hepatitis B antes de comenzar el tratamiento con interferón para la hepatitis C; por tanto, se debe controlar y manejar a los pacientes coinfectados con hepatitis B y C, de acuerdo a las guías clínicas actuales.

Trastornos dentales y periodontales

Se han notificado trastornos dentales y periodontales, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con IntronA y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de IntronA y ribavirina. Los pacientes deberán cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si éstos se producen, se deberá aconsejar a los pacientes que se enjuaguen bien la boca después.

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 hematológico 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 siguientes 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 secciones 4.6 y 5.3).

Información importante sobre alguno de los componentes de IntronA

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 2,5 ml, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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 con resultado fatal. No se ha establecido su etiología. Estos síntomas se han notificado con mayor frecuencia cuando, concomitantemente con el interferón alfa, se ha administrado shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas (ver sección 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 sección 4.4).

Ver también la ficha técnica de la ribavirina si IntronA se va a administrar en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

Un ensayo clínico donde se investiga la combinación de telbivudina, 600 mg al día, con interferón alfa-2a pegilado, 180 microgramos una vez por semana por vía subcutánea, indica que esta combinación se asocia a un riesgo mayor de desarrollar neuropatía periférica. Se desconoce el mecanismo que hay detrás de estos acontecimientos (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.5 de la ficha técnica de telbivudina). Por otra parte, no se ha demostrado la seguridad y la eficacia de telbivudina en combinación con interferones para el tratamiento de la hepatitis B crónica. Por lo tanto, la combinación de IntronA con telbivudina está contraindicada (ver sección 4.3).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento. En mujeres tratadas con interferón leucocitario humano se ha notificado la disminución de las concentraciones séricas de estradiol y progesterona.

IntronA deberá emplearse con precaución en el hombre fértil.

Terapia de combinación con ribavirina

La ribavirina provoca graves defectos de nacimiento si se administra durante el embarazo. Deberá tenerse una especial precaución para evitar el embarazo en pacientes de sexo femenino o en parejas de pacientes masculinos que estén siendo tratados con IntronA en combinación con ribavirina. Las mujeres en edad fértil deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 4 meses siguientes a su finalización. Los pacientes masculinos o sus parejas femeninas deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 7 meses siguientes a su finalización (ver la ficha técnica de ribavirina).

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de interferón alfa-2b en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. IntronA solamente se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Terapia de combinación con ribavirina

La terapia con ribavirina está contraindicada en mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si los componentes de este medicamento se excretan en la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, se deberá interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento.

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, ver en la ficha técnica 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 notificadas con mayor frecuencia fueron pirexia, fatiga, cefalea y mialgias. La pirexia y la fatiga desaparecieron a menudo dentro de las 72 horas de la interrupción o suspensión del tratamiento.

Adultos

En ensayos clínicos llevados a cabo en población con hepatitis C, se trató 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 la frecuencia de pacientes que notificaron reacciones adversas (relacionadas con el tratamiento) a partir de ensayos clínicos en pacientes no tratados previamente durante un año. La gravedad fue generalmente de leve a moderada. Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 1** se basan en la experiencia en ensayos clínicos y poscomercialización. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se

enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos o tras la comercialización de IntronA solo o en combinación con ribavirina

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones Muy frecuentes: Frecuentes: Poco frecuentes: Raras: Frecuencia no conocida:	Faringitis*, infección vírica* Bronquitis, sinusitis, herpes simplex (resistente), rinitis Infección bacteriana Neumonía [§] , sepsis Reactivación de hepatitis B en pacientes coinfectados con VHC/VHB
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Leucopenia Trombocitopenia, linfadenopatía, linfopenia Anemia aplásica Aplasia eritrocitaria pura, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica
Trastornos del sistema inmunológico[§] Muy raras: Frecuencia no conocida:	Sarcoidosis, exacerbación de la sarcoidosis Lupus eritematoso sistémico, vasculitis, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia [§]
Trastornos endocrinos Frecuentes: Muy raras:	Hipotiroidismo [§] , hipertiroidismo [§] Diabetes, empeoramiento de diabetes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Anorexia Hipocalcemia, deshidratación, hiperuricemia, sed Hiperglucemia, hipertrigliceridemia [§] , apetito aumentado
Trastornos psiquiátricos[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Raras: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Depresión, insomnio, ansiedad, labilidad emocional*, agitación, nerviosismo Confusión, trastorno del sueño, libido disminuida Ideación suicida Suicidio, intentos de suicidio, comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), psicosis incluyendo alucinaciones Ideación homicida, alteración del estado mental [§] , manía, trastornos bipolares
Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes: Poco frecuentes: Muy raras:	Mareo, cefalea, concentración alterada, boca seca Temblor, parestesias, hipoestesia, migraña, rubefacción, somnolencia, perversión del gusto Neuropatía periférica Hemorragia cerebrovascular, isquemia cerebrovascular, crisis, alteraciones de la conciencia, encefalopatía

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Frecuencia no conocida:	Mononeuropatías, coma [§]
Trastornos oculares Muy frecuentes: Frecuentes: Raras: Frecuencia no conocida:	Visión borrosa Conjuntivitis, visión anormal, trastorno de la glándula lagrimal, dolor ocular Hemorragias retinianas [§] , retinopatías (incluido edema macular), obstrucción de una arteria o vena retiniana [§] , neuritis óptica, papiledema, pérdida de la agudeza o del campo visual, manchas algodonosas [§] Desprendimiento seroso de la retina
Trastornos del oído y del laberinto Frecuentes: Muy raras:	Vértigo, acúfenos Pérdida de audición, trastorno auditivo
Trastornos cardiacos Frecuentes: Poco frecuentes: Raras: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Palpitación, taquicardia Pericarditis Miocardiopatía Infarto de miocardio, isquemia cardíaca Insuficiencia cardíaca congestiva, derrame pericárdico, arritmia
Trastornos vasculares Frecuentes: Muy raras:	Hipertensión Isquemia periférica, hipotensión [§]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Disnea*, tos* Epistaxis, trastorno respiratorio, congestión nasal, rinitis, tos no productiva Infiltrados pulmonares [§] , neumonitis [§] Fibrosis pulmonar, hipertensión arterial pulmonar [#]
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras: Frecuencia no conocida:	Náuseas/vómitos, dolor abdominal, diarrea, estomatitis, dispepsia Estomatitis ulcerosa, dolor en el cuadrante superior derecho, glositis, gingivitis, estreñimiento, deposiciones blandas Pancreatitis, colitis isquémica, colitis ulcerosa, hemorragia gingival Trastorno periodontal NEOM, trastorno dental NEOM [§] , pigmentación lingual
Trastornos hepato biliares Frecuentes: Muy raras:	Hepatomegalia Hepatotoxicidad, (incluyendo muerte)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Alopecia, prurito*, piel seca*, erupción*, sudoración aumentada Psoriasis (nueva aparición o agravada) [§] , erupción maculopapular, erupción eritematosa, eczema, eritema, trastorno de la piel Síndrome de Stevens Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Mialgia, artralgia, dolor musculoesquelético Artritis Rabdomiolisis, miositis, calambres en las piernas, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios Frecuentes: Muy raras:	Micciones frecuentes Fallo renal, insuficiencia renal, síndrome nefrótico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Frecuentes:	Amenorrea, dolor de mama, dismenorrea, menorragia, trastorno menstrual, trastorno vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: Frecuentes: Muy raras:	Inflamación en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección*, fatiga, escalofríos, pirexia [§] , síntomas tipo gripal [§] , astenia, irritabilidad, dolor de pecho, malestar general Dolor en la zona de inyección Necrosis en la zona de inyección, edema de cara
Exploraciones complementarias Muy frecuentes:	Disminución de peso

*Estas reacciones solamente fueron frecuentes con IntronA en monoterapia

[§]Ver sección 4.4

[#]Ficha técnica de los productos que contienen interferón, ver debajo de Hipertensión arterial pulmonar.

Estas reacciones adversas también se han notificado con IntronA en monoterapia.

Las reacciones adversas observadas en hepatitis C son las mismas que aquellas notificadas 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, pirexia, 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 cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver sección 4.4).

En raras ocasiones, se ha notificado el desarrollo de una miocardiopatía, que puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento con interferón alfa, en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con medicamentos que contienen interferón alfa, especialmente en pacientes con factores de riesgo para HAP (como hipertensión portal, infección por el VIH o cirrosis). Los episodios se notificaron en distintos momentos, incluso varios meses después de comenzar el tratamiento con interferón alfa.

Se han notificado una amplia variedad de alteraciones autoinmunes y alteraciones mediadas por el sistema inmunitario con interferones alfa tales como trastornos tiroideos, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, vasculitis, neuropatías tales como mononeuropatías (ver también sección 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 notificado casos de pancitopenia moderada normalmente reversible. 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 ADNp vírica.

Niños y adolescentes

Hepatitis C crónica - Tratamiento de combinación con ribavirina

En ensayos clínicos con 118 niños y adolescentes (de 3 a 16 años de edad), el 6 % interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas. En general, el perfil de reacciones adversas en la escasa población de niños y adolescentes estudiada fue similar al observado en adultos, aunque específicamente en pediatría puede darse la inhibición del crecimiento, ya que se observó durante el tratamiento una disminución del percentil de altura (media de la disminución del percentil de 9 percentiles) y del percentil de peso (media de la disminución del percentil de 13 percentiles). En los 5 años del periodo de seguimiento después del tratamiento, los niños tuvieron una altura media del percentil 44, que era inferior a la mediana de la población normal y menor a su altura basal media (percentil 48). Veinte (21 %) de 97 niños presentaron una disminución del percentil de altura > de 15 percentiles, de los cuales 10 de los 20 niños presentaron una disminución del percentil de altura > de 30 percentiles desde el inicio del tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo (hasta 5 años). Se obtuvo la altura final en la edad adulta de 14 de estos niños y demostró que 12 seguían presentando déficits de altura con percentiles >15, entre 10 a 12 años después de la finalización del tratamiento. Durante el tratamiento de combinación con IntronA y ribavirina hasta 48 semanas, se observó inhibición del crecimiento, que conllevó una reducción de la altura final adulta en algunos pacientes. En concreto, la disminución en la media del percentil de altura desde la visita inicial hasta el final del seguimiento a largo plazo fue más destacada en niños en edad prepuberal (ver sección 4.4).

Además, durante el tratamiento y durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento, se notificaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, ideación o intentos de suicidio (2,4 % frente a 1 %). Al igual que en los pacientes adultos, los niños y adolescentes también experimentaron otros acontecimientos adversos psiquiátricos (por ejemplo depresión, labilidad emocional y somnolencia) (ver sección 4.4). Además, se presentaron más frecuentemente en comparación con pacientes adultos, trastornos en el punto de inyección, pirexia, anorexia, vómitos, y labilidad emocional en niños y adolescentes. Se necesitaron modificaciones de la dosis en el 30 % de los pacientes, en la mayoría de los casos debido a anemia y neutropenia.

Las reacciones adversas enumeradas en la **Tabla 2** se basan en la experiencia en dos ensayos clínicos multicéntricos en niños y adolescentes. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas muy frecuente y frecuentemente en ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con IntronA en combinación con ribavirina

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones Muy frecuentes: Frecuentes:	Infección vírica, faringitis Infección fúngica, infección bacteriana, infección pulmonar, otitis media, absceso dental, herpes simplex, infección del tracto urinario, vaginitis, gastroenteritis

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) Frecuentes:	Neoplasia (inespecífica)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Frecuentes:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfadenopatía
Trastornos endocrinos Muy frecuentes: Frecuentes:	Hipotiroidismo [§] Hipertiroidismo [§] , virilización
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Frecuentes:	Anorexia Hipertrigliceridemia [§] , hiperuricemia, apetito aumentado
Trastornos psiquiátricos[§] Muy frecuentes: Frecuentes:	Depresión, labilidad emocional, insomnio Ideación suicida, reacción agresiva, confusión, trastorno del comportamiento, agitación, sonambulismo, ansiedad, nerviosismo, trastorno del sueño, ensoñación anormal, apatía
Trastornos del sistema nervioso[§] Muy frecuentes: Frecuentes:	Cefalea, mareo Hiperkinesia, temblor, disfonía, parestesia, hipoestesia, hiperestesia, concentración alterada, somnolencia
Trastornos oculares Frecuentes:	Conjuntivitis, dolor ocular, visión anormal, trastorno de la glándula lagrimal
Trastornos vasculares Frecuentes:	Rubefacción, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes:	Disnea, taquipnea, epistaxis, tos, congestión nasal, irritación nasal, rinorrea, estornudos
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes:	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal Ulceración de la boca, estomatitis ulcerosa, estomatitis, dolor en el cuadrante superior derecho, dispepsia, glositis, reflujo gastroesofágico, trastorno rectal, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, deposiciones blandas, dolor dental, trastorno dental
Trastornos hepatobiliares Frecuentes:	Función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes: Frecuentes:	Alopecia, erupción Reacción de fotosensibilidad, erupción maculopapular, eczema, acné, trastorno de la piel, trastorno de las uñas, cambio de color de la piel, prurito, piel seca, eritema, cardenal, sudoración aumentada
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Trastornos renales y urinarios Frecuentes:	Enuresis, trastorno de la micción, incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Frecuentes:	<u>Femenino</u> : amenorrea, menorragia, trastorno menstrual, trastorno vaginal <u>Masculino</u> : dolor testicular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: Frecuentes:	Inflamación en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección, fatiga, escalofríos, pirexia [§] , síntomas de tipo gripal [§] , malestar general, irritabilidad Dolor de pecho, astenia, edema, dolor en la zona de inyección
Exploraciones complementarias Muy frecuentes:	Disminución del índice de crecimiento (disminución de la altura y/o peso por edad) [§]
Lesiones traumáticas e intoxicaciones Frecuentes:	Laceración cutánea

[§]Ver sección 4.4

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han notificado 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: 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 3 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 en pacientes adultos

En pacientes adultos que recibieron interferón en combinación con ribavirina, se alcanzó una tasa de respuesta sostenida del 47 %. Se ha demostrado una eficacia superior con la combinación de interferón pegilado y ribavirina (se alcanzó una tasa de respuesta sostenida del 61 % en un estudio que se realizó en pacientes no tratados previamente, con una dosis de ribavirina > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

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 sostenida, 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 3 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 sostenida. Las tasas de respuesta virológica sostenida 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 3**.

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 3**).

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 $\geq 80\%$ de su tratamiento presentaron una mayor respuesta sostenida a los 6 meses después de 1 año de tratamiento, con respecto a aquellos que recibieron $< 80\%$ del tratamiento (56 % frente a 32 % en el ensayo C/198-580).

Tabla 3 Tasas de respuesta virológica sostenida con IntronA + ribavirina (un año de tratamiento) por genotipo y carga viral

Genotipo del VHC	I N=503 C95-132/195-143	I/R N=505 C95-132/195-143	I/R N=505 C/198-580
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 3 veces a la semana)			
I/R IntronA (3 MUI 3 veces a la semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día)			

Pacientes coinfectados con VHC/VIH

Se han llevado a cabo dos ensayos en pacientes coinfectados con VIH y VHC. En general, en ambos ensayos, los pacientes que recibieron IntronA más ribavirina, tuvieron menos probabilidades de responder que los pacientes que recibieron interferón alfa-2b pegilado con ribavirina. La respuesta al tratamiento en ambos ensayos se expone en la **Tabla 4**. El Ensayo 1 (RIBAVIC; P01017) fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico que incluyó 412 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (1,5 microgramos(μ g)/kg/semana) más ribavirina (800 mg/día) o IntronA (3 MUI tres veces por semana (TVS)) más ribavirina (800 mg/día) durante 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses. El Ensayo 2 (P02080) fue un ensayo aleatorizado, en un solo centro que incluyó 95 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que

estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 µg/semana según su peso) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso) o IntronA (3 MUI TVS) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso). La duración de la terapia fue de 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses excepto para los pacientes infectados con los genotipos 2 ó 3 y con una carga viral < 800.000 UI/ml (Amplicor) que fueron tratados durante 24 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses.

Tabla 4 Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo tras IntronA en combinación con ribavirina frente a interferón alfa-2b pegilado en combinación con ribavirina en pacientes coinfectados con VHC/VIH

	Ensayo 1 ¹			Ensayo 2 ²		
	interferón alfa-2b pegilado (1,5 µg/kg/semana) + ribavirina (800 mg)	IntronA (3 MUI TVS) + ribavirina (800 mg)	valor de p ^a	interferón alfa-2b pegilado (100 ó 150 ^c µg/semana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	IntronA (3 MUI TVS) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	valor de p ^b
Todos	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipo 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = millones de unidades internacionales; TVS = tres veces por semana.
a: valor de p basado en el test "Cochran-Mantel Haenszel Chi cuadrado".
b: valor de p basado en el test "chi-cuadrado".
c: pacientes < 75 kg que recibieron 100 µg/semana de interferón alfa-2b pegilado y pacientes ≥ 75 kg que recibieron 150 µg/semana de interferón alfa-2b pegilado.
d: la dosis de ribavirina fue de 800 mg para pacientes < 60 kg, 1.000 mg para pacientes 60-75 kg, y 1.200 mg para pacientes > 75 kg.

¹Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.
²Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

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.

Datos de eficacia a largo plazo

En un estudio amplio, se reclutaron al finalizar el tratamiento 1.071 pacientes procedentes de un ensayo previo con interferón alfa-2b no pegilado o interferón alfa-2b no pegilado/ribavirina, para evaluar la duración de la respuesta virológica sostenida y valorar el impacto de la negatividad viral persistente sobre los resultados clínicos. De 462 pacientes que completaron un seguimiento a largo plazo de al menos 5 años de duración, sólo 12 pacientes con respuesta sostenida, de un total de 492 sufrieron una recaída durante este estudio.

La estimación del método de Kaplan-Meier para la respuesta sostenida persistente durante 5 años para todos los pacientes es del 97 % con Intervalo de Confianza del 95 % de [95 %, 99 %].

La respuesta virológica sostenida después del tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón alfa-2b no pegilado (con o sin ribavirina) da lugar a un aclaramiento a largo plazo del virus que conduce a la resolución de la infección hepática y a la 'curación' clínica del paciente con hepatitis C crónica. No

obstante, esto no descarta la aparición de acontecimientos hepáticos en pacientes con cirrosis (incluido hepatocarcinoma).

Hepatitis C crónica en niños y adolescentes

Se han llevado a cabo tres ensayos clínicos en niños y adolescentes; dos con interferón estándar y ribavirina, y uno con interferón pegilado y ribavirina. Los pacientes que recibieron IntronA más ribavirina tuvieron menor probabilidad de responder que aquellos que recibieron interferón alfa-2b pegilado y ribavirina.

Se incluyeron en dos ensayos multicéntricos niños y adolescentes de 3 a 16 años de edad con hepatitis C crónica compensada y ARN-VHC detectable (analizado por un laboratorio central a través de RT-PCR) y recibieron IntronA 3 MUI/m² 3 veces por semana además de ribavirina 15 mg/kg por día durante 1 año seguido de 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Se incluyeron un total de 118 pacientes: 57 % hombres, 80 % caucásicos, y 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 años de edad. La población incluida estaba constituida principalmente por niños con hepatitis C de leve a moderada. En los dos ensayos multicéntricos las tasas de respuesta virológica sostenida en niños y adolescentes fueron similares a la de los adultos. Debido a la falta de datos en estos dos ensayos multicéntricos en niños con progresión grave de la enfermedad, y la posibilidad de reacciones adversas, es necesario evaluar minuciosamente el riesgo/beneficio de la combinación de ribavirina e interferón alfa-2b en esta población (ver secciones 4.1, 4.4 y 4.8).

Los resultados del estudio se resumen en la **Tabla 5**.

Tabla 5 Respuesta virológica sostenida en niños y adolescentes no tratados previamente

	IntronA 3 MUI/m² 3 veces por semana + ribavirina 15 mg/kg/día
Respuesta global ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*
*Número (%) de pacientes	
^a Definida por ARN VHC por debajo de los límites de detección utilizando una técnica RT-PCR tanto al final del tratamiento como en el periodo de seguimiento	

Datos de eficacia a largo plazo

En un ensayo observacional de seguimiento a largo plazo de cinco años se reclutaron 97 pacientes pediátricos con hepatitis C crónica tras su tratamiento en los ensayos multicéntricos con interferón estándar. El setenta por ciento (68/97) de todos los pacientes reclutados completaron este ensayo, de los cuales el 75 % (42/56) presentaron respuesta sostenida. El objetivo del ensayo fue la evaluación anual de la duración de la respuesta virológica sostenida (RVS) y evaluar el impacto de la negatividad viral continuada sobre los resultados clínicos en pacientes que presentaban respuesta sostenida 24 semanas después del tratamiento con interferón alfa-2b y ribavirina durante 48 semanas. Todos los pacientes pediátricos excepto uno mantuvieron respuesta virológica sostenida durante el seguimiento a largo plazo después de terminar el tratamiento con interferón alfa-2b más ribavirina. La estimación de Kaplan-Meier para la respuesta sostenida continuada durante 5 años es del 98 % [IC 95 %: 95 %, 100 %] para pacientes pediátricos tratados con interferón alfa-2b y ribavirina. Además, el 98 % (51/52) con niveles normales de ALT en la semana 24 de seguimiento mantuvieron niveles normales de ALT en su última visita.

La RVS después del tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón alfa-2b no pegilado y ribavirina produce un aclaramiento del virus a largo plazo que proporciona resolución de la infección hepática y 'curación' clínica de la hepatitis crónica por el virus C. Sin embargo, esto no descarta la aparición de reacciones hepáticas en pacientes con cirrosis (incluido hepatocarcinoma).

Resultados del ensayo clínico llevado a cabo con interferón alfa-2b pegilado y ribavirina

En un ensayo multicéntrico, niños y adolescentes de 3 a 17 años de edad con hepatitis C crónica compensada y ARN-VHC detectable fueron tratados con 60 µg/m² de peginterferón alfa-2b más 15 mg/kg por día de ribavirina una vez a la semana durante 24 ó 48 semanas, basándose en el genotipo VHC y en la carga viral basal. Todos los pacientes tuvieron un seguimiento de 24 semanas tras el tratamiento. Un total de 107 pacientes recibieron tratamiento, de los cuales el 52 % fueron mujeres, 89 % Caucásicos, 67 % VHC-Genotipo 1 y 63% < 12 años de edad. La población incluida consistió principalmente en niños con hepatitis C de leve a moderada. Debido a la falta de datos en niños con una progresión severa de la enfermedad y la posibilidad de reacciones adversas, es necesario evaluar minuciosamente el balance riesgo/beneficio de la combinación de peginterferón alfa-2b con ribavirina en esta población (ver sección 4.4 de las fichas técnicas de peginterferón alfa-2b y de ribavirina). Los resultados del estudio se resumen en la **Tabla 6**.

Tabla 6 Tasa de respuesta virológica sostenida (n^{a,b} (%)) en niños y adolescentes no tratados previamente por genotipo y duración del tratamiento – Todos los pacientes
n = 107

	24 semanas	48 semanas
Todos los genotipos	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotipo 1	-	38/72 (53 %)
Genotipo 2	14/15 (93 %)	-
Genotipo 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotipo 4	-	4/5 (80 %)

a: La respuesta al tratamiento fue definida como ARN-VHC no detectable tras las 24 semanas del tratamiento, límite de detección inferior = 125 UI/ml.
b: n = número de respondedores/número de sujetos que tenían genotipo y una duración del tratamiento asignada.
c: Pacientes de genotipo 3 con baja carga viral (< 600.000 UI/ml) recibieron el tratamiento 24 semanas mientras aquellos de genotipo 3 y alta carga viral (≥ 600.000 UI/ml) recibieron el tratamiento 48 semanas.

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.

Niños y adolescentes

Se resumen en la **Tabla 7** las propiedades farmacocinéticas a dosis múltiple para IntronA inyectable y ribavirina cápsulas en niños y adolescentes entre 5 y 16 años de edad con hepatitis C crónica. Las farmacocinéticas de IntronA y ribavirina (dosis normalizadas) son similares en adultos y niños o adolescentes.

Tabla 7 Parámetros farmacocinéticos a dosis múltiple medios (% CV) para IntronA y ribavirina cápsulas cuando se administran a niños o adolescentes con hepatitis C crónica

Parámetros	Ribavirina 15 mg/kg/día divididos en 2 tomas (n = 17)	IntronA 3 MUI/m ² 3 veces por semana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Aclaramiento aparente l/h/kg	0,27 (27)	No realizado

*AUC₁₂ (ng.h/ml) para Ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.h/ml) para IntronA

Transferencia a través de líquido seminal

Se ha estudiado la transferencia seminal de la ribavirina. La concentración de ribavirina en líquido seminal es aproximadamente dos veces mayor en comparación con la concentración en suero. Sin embargo, se ha estimado la exposición sistémica de ribavirina en la pareja femenina después de la relación sexual con un paciente tratado y sigue siendo extremadamente limitada en comparación con la concentración plasmática terapéutica de ribavirina.

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 sección 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.

IntronA más ribavirina

No se han realizado estudios en animales jóvenes para examinar los efectos del tratamiento con interferón alfa-2b sobre el crecimiento, desarrollo, maduración sexual y comportamiento. Los resultados preclínicos de toxicidad juvenil han demostrado una disminución menor, relacionada con la dosis en el crecimiento global en ratas recién nacidas tratadas con ribavirina (ver sección 5.3 de la ficha técnica de Rebetol si se va a administrar IntronA en combinación con ribavirina).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidrogenofosfato de disodio anhidro
Dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato
Edetato disódico
Cloruro sódico
M-cresol
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 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 y 8 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto puede conservarse durante un máximo de 28 días entre 2 °C y 8 °C. En su uso, otros tiempos y otras condiciones de conservación quedarán bajo la responsabilidad del usuario.

Dentro de su periodo de validez, la solución puede mantenerse, para su transporte, a temperatura igual o 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 debe desecharse.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Para las condiciones de conservación del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Se incluyen 2,5 ml de solución (correspondiente a 25 MUI) en un vial multidosis (vidrio de tipo I) con tapón (goma de halobutilo), sello de tipo “flip-off” (aluminio), cápsula (polipropileno).

IntronA se suministra como:

- Envase de 1 vial.
- Envase de 1 vial, 6 jeringas para inyección de 1 ml, 6 agujas para inyección y 12 toallitas limpiadoras.
- Envase de 1 vial, 6 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y dispositivo de protección de la aguja y 12 toallitas limpiadoras.

- Envase de 1 vial, 6 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y 12 toallitas limpiadoras.
- Envase de 2 viales.
- Envase de 2 viales, 12 jeringas para inyección de 1 ml, 12 agujas para inyección y 24 toallitas limpiadoras.
- Envase de 2 viales, 12 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y dispositivo de protección de la aguja y 24 toallitas limpiadoras.
- Envase de 2 viales, 12 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y 24 toallitas limpiadoras.
- Envase de 12 viales.
- Envase de 12 viales, 72 jeringas para inyección de 1 ml, 72 agujas para inyección y 144 toallitas limpiadoras.
- Envase de 12 viales, 72 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y dispositivo de protección de la aguja y 144 toallitas limpiadoras.
- Envase de 12 viales, 72 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y 144 toallitas limpiadoras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No todas las formas farmacéuticas y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones. Asegúrese de seleccionar la forma farmacéutica y la concentración adecuadas.

IntronA solución inyectable o para perfusión puede inyectarse directamente tras extraer del vial con una jeringa para inyección estéril las dosis adecuadas.

En el prospecto se facilitan instrucciones detalladas sobre la administración subcutánea del producto (consultar "Cómo autoinyectarse IntronA").

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 inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) en un frasco de vidrio o bolsa de PVC para vía intravenosa y administrar a lo largo de 20 minutos.

Con IntronA no puede perfundirse concomitantemente ningún otro medicamento.

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, antes de su administración, IntronA, solución inyectable o para perfusión, deberá examinarse visualmente en cuanto a partículas y cambio de color. La solución debe ser transparente e incolora.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Waarderweg 39
 2031 BN Haarlem
 Países Bajos

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
EU/1/99/127/048
EU/1/99/127/049
EU/1/99/127/050
EU/1/99/127/051
EU/1/99/127/052
EU/1/99/127/053

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

Fecha de la primera autorización: 9/marzo/2000

Fecha de la última renovación: 9/marzo/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

Medicamento con autorización anulada

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Brinny)
Brinny
Innishannon –
Co. Cork
Irlanda

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Bélgica

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPSS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IntronA 3 millones de UI/0,5 ml solución inyectable o para perfusión
interferón alfa-2b

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 3 millones de UI de interferón alfa-2b en 0,5 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidrogenofosfato de disodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

3 millones de UI/0,5 ml solución inyectable o para perfusión

1 vial unidosis

1 vial unidosis, 1 jeringa para inyección de 1 ml, 1 aguja para inyección y 1 toallita limpiadora

6 viales unidosis, 6 jeringas para inyección de 1 ml, 6 agujas para inyección y 6 toallitas limpiadoras

12 viales unidosis, 12 jeringas para inyección de 1 ml, 12 agujas para inyección y 12 toallitas limpiadoras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea o intravenosa.

Diluir antes del uso intravenoso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Tras la extracción de la dosis, la solución restante deberá desecharse.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/127/011 1 vial unidosis

EU/1/99/127/012 1 vial unidosis, 1 jeringa para inyección de 1 ml, 1 aguja para inyección y 1 toallita limpiadora

EU/1/99/127/013 6 viales unidosis, 6 jeringas para inyección de 1 ml, 6 agujas para inyección y 6 toallitas limpiadoras

EU/1/99/127/014 12 viales unidosis, 12 jeringas para inyección de 1 ml, 12 agujas para inyección y 12 toallitas limpiadoras

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

IntronA 3 MUI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta del vial

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

IntronA 3 millones de UI/0,5 ml solución inyectable o para perfusión
interferón alfa-2b
Vía subcutánea/IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

3 millones de UI/0,5 ml

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IntronA 5 millones de UI/0,5 ml solución inyectable o para perfusión
interferón alfa-2b

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 5 millones de UI de interferón alfa-2b en 0,5 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidrogenofosfato de disodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

5 millones de UI/0,5 ml solución inyectable o para perfusión

1 vial unidosis

1 vial unidosis, 1 jeringa para inyección de 1 ml, 1 aguja para inyección y 1 toallita limpiadora

6 viales unidosis, 6 jeringas para inyección de 1 ml, 6 agujas para inyección y 6 toallitas limpiadoras

12 viales unidosis, 12 jeringas para inyección de 1 ml, 12 agujas para inyección y 12 toallitas limpiadoras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea o intravenosa.

Diluir antes del uso intravenoso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Tras la extracción de la dosis, la solución restante deberá desecharse.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/127/015 1 vial unidosis

EU/1/99/127/016 1 vial unidosis, 1 jeringa para inyección de 1 ml, 1 aguja para inyección y 1 toallita limpiadora

EU/1/99/127/017 6 viales unidosis, 6 jeringas para inyección de 1 ml, 6 agujas para inyección y 6 toallitas limpiadoras

EU/1/99/127/018 12 viales unidosis, 12 jeringas para inyección de 1 ml, 12 agujas para inyección y 12 toallitas limpiadoras

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

IntronA 5 MUI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta del vial

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

IntronA 5 millones de UI/0,5 ml solución inyectable o para perfusión
interferón alfa-2b
Vía subcutánea/IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 millones de UI/0,5 ml

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IntronA 10 millones de UI/ml solución inyectable o para perfusión
interferón alfa-2b

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 10 millones de UI de interferón alfa-2b en 1 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidrogenofosfato de disodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 millones de UI/ml solución inyectable o para perfusión

1 vial unidosis

1 vial unidosis, 1 jeringa para inyección de 2 ml, 1 aguja para inyección y 1 toallita limpiadora

6 viales unidosis, 6 jeringas para inyección de 2 ml, 6 agujas para inyección y 6 toallitas limpiadoras

12 viales unidosis, 12 jeringas para inyección de 2 ml, 12 agujas para inyección y 12 toallitas limpiadoras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea o intravenosa.

Diluir antes del uso intravenoso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Tras la extracción de la dosis, la solución restante deberá desecharse.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/127/019 1 vial unidosis

EU/1/99/127/020 1 vial unidosis, 1 jeringa para inyección de 2 ml, 1 aguja para inyección y 1 toallita limpiadora

EU/1/99/127/021 6 viales unidosis, 6 jeringas para inyección de 2 ml, 6 agujas para inyección y 6 toallitas limpiadoras

EU/1/99/127/022 12 viales unidosis, 12 jeringas para inyección de 2 ml, 12 agujas para inyección y 12 toallitas limpiadoras

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

IntronA 10 millones ui/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta del vial

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

IntronA 10 millones de UI/ml solución inyectable o para perfusión
interferón alfa-2b
Vía subcutánea/IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 millones de UI/ml

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IntronA 18 millones de UI/3 ml solución inyectable o para perfusión
interferón alfa-2b

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 18 millones de UI de interferón alfa-2b en 3 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidrogenofosfato de disodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

18 millones de UI/3 ml solución inyectable o para perfusión

1 vial multidosis

1 vial multidosis, 6 jeringas para inyección de 1 ml, 6 agujas para inyección y 12 toallitas limpiadoras

1 vial multidosis, 6 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y dispositivo de protección de la aguja y 12 toallitas limpiadoras

2 viales multidosis

2 viales multidosis, 12 jeringas para inyección de 1 ml, 12 agujas para inyección y 24 toallitas limpiadoras

2 viales multidosis, 12 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y dispositivo de protección de la aguja y 24 toallitas limpiadoras

12 viales multidosis

12 viales multidosis, 72 jeringas para inyección de 1 ml, 72 agujas para inyección y 144 toallitas limpiadoras

12 viales multidosis, 72 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y dispositivo de protección de la aguja y 144 toallitas limpiadoras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea o intravenosa.

Diluir antes del uso intravenoso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/127/023 1 vial multidosis
EU/1/99/127/024 1 vial multidosis, 6 jeringas para inyección de 1 ml, 6 agujas para inyección y 12 toallitas limpiadoras
EU/1/99/127/045 1 vial multidosis, 6 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y dispositivo de protección de la aguja y 12 toallitas limpiadoras
EU/1/99/127/025 2 viales multidosis
EU/1/99/127/041 2 viales multidosis, 12 jeringas para inyección de 1 ml, 12 agujas para inyección y 24 toallitas limpiadoras
EU/1/99/127/046 2 viales multidosis, 12 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y dispositivo de protección de la aguja y 24 toallitas limpiadoras
EU/1/99/127/026 12 viales multidosis
EU/1/99/127/042 12 viales multidosis, 72 jeringas para inyección de 1 ml, 72 agujas para inyección y 144 toallitas limpiadoras
EU/1/99/127/047 12 viales multidosis, 72 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y dispositivo de protección de la aguja y 144 toallitas limpiadoras

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

IntronA 18 MUI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta del vial

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

IntronA 18 millones de UI/3 ml solución inyectable o para perfusión
interferón alfa-2b
Vía subcutánea/IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

18 millones de UI/3 ml

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IntronA 25 millones de UI/2,5 ml solución inyectable o para perfusión
interferón alfa-2b

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 25 millones de UI de interferón alfa-2b en 2,5 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidrogenofosfato de disodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

25 millones de UI/2,5 ml solución inyectable o para perfusión

1 vial multidosis

1 vial multidosis, 6 jeringas para inyección de 1 ml, 6 agujas para inyección y 12 toallitas limpiadoras

1 vial multidosis, 6 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y dispositivo de protección de la aguja y 12 toallitas limpiadoras

1 vial multidosis, 6 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y 12 toallitas limpiadoras

2 viales multidosis

2 viales multidosis, 12 jeringas para inyección de 1 ml, 12 agujas para inyección y 24 toallitas limpiadoras

2 viales multidosis, 12 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y dispositivo de protección de la aguja y 24 toallitas limpiadoras

2 viales multidosis, 12 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y 24 toallitas limpiadoras

12 viales multidosis

12 viales multidosis, 72 jeringas para inyección de 1 ml, 72 agujas para inyección y 144 toallitas limpiadoras

12 viales multidosis, 72 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y dispositivo de protección de la aguja y 144 toallitas limpiadoras

12 viales multidosis, 72 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y 144 toallitas limpiadoras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea o intravenosa.

Diluir antes del uso intravenoso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/127/027 1 vial multidosis

EU/1/99/127/028 1 vial multidosis, 6 jeringas para inyección de 1 ml, 6 agujas para inyección y 12 toallitas limpiadoras

EU/1/99/127/048 1 vial multidosis, 6 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y dispositivo de protección de la aguja y 12 toallitas limpiadoras

EU/1/99/127/051 1 vial multidosis, 6 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y 12 toallitas limpiadoras

EU/1/99/127/029 2 viales multidosis

EU/1/99/127/043 2 viales multidosis, 12 jeringas para inyección de 1 ml, 12 agujas para inyección y 24 toallitas limpiadoras

EU/1/99/127/049 2 viales multidosis, 12 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y dispositivo de protección de la aguja y 24 toallitas limpiadoras

EU/1/99/127/052 2 viales multidosis, 12 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y 24 toallitas limpiadoras

EU/1/99/127/030 12 viales multidosis

EU/1/99/127/044 12 viales multidosis, 72 jeringas para inyección de 1 ml, 72 agujas para inyección y 144 toallitas limpiadoras

EU/1/99/127/050 12 viales multidosis, 72 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y dispositivo de protección de la aguja y 144 toallitas limpiadoras

EU/1/99/127/053 12 viales multidosis, 72 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y 144 toallitas limpiadoras

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

IntronA 25 MUI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta del vial

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

IntronA 25 millones de UI/2,5 ml solución inyectable o para perfusión
interferón alfa-2b
Vía subcutánea/IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

25 millones de UI/2,5 ml

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

IntronA 3 millones de UI/0,5 ml solución inyectable o para perfusión interferón alfa-2b

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es IntronA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar IntronA
3. Cómo usar IntronA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de IntronA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es IntronA y para qué se utiliza

IntronA (interferón alfa-2b) modifica la respuesta del sistema inmune del organismo para ayudar en la lucha frente a infecciones y enfermedades graves.

IntronA se utiliza en pacientes adultos 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 en pacientes adultos para el tratamiento de las hepatitis B o C crónicas, que son infecciones virales del hígado.

IntronA se utiliza, en combinación con ribavirina, en niños a partir de 3 años de edad y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar IntronA

No use IntronA:

- si es alérgico al interferón o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si presenta una enfermedad cardíaca grave.
- si presenta una disfunción renal o hepática.
- si presenta una enfermedad hepática avanzada descompensada (no controlada).
- si presenta una hepatitis y ha sido tratado recientemente con medicamentos que deprimen el sistema inmune (excluyendo el tratamiento breve con corticosteroides).
- si presenta historia de epilepsia (convulsiones).
- si 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 presenta una enfermedad tiroidea que no esté bien controlada.

- si está siendo tratado con telbivudina (ver sección "Uso de IntronA con otros medicamentos").

Niños y adolescentes:

- si tuvo un trastorno nervioso o mental grave, como una depresión grave o pensamientos de suicidio.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar IntronA

- si está embarazada o piensa quedarse embarazada (ver sección "Embarazo y lactancia").
- si está siendo tratado por una enfermedad mental o ha tenido un tratamiento en el pasado para algún otro trastorno nervioso o mental, incluyendo depresión (como sensación de tristeza, desánimo) o comportamiento suicida u homicida (ver sección 4 "Posibles efectos adversos"). El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con presencia o historia de trastornos psiquiátricos graves está contraindicado (ver sección "No use IntronA").
- si tiene cirrosis u otros problemas del hígado (excluyendo la hepatitis B o C).
- si tiene 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 desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria, tales como fiebre, tos o cualquier dificultad respiratoria, comuníquese a su médico.
- si presenta una hemorragia anormal u observa que se le producen hematomas, acuda a su médico inmediatamente.
- si desarrolla síntomas de reacción alérgica grave (tales como dificultad para respirar, ruidos torácicos o ronchas cutáneas) mientras esté tomando este medicamento, acuda inmediatamente al médico.
- si también está siendo tratado por el VIH (ver sección "Uso de IntronA con otros medicamentos").
- si tiene una infección, actual o previa, con el virus de la hepatitis B, ya que su médico puede querer controlarle más estrechamente.
- si ha recibido un trasplante de órganos, riñón o hígado, el tratamiento con interferón puede aumentar el riesgo de rechazo. Asegúrese de comentar esto con su médico.

Se han comunicado trastornos dentales y de las encías, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con IntronA y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de IntronA y ribavirina. Deberá cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si presenta esta reacción, asegúrese de enjuagarse bien la boca después.

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 tensión 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, pensamientos suicidas o ha intentado suicidarse, o tiene historial de abuso de sustancias (por ej., alcohol o drogas).

Si está tomando shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas, comuníquese a su médico.

Otros medicamentos e IntronA

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.

Pacientes que también presentan infección por VIH: La acidosis láctica y el empeoramiento de la función hepática son efectos adversos asociados con la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA), un tratamiento para el VIH. Si usted está recibiendo TARGA, la adición de IntronA y ribavirina puede aumentar su riesgo de acidosis láctica y fallo hepático. Su médico le monitorizará en cuanto a signos y síntomas de estas enfermedades (Asegúrese de leer también el Prospecto de la ribavirina). Además, los pacientes tratados con IntronA y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia (número bajo de glóbulos rojos).

Si usted toma telbivudina con interferón alfa-2a pegilado o cualquier tipo de interferón inyectable, tiene un riesgo más alto de desarrollar neuropatía periférica (entumecimiento, hormigueo y / o sensación de ardor en los brazos y / o piernas). Estos acontecimientos también pueden ser más graves. Por lo tanto, la combinación de IntronA con telbivudina está contraindicada.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Uso de IntronA con alimentos, bebidas y alcohol

Mientras esté siendo tratado 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 tensión arterial.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. En los estudios en animales gestantes, los interferones a veces han provocado aborto. Se desconoce el efecto sobre el embarazo humano.

Si se le prescribe IntronA en combinación con ribavirina, la ribavirina puede ser muy perjudicial para el feto, por lo que todos los pacientes, tanto hombres como mujeres, deben tomar precauciones especiales en su actividad sexual si existe alguna posibilidad de que se produzca el embarazo:

- si es una **chica** o una **mujer** en edad fértil, debe dar un resultado negativo en un test de embarazo antes del tratamiento, cada mes durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes al fin del tratamiento. Usted debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 4 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.
- si usted es un **hombre** que está tomando ribavirina, no tenga relaciones sexuales con una mujer embarazada sin utilizar un condón. Esto disminuirá la posibilidad de que la ribavirina pase al cuerpo de la mujer. Si su pareja femenina no está embarazada pero está en edad fértil, se debe realizar cada mes durante el tratamiento una prueba de embarazo y durante los 7 meses siguientes al final del tratamiento. Puede comentar esto con su médico. Si es un paciente varón, usted o su pareja deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 7 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.

Se desconoce si este medicamento está presente en la leche materna. Por lo tanto, no dé el pecho a un lactante si está siendo tratada con IntronA. En terapia de combinación con ribavirina, preste atención a la información correspondiente de los medicamentos que contienen ribavirina.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca o maneje máquinas si el uso de este medicamento le produce somnolencia, cansancio o confusión.

IntronA contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por 0,5 ml, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar IntronA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. 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: *Adultos* – 3 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina o sola. *Niños a partir de 3 años de edad y adolescentes* – 3 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina (por favor ver también el prospecto de ribavirina).

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 (ver sección “CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA” al final del prospecto).

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 inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (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 no puede perfundirse concomitantemente ningún otro medicamento.

Se administra una dosis de IntronA en cada día programado. IntronA se administra de manera diaria (5 o 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, o se lo administra a un niño, hágalo en el momento de acostarse.

Siga exactamente las instrucciones de administración de IntronA de su médico. No supere la dosis recomendada y use IntronA durante el tiempo que se le haya prescrito.

Si usa más IntronA del que debe

Comuníquese a su médico o profesional sanitario lo antes posible.

Si olvidó usar IntronA

Si está usted autoadministrándose el tratamiento, o si usted está cuidando un niño que toma IntronA en combinación con ribavirina, inyecte la dosis recomendada cuando se dé cuenta del olvido y luego continúe con su tratamiento normal. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si le han programado la inyección diaria de este medicamento 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, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica.

Psiquiatría y sistema nervioso central:

Algunas personas pueden sufrir depresión cuando toman IntronA solo o en combinación con ribavirina, y en algunos casos, algunas de ellas tuvieron pensamientos de atacar a otros, pensamientos suicidas o comportamiento agresivo (algunas veces hacia otras personas). Algunos pacientes han llegado a suicidarse. Solicite atención de urgencia si nota que se está deprimiendo o que tiene pensamientos suicidas o cambios en su comportamiento. Puede que necesite pedir ayuda a un miembro de su familia o a un amigo íntimo para que le ayude a estar alerta ante síntomas de depresión o cambios en su comportamiento.

Los niños y adolescentes son particularmente propensos a desarrollar depresión cuando son tratados con IntronA y ribavirina. Contacte inmediatamente con el médico o busque tratamiento de urgencia si muestran cualquier síntoma de comportamiento inusual, se sienten deprimidos, o sienten deseos de autolesionarse o de dañar a los demás.

Crecimiento y desarrollo (niños y adolescentes):

Durante el año de tratamiento con IntronA en combinación con ribavirina, algunos niños y adolescentes no crecieron ni ganaron tanto peso como el esperado. Algunos niños no alcanzaron la altura esperada durante 10-12 años después de acabar el tratamiento.

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; dificultad para respirar, confusión, dificultad para permanecer alerta, 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; pensamientos suicidas, intento de suicidio, comportamiento alterado o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), alucinaciones; 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 oculares, de la visión o de la audición, pérdida auditiva, enrojecimiento intenso o doloroso o úlceras en su piel o mucosas.

Estos pueden indicar efectos adversos graves que pueden requerir atención médica urgente. Su médico le mandará análisis de sangre para asegurar que su número de glóbulos blancos (células que combaten la infección) y de glóbulos rojos (células que transportan hierro y oxígeno), plaquetas (células que coagulan la sangre) y otros valores de laboratorio se encuentran en niveles aceptables. Se han comunicado casos de reducción moderada normalmente reversible de los tres componentes de la sangre: glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas.

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/rigidez. Si presentara estos síntomas es posible que su médico le recete paracetamol.

Los posibles efectos adversos enumerados a continuación se agrupan por frecuencia de aparición:

Muy frecuentes	(afectan a más de 1 de cada 10 pacientes)
Frecuentes	(afectan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)
Poco frecuentes	(afectan entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)
Raros	(afectan entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
Muy raros	(afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)
Frecuencia no conocida	(la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Se han comunicado los siguientes efectos adversos:

Efectos adversos comunicados muy frecuentemente:

dolor, hinchazón y enrojecimiento o daño cutáneo en el punto de inyección, caída del cabello, mareo, cambios en el apetito, dolores estomacales o abdominales, diarrea, náuseas (ganas de vomitar), infección vírica, depresión, labilidad emocional, insomnio, ansiedad, dolor de garganta y dolor al tragar, fatiga, escalofríos/rigidez, fiebre, reacción pseudogripal, sensación de malestar general, dolores de cabeza, pérdida de peso, vómitos, irritabilidad, debilidad, cambios en el estado de ánimo, tos (a veces severa), dificultad al respirar, picor, piel seca, erupción cutánea, dolor muscular repentino y severo, dolor en las articulaciones, dolor musculoesquelético, alteraciones en la analítica sanguínea incluyendo disminución en el número de glóbulos blancos. Algunos niños tuvieron una disminución de sus tasas de crecimiento (altura y peso).

Efectos adversos comunicados frecuentemente:

sed, deshidratación, tensión arterial elevada, migrañas, inflamación de alguna glándula, sofocos, problemas menstruales, disminución del apetito sexual, molestias vaginales, dolor de mama, dolor testicular, problemas con la glándula tiroidea, encías enrojecidas, sequedad de boca, enrojecimiento o llagas en la boca o en la lengua, dolor de dientes o trastornos dentales, herpes simple (herpes febril), trastorno del gusto, trastorno estomacal, dispepsia (pirosis), estreñimiento, aumento del tamaño del hígado (problemas hepáticos, a veces graves), heces blandas, en niños micción involuntaria durante el sueño, sinusitis, bronquitis, dolor ocular, problema en los conductos lacrimales, conjuntivitis (“ojos rojos”), agitación, somnolencia, sonambulismo, problemas de comportamiento, nerviosismo, congestión o goteo nasal, estornudos, respiración agitada, piel pálida o enrojecida, aparición de moretones, problemas en la piel o las uñas, psoriasis (nueva aparición o empeoramiento), aumento de la sudoración, aumento de las ganas de orinar, ligeros temblores, disminución de la sensibilidad táctil, artritis.

Efectos adversos comunicados poco frecuentemente:

infección bacteriana, sensación de hormigueo y pericarditis (inflamación del revestimiento del corazón).

Efectos adversos comunicados raramente:

neumonía.

Efectos adversos comunicados muy raramente:

tensión arterial baja, cara hinchada, diabetes, calambres en las piernas, dolor de espalda, problemas renales, alteración de algún nervio, encías sangrantes, anemia aplásica. Se ha comunicado aplasia de la serie roja, que es una enfermedad en la que el cuerpo interrumpe o disminuye la producción de glóbulos rojos. Esto produce anemia grave, cuyos síntomas incluirían cansancio inusual y falta de energía.

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). Muy escasamente se ha producido pérdida de consciencia, principalmente en pacientes ancianos tratados con dosis altas. Se han comunicado casos de hemorragia cerebral (acontecimientos cerebrovasculares). Consulte con su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

Efectos adversos con frecuencia no conocida:

Se han comunicado (con una frecuencia no conocida): Trastornos periodontales (que afectan a las encías) y dentales, cambio en el color de la lengua, alteración del estado mental, pérdida del conocimiento, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria (ronchas), angioedema (inflamación de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que puede producir dificultad para tragar o respirar), broncoconstricción (estrechamiento de las vías respiratorias) y anafilaxia (una reacción alérgica grave en todo el cuerpo).

Además, se han comunicado con el uso de IntronA el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (una enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta a los ojos, piel y membranas de los oídos, cerebro y médula espinal), pensamientos de atacar a otros, manía (entusiasmo excesivo o poco razonable), trastornos bipolares (alteraciones del humor caracterizados por alternar episodios de tristeza y excitación), insuficiencia cardiaca congestiva, derrame pericárdico (acumulación de líquido que se localiza entre el pericardio (el revestimiento del corazón) y el propio corazón), fibrosis pulmonar (cicatrización de los pulmones) y reactivación de hepatitis B en pacientes coinfectados con VHC/VHB (recurrencia de la hepatitis B).

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad en la que se produce un gran estrechamiento de los vasos sanguíneos de los pulmones provocando un aumento de la presión en los vasos sanguíneos que transportan la sangre del corazón a los pulmones. Esto se puede producir especialmente en pacientes con factores de riesgo como la infección por el VIH o problemas graves de hígado (cirrosis). Los episodios se notificaron en distintos momentos durante el tratamiento, incluso varios meses después del inicio del tratamiento con IntronA.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de IntronA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

En caso de viajes cortos, la solución puede mantenerse fuera de la nevera a temperatura igual o 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 medicamento no se utiliza durante este periodo de siete días, deberá desecharse.

No utilice este medicamento si observa cambios en el aspecto de IntronA.

El medicamento no utilizado debe desecharse tras la extracción de la dosis.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de IntronA

- El principio activo es interferón alfa-2b recombinante. Cada vial contiene 3 millones de UI en 0,5 ml de solución.
- Los demás componentes son: hidrogenofosfato de sodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

IntronA se presenta como solución inyectable o para perfusión.

La solución transparente e incolora se incluye en un vial de vidrio.

IntronA se presenta en cuatro tamaños de envase diferentes:

- Envase con 1 vial.
- Envase con 1 vial, 1 jeringa para inyección de 1 ml, 1 aguja para inyección y 1 toallita limpiadora.
- Envase con 6 viales, 6 jeringas para inyección de 1 ml, 6 agujas para inyección y 6 toallitas limpiadoras.
- Envase con 12 viales, 12 jeringas para inyección de 1 ml, 12 agujas para inyección y 12 toallitas limpiadoras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización:

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

Responsable de la fabricación:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 70 00

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371-67364224
msd_lv@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

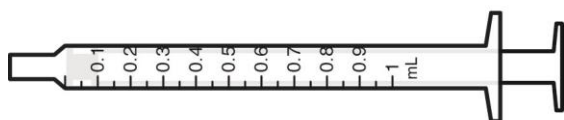
Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA

Jeringa con una aguja separada



Las siguientes instrucciones explican cómo inyectarse IntronA usted mismo. Por favor, lea las instrucciones atentamente y sígala paso a paso. Su médico o su ayudante le instruirán acerca de cómo autoinyectarse IntronA. No intente ponerse a sí 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 (por ejemplo de 1 ml);
- una aguja para inyección subcutánea (por ejemplo, de 0,4 × 13 mm [calibre 27, 0,5 pulgadas]);
- una toallita limpiadora.

Lávase las manos cuidadosamente.

Medición de la dosis de IntronA

Retire la cápsula del vial. Limpie con una toallita limpiadora el tapon 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: debe ser transparente e incolora. 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 extremadamente 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 un apósito. El vial y los materiales de inyección de un solo uso deben desecharse. Tire la jeringa y la aguja de manera segura en un contenedor cerrado.

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el usuario

IntronA 5 millones de UI/0,5 ml solución inyectable o para perfusión interferón alfa-2b

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es IntronA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar IntronA
3. Cómo usar IntronA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de IntronA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es IntronA y para qué se utiliza

IntronA (interferón alfa-2b) modifica la respuesta del sistema inmune del organismo para ayudar en la lucha frente a infecciones y enfermedades graves.

IntronA se utiliza en pacientes adultos 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 en pacientes adultos para el tratamiento de las hepatitis B o C crónicas, que son infecciones virales del hígado.

IntronA se utiliza, en combinación con ribavirina, en niños a partir de 3 años de edad y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar IntronA

No use IntronA:

- si es alérgico al interferón o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si presenta una enfermedad cardíaca grave.
- si presenta una disfunción renal o hepática.
- si presenta una enfermedad hepática avanzada descompensada (no controlada).
- si presenta una hepatitis y ha sido tratado recientemente con medicamentos que deprimen el sistema inmune (excluyendo el tratamiento breve con corticosteroides).
- si presenta historia de epilepsia (convulsiones).
- si 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 presenta una enfermedad tiroidea que no esté bien controlada.

- si está siendo tratado con telbivudina (ver sección "Uso de IntronA con otros medicamentos").

Niños y adolescentes:

- si tuvo un trastorno nervioso o mental grave, como una depresión grave o pensamientos de suicidio.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar IntronA

- si está embarazada o piensa quedarse embarazada (ver sección "Embarazo y lactancia").
- si está siendo tratado por una enfermedad mental o ha tenido un tratamiento en el pasado para algún otro trastorno nervioso o mental, incluyendo depresión (como sensación de tristeza, desánimo) o comportamiento suicida u homicida (ver sección 4 "Posibles efectos adversos"). El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con presencia o historia de trastornos psiquiátricos graves está contraindicado (ver sección "No use IntronA").
- si tiene cirrosis u otros problemas del hígado (excluyendo la hepatitis B o C).
- si tiene 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 desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria, tales como fiebre, tos o cualquier dificultad respiratoria, comuníquese a su médico.
- si presenta una hemorragia anormal u observa que se le producen hematomas, acuda a su médico inmediatamente.
- si desarrolla síntomas de reacción alérgica grave (tales como dificultad para respirar, ruidos torácicos o ronchas cutáneas) mientras esté tomando este medicamento, acuda inmediatamente al médico.
- si también está siendo tratado por el VIH (ver sección "Uso de IntronA con otros medicamentos").
- si tiene una infección, actual o previa, con el virus de la hepatitis B, ya que su médico puede querer controlarle más estrechamente.
- si ha recibido un trasplante de órganos, riñón o hígado, el tratamiento con interferón puede aumentar el riesgo de rechazo. Asegúrese de comentar esto con su médico.

Se han comunicado trastornos dentales y de las encías, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con IntronA y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de IntronA y ribavirina. Deberá cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si presenta esta reacción, asegúrese de enjuagarse bien la boca después.

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 tensión 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, pensamientos suicidas o ha intentado suicidarse, o tiene historial de abuso de sustancias (por ej., alcohol o drogas).

Si está tomando shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas, comuníquese a su médico.

Otros medicamentos e IntronA

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.

Pacientes que también presentan infección por VIH: La acidosis láctica y el empeoramiento de la función hepática son efectos adversos asociados con la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA), un tratamiento para el VIH. Si usted está recibiendo TARGA, la adición de IntronA y ribavirina puede aumentar su riesgo de acidosis láctica y fallo hepático. Su médico le monitorizará en cuanto a signos y síntomas de estas enfermedades (Asegúrese de leer también el Prospecto de la ribavirina). Además, los pacientes tratados con IntronA y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia (número bajo de glóbulos rojos).

Si usted toma telbivudina con interferón alfa-2a pegilado o cualquier tipo de interferón inyectable, tiene un riesgo más alto de desarrollar neuropatía periférica (entumecimiento, hormigueo y / o sensación de ardor en los brazos y / o piernas). Estos acontecimientos también pueden ser más graves. Por lo tanto, la combinación de IntronA con telbivudina está contraindicada.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Uso de IntronA con alimentos, bebidas y alcohol

Mientras esté siendo tratado 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 tensión arterial.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. En los estudios en animales gestantes, los interferones a veces han provocado aborto. Se desconoce el efecto sobre el embarazo humano.

Si se le prescribe IntronA en combinación con ribavirina, la ribavirina puede ser muy perjudicial para el feto, por lo que todos los pacientes, tanto hombres como mujeres, deben tomar precauciones especiales en su actividad sexual si existe alguna posibilidad de que se produzca el embarazo:

- si es una **chica** o una **mujer** en edad fértil, debe dar un resultado negativo en un test de embarazo antes del tratamiento, cada mes durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes al fin del tratamiento. Usted debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 4 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.
- si usted es un **hombre** que está tomando ribavirina, no tenga relaciones sexuales con una mujer embarazada sin utilizar un condón. Esto disminuirá la posibilidad de que la ribavirina pase al cuerpo de la mujer. Si su pareja femenina no está embarazada pero está en edad fértil, se debe realizar cada mes durante el tratamiento una prueba de embarazo y durante los 7 meses siguientes al final del tratamiento. Puede comentar esto con su médico. Si es un paciente varón, usted o su pareja deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 7 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.

Se desconoce si este medicamento está presente en la leche materna. Por lo tanto, no dé el pecho a un lactante si está siendo tratada con IntronA. En terapia de combinación con ribavirina, preste atención a la información correspondiente de los medicamentos que contienen ribavirina.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca o maneje máquinas si el uso de este medicamento le produce somnolencia, cansancio o confusión.

IntronA contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por 0,5 ml, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar IntronA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. 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: *Adultos* – 3 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina o sola. *Niños a partir de 3 años de edad y adolescentes* – 3 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina (por favor ver también el prospecto de ribavirina).

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 (ver sección “CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA” al final del prospecto).

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 inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (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 no puede perfundirse concomitantemente ningún otro medicamento.

Se administra una dosis de IntronA en cada día programado. IntronA se administra de manera diaria (5 o 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, o se lo administra a un niño, hágalo en el momento de acostarse.

Siga exactamente las instrucciones de administración de IntronA de su médico. No supere la dosis recomendada y use IntronA durante el tiempo que se le haya prescrito.

Si usa más IntronA del que debe

Comuníquese a su médico o profesional sanitario lo antes posible.

Si olvidó usar IntronA

Si está usted autoadministrándose el tratamiento, o si usted está cuidando un niño que toma IntronA en combinación con ribavirina, inyecte la dosis recomendada cuando se dé cuenta del olvido y luego continúe con su tratamiento normal. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si le han programado la inyección diaria de este medicamento 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, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica.

Psiquiatría y sistema nervioso central:

Algunas personas pueden sufrir depresión cuando toman IntronA solo o en combinación con ribavirina, y en algunos casos, algunas de ellas tuvieron pensamientos de atacar a otros, pensamientos suicidas o comportamiento agresivo (algunas veces hacia otras personas). Algunos pacientes han llegado a suicidarse. Solicite atención de urgencia si nota que se está deprimiendo o que tiene pensamientos suicidas o cambios en su comportamiento. Puede que necesite pedir ayuda a un miembro de su familia o a un amigo íntimo para que le ayude a estar alerta ante síntomas de depresión o cambios en su comportamiento.

Los niños y adolescentes son particularmente propensos a desarrollar depresión cuando son tratados con IntronA y ribavirina. Contacte inmediatamente con el médico o busque tratamiento de urgencia si muestran cualquier síntoma de comportamiento inusual, se sienten deprimidos, o sienten deseos de autolesionarse o de dañar a los demás.

Crecimiento y desarrollo (niños y adolescentes):

Durante el año de tratamiento con IntronA en combinación con ribavirina, algunos niños y adolescentes no crecieron ni ganaron tanto peso como el esperado. Algunos niños no alcanzaron la altura esperada durante 10-12 años después de acabar el tratamiento.

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; dificultad para respirar, confusión, dificultad para permanecer alerta, 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; pensamientos suicidas, intento de suicidio, comportamiento alterado o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), alucinaciones; 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 oculares, de la visión o de la audición, pérdida auditiva, enrojecimiento intenso o doloroso o úlceras en su piel o mucosas.

Estos pueden indicar efectos adversos graves que pueden requerir atención médica urgente. Su médico le mandará análisis de sangre para asegurar que su número de glóbulos blancos (células que combaten la infección) y de glóbulos rojos (células que transportan hierro y oxígeno), plaquetas (células que coagulan la sangre) y otros valores de laboratorio se encuentran en niveles aceptables. Se han comunicado casos de reducción moderada normalmente reversible de los tres componentes de la sangre: glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas.

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/rigidez. Si presentara estos síntomas es posible que su médico le recete paracetamol.

Los posibles efectos adversos enumerados a continuación se agrupan por frecuencia de aparición:

Muy frecuentes	(afectan a más de 1 de cada 10 pacientes)
Frecuentes	(afectan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)
Poco frecuentes	(afectan entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)
Raros	(afectan entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
Muy raros	(afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)
Frecuencia no conocida	(la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Se han comunicado los siguientes efectos adversos:

Efectos adversos comunicados muy frecuentemente:

dolor, hinchazón y enrojecimiento o daño cutáneo en el punto de inyección, caída del cabello, mareo, cambios en el apetito, dolores estomacales o abdominales, diarrea, náuseas (ganas de vomitar), infección vírica, depresión, labilidad emocional, insomnio, ansiedad, dolor de garganta y dolor al tragar, fatiga, escalofríos/rigidez, fiebre, reacción pseudogripal, sensación de malestar general, dolores de cabeza, pérdida de peso, vómitos, irritabilidad, debilidad, cambios en el estado de ánimo, tos (a veces severa), dificultad al respirar, picor, piel seca, erupción cutánea, dolor muscular repentino y severo, dolor en las articulaciones, dolor musculoesquelético, alteraciones en la analítica sanguínea incluyendo disminución en el número de glóbulos blancos. Algunos niños tuvieron una disminución de sus tasas de crecimiento (altura y peso).

Efectos adversos comunicados frecuentemente:

sed, deshidratación, tensión arterial elevada, migrañas, inflamación de alguna glándula, sofocos, problemas menstruales, disminución del apetito sexual, molestias vaginales, dolor de mama, dolor testicular, problemas con la glándula tiroidea, encías enrojecidas, sequedad de boca, enrojecimiento o llagas en la boca o en la lengua, dolor de dientes o trastornos dentales, herpes simple (herpes febril), trastorno del gusto, trastorno estomacal, dispepsia (pirosis), estreñimiento, aumento del tamaño del hígado (problemas hepáticos, a veces graves), heces blandas, en niños micción involuntaria durante el sueño, sinusitis, bronquitis, dolor ocular, problema en los conductos lacrimales, conjuntivitis (“ojos rojos”), agitación, somnolencia, sonambulismo, problemas de comportamiento, nerviosismo, congestión o goteo nasal, estornudos, respiración agitada, piel pálida o enrojecida, aparición de moretones, problemas en la piel o las uñas, psoriasis (nueva aparición o empeoramiento), aumento de la sudoración, aumento de las ganas de orinar, ligeros temblores, disminución de la sensibilidad táctil, artritis.

Efectos adversos comunicados poco frecuentemente:

infección bacteriana, sensación de hormigueo y pericarditis (inflamación del revestimiento del corazón).

Efectos adversos comunicados raramente:

neumonía.

Efectos adversos comunicados muy raramente:

tensión arterial baja, cara hinchada, diabetes, calambres en las piernas, dolor de espalda, problemas renales, alteración de algún nervio, encías sangrantes, anemia aplásica. Se ha comunicado aplasia de la serie roja, que es una enfermedad en la que el cuerpo interrumpe o disminuye la producción de glóbulos rojos. Esto produce anemia grave, cuyos síntomas incluirían cansancio inusual y falta de energía.

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). Muy escasamente se ha producido pérdida de consciencia, principalmente en pacientes ancianos tratados con dosis altas. Se han comunicado casos de hemorragia cerebral (acontecimientos cerebrovasculares). Consulte con su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

Efectos adversos con frecuencia no conocida:

Se han comunicado (con una frecuencia no conocida): Trastornos periodontales (que afectan a las encías) y dentales, cambio en el color de la lengua, alteración del estado mental, pérdida del conocimiento, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria (ronchas), angioedema (inflamación de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que puede producir dificultad para tragar o respirar), broncoconstricción (estrechamiento de las vías respiratorias) y anafilaxia (una reacción alérgica grave en todo el cuerpo).

Además, se han comunicado con el uso de IntronA el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (una enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta a los ojos, piel y membranas de los oídos, cerebro y médula espinal), pensamientos de atacar a otros, manía (entusiasmo excesivo o poco razonable), trastornos bipolares (alteraciones del humor caracterizados por alternar episodios de tristeza y excitación), insuficiencia cardiaca congestiva, derrame pericárdico (acumulación de líquido que se localiza entre el pericardio (el revestimiento del corazón) y el propio corazón), fibrosis pulmonar (cicatrización de los pulmones) y reactivación de hepatitis B en pacientes coinfectados con VHC/VHB (recurrencia de la hepatitis B).

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad en la que se produce un gran estrechamiento de los vasos sanguíneos de los pulmones provocando un aumento de la presión en los vasos sanguíneos que transportan la sangre del corazón a los pulmones. Esto se puede producir especialmente en pacientes con factores de riesgo como la infección por el VIH o problemas graves de hígado (cirrosis). Los episodios se notificaron en distintos momentos durante el tratamiento, incluso varios meses después del inicio del tratamiento con IntronA.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de IntronA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

En caso de viajes cortos, la solución puede mantenerse fuera de la nevera a temperatura igual o 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 medicamento no se utiliza durante este periodo de siete días, deberá desecharse.

No utilice este medicamento si observa cambios en el aspecto de IntronA.

El medicamento no utilizado debe desecharse tras la extracción de la dosis.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de IntronA

- El principio activo es interferón alfa-2b recombinante. Cada vial contiene 5 millones de UI en 0,5 ml de solución.
- Los demás componentes son: hidrogenofosfato de disodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

IntronA se presenta como solución inyectable o para perfusión.

La solución transparente e incolora se incluye en un vial de vidrio.

IntronA se presenta en cuatro tamaños de envase diferentes:

- Envase con 1 vial.
- Envase con 1 vial, 1 jeringa para inyección de 1 ml, 1 aguja para inyección y 1 toallita limpiadora.
- Envase con 6 viales, 6 jeringas para inyección de 1 ml, 6 agujas para inyección y 6 toallitas limpiadoras.
- Envase con 12 viales, 12 jeringas para inyección de 1 ml, 12 agujas para inyección y 12 toallitas limpiadoras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización:

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

Responsable de la fabricación:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 70 00

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371-67364224
msd_lv@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
poc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

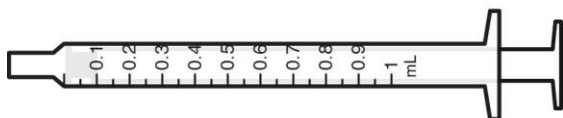
Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA

Jeringa con una aguja separada



Las siguientes instrucciones explican cómo inyectarse IntronA usted mismo. Por favor, lea las instrucciones atentamente y sígala paso a paso. Su médico o su ayudante le instruirán acerca de cómo autoinyectarse IntronA. No intente ponerse a sí 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 (por ejemplo de 1 ml);
- una aguja para inyección subcutánea (por ejemplo, de 0,4 × 13 mm [calibre 27, 0,5 pulgadas]);
- una toallita limpiadora.

Lávase las manos cuidadosamente.

Medición de la dosis de IntronA

Retire la cápsula del vial. Limpie con una toallita limpiadora el tapon 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: debe ser transparente e incolora. 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 extremadamente 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 un apósito. El vial y los materiales de inyección de un solo uso deben desecharse. Tire la jeringa y la aguja de manera segura en un contenedor cerrado.

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el usuario

IntronA 10 millones de UI/ml solución inyectable o para perfusión interferón alfa-2b

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es IntronA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar IntronA
3. Cómo usar IntronA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de IntronA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es IntronA y para qué se utiliza

IntronA (interferón alfa-2b) modifica la respuesta del sistema inmune del organismo para ayudar en la lucha frente a infecciones y enfermedades graves.

IntronA se utiliza en pacientes adultos 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 en pacientes adultos para el tratamiento de las hepatitis B o C crónicas, que son infecciones virales del hígado.

IntronA se utiliza, en combinación con ribavirina, en niños a partir de 3 años de edad y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar IntronA

No use IntronA:

- si es alérgico al interferón o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si presenta una enfermedad cardíaca grave.
- si presenta una disfunción renal o hepática.
- si presenta una enfermedad hepática avanzada descompensada (no controlada).
- si presenta una hepatitis y ha sido tratado recientemente con medicamentos que deprimen el sistema inmune (excluyendo el tratamiento breve con corticosteroides).
- si presenta historia de epilepsia (convulsiones).
- si 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 presenta una enfermedad tiroidea que no esté bien controlada.

- si está siendo tratado con telbivudina (ver sección "Uso de IntronA con otros medicamentos").

Niños y adolescentes:

- si tuvo un trastorno nervioso o mental grave, como una depresión grave o pensamientos de suicidio.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar IntronA

- si está embarazada o piensa quedarse embarazada (ver sección "Embarazo y lactancia").
- si está siendo tratado por una enfermedad mental o ha tenido un tratamiento en el pasado para algún otro trastorno nervioso o mental, incluyendo depresión (como sensación de tristeza, desánimo) o comportamiento suicida u homicida (ver sección 4 "Posibles efectos adversos"). El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con presencia o historia de trastornos psiquiátricos graves está contraindicado (ver sección "No use IntronA").
- si tiene cirrosis u otros problemas del hígado (excluyendo la hepatitis B o C).
- si tiene 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 desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria, tales como fiebre, tos o cualquier dificultad respiratoria, comuníquese a su médico.
- si presenta una hemorragia anormal u observa que se le producen hematomas, acuda a su médico inmediatamente.
- si desarrolla síntomas de reacción alérgica grave (tales como dificultad para respirar, ruidos torácicos o ronchas cutáneas) mientras esté tomando este medicamento, acuda inmediatamente al médico.
- si también está siendo tratado por el VIH (ver sección "Uso de IntronA con otros medicamentos").
- si tiene una infección, actual o previa, con el virus de la hepatitis B, ya que su médico puede querer controlarle más estrechamente.
- si ha recibido un trasplante de órganos, riñón o hígado, el tratamiento con interferón puede aumentar el riesgo de rechazo. Asegúrese de comentar esto con su médico.

Se han comunicado trastornos dentales y de las encías, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con IntronA y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de IntronA y ribavirina. Deberá cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si presenta esta reacción, asegúrese de enjuagarse bien la boca después.

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 tensión 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, pensamientos suicidas o ha intentado suicidarse, o tiene historial de abuso de sustancias (por ej., alcohol o drogas).

Si está tomando shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas, comuníquese a su médico.

Otros medicamentos e IntronA

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.

Pacientes que también presentan infección por VIH: La acidosis láctica y el empeoramiento de la función hepática son efectos adversos asociados con la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA), un tratamiento para el VIH. Si usted está recibiendo TARGA, la adición de IntronA y ribavirina puede aumentar su riesgo de acidosis láctica y fallo hepático. Su médico le monitorizará en cuanto a signos y síntomas de estas enfermedades (Asegúrese de leer también el Prospecto de la ribavirina). Además, los pacientes tratados con IntronA y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia (número bajo de glóbulos rojos).

Si usted toma telbivudina con interferón alfa-2a pegilado o cualquier tipo de interferón inyectable, tiene un riesgo más alto de desarrollar neuropatía periférica (entumecimiento, hormigueo y / o sensación de ardor en los brazos y / o piernas). Estos acontecimientos también pueden ser más graves. Por lo tanto, la combinación de IntronA con telbivudina está contraindicada.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Uso de IntronA con alimentos, bebidas y alcohol

Mientras esté siendo tratado 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 tensión arterial.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. En los estudios en animales gestantes, los interferones a veces han provocado aborto. Se desconoce el efecto sobre el embarazo humano.

Si se le prescribe IntronA en combinación con ribavirina, la ribavirina puede ser muy perjudicial para el feto, por lo que todos los pacientes, tanto hombres como mujeres, deben tomar precauciones especiales en su actividad sexual si existe alguna posibilidad de que se produzca el embarazo:

- si es una **chica** o una **mujer** en edad fértil, debe dar un resultado negativo en un test de embarazo antes del tratamiento, cada mes durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes al fin del tratamiento. Usted debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 4 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.
- si usted es un **hombre** que está tomando ribavirina, no tenga relaciones sexuales con una mujer embarazada sin utilizar un condón. Esto disminuirá la posibilidad de que la ribavirina pase al cuerpo de la mujer. Si su pareja femenina no está embarazada pero está en edad fértil, se debe realizar cada mes durante el tratamiento una prueba de embarazo y durante los 7 meses siguientes al final del tratamiento. Puede comentar esto con su médico. Si es un paciente varón, usted o su pareja deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 7 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.

Se desconoce si este medicamento está presente en la leche materna. Por lo tanto, no dé el pecho a un lactante si está siendo tratada con IntronA. En terapia de combinación con ribavirina, preste atención a la información correspondiente de los medicamentos que contienen ribavirina.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca o maneje máquinas si el uso de este medicamento le produce somnolencia, cansancio o confusión.

IntronA contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por 1 ml, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo usar IntronA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. 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: *Adultos* – 3 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina o sola. *Niños a partir de 3 años de edad y adolescentes* – 3 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina (por favor ver también el prospecto de ribavirina).

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 (ver sección “CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA” al final del prospecto).

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 inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (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 no puede perfundirse concomitantemente ningún otro medicamento.

Se administra una dosis de IntronA en cada día programado. IntronA se administra de manera diaria (5 o 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, o se lo administra a un niño, hágalo en el momento de acostarse.

Siga exactamente las instrucciones de administración de IntronA de su médico. No supere la dosis recomendada y use IntronA durante el tiempo que se le haya prescrito.

Si usa más IntronA del que debe

Comuníquese a su médico o profesional sanitario lo antes posible.

Si olvidó usar IntronA

Si está usted autoadministrándose el tratamiento, o si usted está cuidando un niño que toma IntronA en combinación con ribavirina, inyecte la dosis recomendada cuando se dé cuenta del olvido y luego continúe con su tratamiento normal. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si le han programado la inyección diaria de este medicamento 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, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica.

Psiquiatría y sistema nervioso central:

Algunas personas pueden sufrir depresión cuando toman IntronA solo o en combinación con ribavirina, y en algunos casos, algunas de ellas tuvieron pensamientos de atacar a otros, pensamientos suicidas o comportamiento agresivo (algunas veces hacia otras personas). Algunos pacientes han llegado a suicidarse. Solicite atención de urgencia si nota que se está deprimiendo o que tiene pensamientos suicidas o cambios en su comportamiento. Puede que necesite pedir ayuda a un miembro de su familia o a un amigo íntimo para que le ayude a estar alerta ante síntomas de depresión o cambios en su comportamiento.

Los niños y adolescentes son particularmente propensos a desarrollar depresión cuando son tratados con IntronA y ribavirina. Contacte inmediatamente con el médico o busque tratamiento de urgencia si muestran cualquier síntoma de comportamiento inusual, se sienten deprimidos, o sienten deseos de autolesionarse o de dañar a los demás.

Crecimiento y desarrollo (niños y adolescentes):

Durante el año de tratamiento con IntronA en combinación con ribavirina, algunos niños y adolescentes no crecieron ni ganaron tanto peso como el esperado. Algunos niños no alcanzaron la altura esperada durante 10-12 años después de acabar el tratamiento.

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; dificultad para respirar, confusión, dificultad para permanecer alerta, 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; pensamientos suicidas, intento de suicidio, comportamiento alterado o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), alucinaciones; 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 oculares, de la visión o de la audición, pérdida auditiva, enrojecimiento intenso o doloroso o úlceras en su piel o mucosas.

Estos pueden indicar efectos adversos graves que pueden requerir atención médica urgente. Su médico le mandará análisis de sangre para asegurar que su número de glóbulos blancos (células que combaten la infección) y de glóbulos rojos (células que transportan hierro y oxígeno), plaquetas (células que coagulan la sangre) y otros valores de laboratorio se encuentran en niveles aceptables. Se han comunicado casos de reducción moderada normalmente reversible de los tres componentes de la sangre: glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas.

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/rigidez. Si presentara estos síntomas es posible que su médico le recete paracetamol.

Los posibles efectos adversos enumerados a continuación se agrupan por frecuencia de aparición:

Muy frecuentes	(afectan a más de 1 de cada 10 pacientes)
Frecuentes	(afectan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)
Poco frecuentes	(afectan entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)
Raros	(afectan entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
Muy raros	(afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)
Frecuencia no conocida	(la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Se han comunicado los siguientes efectos adversos:

Efectos adversos comunicados muy frecuentemente:

dolor, hinchazón y enrojecimiento o daño cutáneo en el punto de inyección, caída del cabello, mareo, cambios en el apetito, dolores estomacales o abdominales, diarrea, náuseas (ganas de vomitar), infección vírica, depresión, labilidad emocional, insomnio, ansiedad, dolor de garganta y dolor al tragar, fatiga, escalofríos/rigidez, fiebre, reacción pseudogripal, sensación de malestar general, dolores de cabeza, pérdida de peso, vómitos, irritabilidad, debilidad, cambios en el estado de ánimo, tos (a veces severa), dificultad al respirar, picor, piel seca, erupción cutánea, dolor muscular repentino y severo, dolor en las articulaciones, dolor musculoesquelético, alteraciones en la analítica sanguínea incluyendo disminución en el número de glóbulos blancos. Algunos niños tuvieron una disminución de sus tasas de crecimiento (altura y peso).

Efectos adversos comunicados frecuentemente:

sed, deshidratación, tensión arterial elevada, migrañas, inflamación de alguna glándula, sofocos, problemas menstruales, disminución del apetito sexual, molestias vaginales, dolor de mama, dolor testicular, problemas con la glándula tiroidea, encías enrojecidas, sequedad de boca, enrojecimiento o llagas en la boca o en la lengua, dolor de dientes o trastornos dentales, herpes simple (herpes febril), trastorno del gusto, trastorno estomacal, dispepsia (pirosis), estreñimiento, aumento del tamaño del hígado (problemas hepáticos, a veces graves), heces blandas, en niños micción involuntaria durante el sueño, sinusitis, bronquitis, dolor ocular, problema en los conductos lacrimales, conjuntivitis (“ojos rojos”), agitación, somnolencia, sonambulismo, problemas de comportamiento, nerviosismo, congestión o goteo nasal, estornudos, respiración agitada, piel pálida o enrojecida, aparición de moretones, problemas en la piel o las uñas, psoriasis (nueva aparición o empeoramiento), aumento de la sudoración, aumento de las ganas de orinar, ligeros temblores, disminución de la sensibilidad táctil, artritis.

Efectos adversos comunicados poco frecuentemente:

infección bacteriana, sensación de hormigueo y pericarditis (inflamación del revestimiento del corazón).

Efectos adversos comunicados raramente:

neumonía.

Efectos adversos comunicados muy raramente:

tensión arterial baja, cara hinchada, diabetes, calambres en las piernas, dolor de espalda, problemas renales, alteración de algún nervio, encías sangrantes, anemia aplásica. Se ha comunicado aplasia de la serie roja, que es una enfermedad en la que el cuerpo interrumpe o disminuye la producción de glóbulos rojos. Esto produce anemia grave, cuyos síntomas incluirían cansancio inusual y falta de energía.

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). Muy escasamente se ha producido pérdida de consciencia, principalmente en pacientes ancianos tratados con dosis altas. Se han comunicado casos de hemorragia cerebral (acontecimientos cerebrovasculares). Consulte con su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

Efectos adversos con frecuencia no conocida:

Se han comunicado (con una frecuencia no conocida): Trastornos periodontales (que afectan a las encías) y dentales, cambio en el color de la lengua, alteración del estado mental, pérdida del conocimiento, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria (ronchas), angioedema (inflamación de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que puede producir dificultad para tragar o respirar), broncoconstricción (estrechamiento de las vías respiratorias) y anafilaxia (una reacción alérgica grave en todo el cuerpo).

Además, se han comunicado con el uso de IntronA el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (una enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta a los ojos, piel y membranas de los oídos, cerebro y médula espinal), pensamientos de atacar a otros, manía (entusiasmo excesivo o poco razonable), trastornos bipolares (alteraciones del humor caracterizados por alternar episodios de tristeza y excitación), insuficiencia cardiaca congestiva, derrame pericárdico (acumulación de líquido que se localiza entre el pericardio (el revestimiento del corazón) y el propio corazón), fibrosis pulmonar (cicatrización de los pulmones) y reactivación de hepatitis B en pacientes coinfectados con VHC/VHB (recurrencia de la hepatitis B).

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad en la que se produce un gran estrechamiento de los vasos sanguíneos de los pulmones provocando un aumento de la presión en los vasos sanguíneos que transportan la sangre del corazón a los pulmones. Esto se puede producir especialmente en pacientes con factores de riesgo como la infección por el VIH o problemas graves de hígado (cirrosis). Los episodios se notificaron en distintos momentos durante el tratamiento, incluso varios meses después del inicio del tratamiento con IntronA.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de IntronA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

En caso de viajes cortos, la solución puede mantenerse fuera de la nevera a temperatura igual o 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 medicamento no se utiliza durante este periodo de siete días, deberá desecharse.

No utilice este medicamento si observa cambios en el aspecto de IntronA.

El medicamento no utilizado debe desecharse tras la extracción de la dosis.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de IntronA

- El principio activo es interferón alfa-2b recombinante. Cada vial contiene 10 millones de UI en 1 ml de solución.
- Los demás componentes son: hidrogenofosfato de sodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

IntronA se presenta como solución inyectable o para perfusión.

La solución transparente e incolora se incluye en un vial de vidrio.

IntronA se presenta en cuatro tamaños de envase diferentes:

- Envase con 1 vial.
- Envase con 1 vial, 1 jeringa para inyección de 2 ml, 1 aguja para inyección y 1 toallita limpiadora.
- Envase con 6 viales, 6 jeringas para inyección de 2 ml, 6 agujas para inyección y 6 toallitas limpiadoras.
- Envase con 12 viales, 12 jeringas para inyección de 2 ml, 12 agujas para inyección y 12 toallitas limpiadoras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización:

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

Responsable de la fabricación:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 70 00

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371-67364224
msd_lv@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
poc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

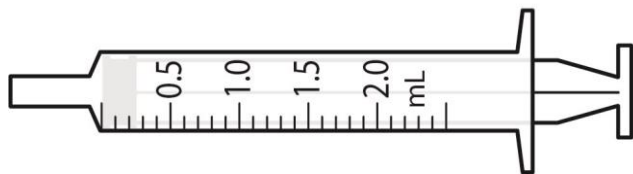
Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA

Jeringa con una aguja separada



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 ponerse a sí 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 (por ejemplo de 2 ml);
- una aguja para 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. 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: debe ser transparente e incolora. 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 extremadamente 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 un apósito. El vial y los materiales de inyección de un solo uso deben desecharse. Tire la jeringa y la aguja de manera segura en un contenedor cerrado.

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el usuario

IntronA 18 millones de UI/3 ml solución inyectable o para perfusión interferón alfa-2b

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es IntronA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar IntronA
3. Cómo usar IntronA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de IntronA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es IntronA y para qué se utiliza

IntronA (interferón alfa-2b) modifica la respuesta del sistema inmune del organismo para ayudar en la lucha frente a infecciones y enfermedades graves.

IntronA se utiliza en pacientes adultos 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 en pacientes adultos para el tratamiento de las hepatitis B o C crónicas, que son infecciones virales del hígado.

IntronA se utiliza, en combinación con ribavirina, en niños a partir de 3 años de edad y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar IntronA

No use IntronA:

- si es alérgico al interferón o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si presenta una enfermedad cardíaca grave.
- si presenta una disfunción renal o hepática.
- si presenta una enfermedad hepática avanzada descompensada (no controlada).
- si presenta una hepatitis y ha sido tratado recientemente con medicamentos que deprimen el sistema inmune (excluyendo el tratamiento breve con corticosteroides).
- si presenta historia de epilepsia (convulsiones).
- si 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 presenta una enfermedad tiroidea que no esté bien controlada.

- si está siendo tratado con telbivudina (ver sección "Uso de IntronA con otros medicamentos").

Niños y adolescentes:

- si tuvo un trastorno nervioso o mental grave, como una depresión grave o pensamientos de suicidio.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar IntronA

- si está embarazada o piensa quedarse embarazada (ver sección "Embarazo y lactancia").
- si está siendo tratado por una enfermedad mental o ha tenido un tratamiento en el pasado para algún otro trastorno nervioso o mental, incluyendo depresión (como sensación de tristeza, desánimo) o comportamiento suicida u homicida (ver sección 4 "Posibles efectos adversos"). El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con presencia o historia de trastornos psiquiátricos graves está contraindicado (ver sección "No use IntronA").
- si tiene cirrosis u otros problemas del hígado (excluyendo la hepatitis B o C).
- si tiene 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 desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria, tales como fiebre, tos o cualquier dificultad respiratoria, comuníquese a su médico.
- si presenta una hemorragia anormal u observa que se le producen hematomas, acuda a su médico inmediatamente.
- si desarrolla síntomas de reacción alérgica grave (tales como dificultad para respirar, ruidos torácicos o ronchas cutáneas) mientras esté tomando este medicamento, acuda inmediatamente al médico.
- si también está siendo tratado por el VIH (ver sección "Uso de IntronA con otros medicamentos").
- si tiene una infección, actual o previa, con el virus de la hepatitis B, ya que su médico puede querer controlarle más estrechamente.
- si ha recibido un trasplante de órganos, riñón o hígado, el tratamiento con interferón puede aumentar el riesgo de rechazo. Asegúrese de comentar esto con su médico.

Se han comunicado trastornos dentales y de las encías, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con IntronA y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de IntronA y ribavirina. Deberá cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si presenta esta reacción, asegúrese de enjuagarse bien la boca después.

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 tensión 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, pensamientos suicidas o ha intentado suicidarse, o tiene historial de abuso de sustancias (por ej., alcohol o drogas).

Si está tomando shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas, comuníquese a su médico.

Otros medicamentos e IntronA

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.

Pacientes que también presentan infección por VIH: La acidosis láctica y el empeoramiento de la función hepática son efectos adversos asociados con la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA), un tratamiento para el VIH. Si usted está recibiendo TARGA, la adición de IntronA y ribavirina puede aumentar su riesgo de acidosis láctica y fallo hepático. Su médico le monitorizará en cuanto a signos y síntomas de estas enfermedades (Asegúrese de leer también el Prospecto de la ribavirina). Además, los pacientes tratados con IntronA y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia (número bajo de glóbulos rojos).

Si usted toma telbivudina con interferón alfa-2a pegilado o cualquier tipo de interferón inyectable, tiene un riesgo más alto de desarrollar neuropatía periférica (entumecimiento, hormigueo y / o sensación de ardor en los brazos y / o piernas). Estos acontecimientos también pueden ser más graves. Por lo tanto, la combinación de IntronA con telbivudina está contraindicada.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Uso de IntronA con alimentos, bebidas y alcohol

Mientras esté siendo tratado 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 tensión arterial.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. En los estudios en animales gestantes, los interferones a veces han provocado aborto. Se desconoce el efecto sobre el embarazo humano.

Si se le prescribe IntronA en combinación con ribavirina, la ribavirina puede ser muy perjudicial para el feto, por lo que todos los pacientes, tanto hombres como mujeres, deben tomar precauciones especiales en su actividad sexual si existe alguna posibilidad de que se produzca el embarazo:

- si es una **chica** o una **mujer** en edad fértil, debe dar un resultado negativo en un test de embarazo antes del tratamiento, cada mes durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes al fin del tratamiento. Usted debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 4 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.
- si usted es un **hombre** que está tomando ribavirina, no tenga relaciones sexuales con una mujer embarazada sin utilizar un condón. Esto disminuirá la posibilidad de que la ribavirina pase al cuerpo de la mujer. Si su pareja femenina no está embarazada pero está en edad fértil, se debe realizar cada mes durante el tratamiento una prueba de embarazo y durante los 7 meses siguientes al final del tratamiento. Puede comentar esto con su médico. Si es un paciente varón, usted o su pareja deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 7 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.

Se desconoce si este medicamento está presente en la leche materna. Por lo tanto, no dé el pecho a un lactante si está siendo tratada con IntronA. En terapia de combinación con ribavirina, preste atención a la información correspondiente de los medicamentos que contienen ribavirina.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca o maneje máquinas si el uso de este medicamento le produce somnolencia, cansancio o confusión.

IntronA contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por 3 ml, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar IntronA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. 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: *Adultos* – 3 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina o sola. *Niños a partir de 3 años de edad y adolescentes* – 3 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina (por favor ver también el prospecto de ribavirina).

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 (ver sección “CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA” al final del prospecto).

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 inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (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 no puede perfundirse concomitantemente ningún otro medicamento.

Se administra una dosis de IntronA en cada día programado. IntronA se administra de manera diaria (5 o 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, o se lo administra a un niño, hágalo en el momento de acostarse.

Siga exactamente las instrucciones de administración de IntronA de su médico. No supere la dosis recomendada y use IntronA durante el tiempo que se le haya prescrito.

Si usa más IntronA del que debe

Comuníquese a su médico o profesional sanitario lo antes posible.

Si olvidó usar IntronA

Si está usted autoadministrándose el tratamiento, o si usted está cuidando un niño que toma IntronA en combinación con ribavirina, inyecte la dosis recomendada cuando se dé cuenta del olvido y luego continúe con su tratamiento normal. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si le han programado la inyección diaria de este medicamento 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, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica.

Psiquiatría y sistema nervioso central:

Algunas personas pueden sufrir depresión cuando toman IntronA solo o en combinación con ribavirina, y en algunos casos, algunas de ellas tuvieron pensamientos de atacar a otros, pensamientos suicidas o comportamiento agresivo (algunas veces hacia otras personas). Algunos pacientes han llegado a suicidarse. Solicite atención de urgencia si nota que se está deprimiendo o que tiene pensamientos suicidas o cambios en su comportamiento. Puede que necesite pedir ayuda a un miembro de su familia o a un amigo íntimo para que le ayude a estar alerta ante síntomas de depresión o cambios en su comportamiento.

Los niños y adolescentes son particularmente propensos a desarrollar depresión cuando son tratados con IntronA y ribavirina. Contacte inmediatamente con el médico o busque tratamiento de urgencia si muestran cualquier síntoma de comportamiento inusual, se sienten deprimidos, o sienten deseos de autolesionarse o de dañar a los demás.

Crecimiento y desarrollo (niños y adolescentes):

Durante el año de tratamiento con IntronA en combinación con ribavirina, algunos niños y adolescentes no crecieron ni ganaron tanto peso como el esperado. Algunos niños no alcanzaron la altura esperada durante 10-12 años después de acabar el tratamiento.

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; dificultad para respirar, confusión, dificultad para permanecer alerta, 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; pensamientos suicidas, intento de suicidio, comportamiento alterado o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), alucinaciones; 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 oculares, de la visión o de la audición, pérdida auditiva, enrojecimiento intenso o doloroso o úlceras en su piel o mucosas.

Estos pueden indicar efectos adversos graves que pueden requerir atención médica urgente. Su médico le mandará análisis de sangre para asegurar que su número de glóbulos blancos (células que combaten la infección) y de glóbulos rojos (células que transportan hierro y oxígeno), plaquetas (células que coagulan la sangre) y otros valores de laboratorio se encuentran en niveles aceptables. Se han comunicado casos de reducción moderada normalmente reversible de los tres componentes de la sangre: glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas.

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/rigidez. Si presentara estos síntomas es posible que su médico le recete paracetamol.

Los posibles efectos adversos enumerados a continuación se agrupan por frecuencia de aparición:

Muy frecuentes	(afectan a más de 1 de cada 10 pacientes)
Frecuentes	(afectan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)
Poco frecuentes	(afectan entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)
Raros	(afectan entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
Muy raros	(afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)
Frecuencia no conocida	(la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Se han comunicado los siguientes efectos adversos:

Efectos adversos comunicados muy frecuentemente:

dolor, hinchazón y enrojecimiento o daño cutáneo en el punto de inyección, caída del cabello, mareo, cambios en el apetito, dolores estomacales o abdominales, diarrea, náuseas (ganas de vomitar), infección vírica, depresión, labilidad emocional, insomnio, ansiedad, dolor de garganta y dolor al tragar, fatiga, escalofríos/rigidez, fiebre, reacción pseudogripal, sensación de malestar general, dolores de cabeza, pérdida de peso, vómitos, irritabilidad, debilidad, cambios en el estado de ánimo, tos (a veces severa), dificultad al respirar, picor, piel seca, erupción cutánea, dolor muscular repentino y severo, dolor en las articulaciones, dolor musculoesquelético, alteraciones en la analítica sanguínea incluyendo disminución en el número de glóbulos blancos. Algunos niños tuvieron una disminución de sus tasas de crecimiento (altura y peso).

Efectos adversos comunicados frecuentemente:

sed, deshidratación, tensión arterial elevada, migrañas, inflamación de alguna glándula, sofocos, problemas menstruales, disminución del apetito sexual, molestias vaginales, dolor de mama, dolor testicular, problemas con la glándula tiroidea, encías enrojecidas, sequedad de boca, enrojecimiento o llagas en la boca o en la lengua, dolor de dientes o trastornos dentales, herpes simple (herpes febril), trastorno del gusto, trastorno estomacal, dispepsia (pirosis), estreñimiento, aumento del tamaño del hígado (problemas hepáticos, a veces graves), heces blandas, en niños micción involuntaria durante el sueño, sinusitis, bronquitis, dolor ocular, problema en los conductos lacrimales, conjuntivitis (“ojos rojos”), agitación, somnolencia, sonambulismo, problemas de comportamiento, nerviosismo, congestión o goteo nasal, estornudos, respiración agitada, piel pálida o enrojecida, aparición de moretones, problemas en la piel o las uñas, psoriasis (nueva aparición o empeoramiento), aumento de la sudoración, aumento de las ganas de orinar, ligeros temblores, disminución de la sensibilidad táctil, artritis.

Efectos adversos comunicados poco frecuentemente:

infección bacteriana, sensación de hormigueo y pericarditis (inflamación del revestimiento del corazón).

Efectos adversos comunicados raramente:

neumonía.

Efectos adversos comunicados muy raramente:

tensión arterial baja, cara hinchada, diabetes, calambres en las piernas, dolor de espalda, problemas renales, alteración de algún nervio, encías sangrantes, anemia aplásica. Se ha comunicado aplasia de la serie roja, que es una enfermedad en la que el cuerpo interrumpe o disminuye la producción de glóbulos rojos. Esto produce anemia grave, cuyos síntomas incluirían cansancio inusual y falta de energía.

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). Muy escasamente se ha producido pérdida de consciencia, principalmente en pacientes ancianos tratados con dosis altas. Se han comunicado casos de hemorragia cerebral (acontecimientos cerebrovasculares). Consulte con su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

Efectos adversos con frecuencia no conocida:

Se han comunicado (con una frecuencia no conocida): Trastornos periodontales (que afectan a las encías) y dentales, cambio en el color de la lengua, alteración del estado mental, pérdida del conocimiento, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria (ronchas), angioedema (inflamación de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que puede producir dificultad para tragar o respirar), broncoconstricción (estrechamiento de las vías respiratorias) y anafilaxia (una reacción alérgica grave en todo el cuerpo).

Además, se han comunicado con el uso de IntronA el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (una enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta a los ojos, piel y membranas de los oídos, cerebro y médula espinal), pensamientos de atacar a otros, manía (entusiasmo excesivo o poco razonable), trastornos bipolares (alteraciones del humor caracterizados por alternar episodios de tristeza y excitación), insuficiencia cardíaca congestiva, derrame pericárdico (acumulación de líquido que se localiza entre el pericardio (el revestimiento del corazón) y el propio corazón), fibrosis pulmonar (cicatrización de los pulmones) y reactivación de hepatitis B en pacientes coinfectados con VHC/VHB (recurrencia de la hepatitis B).

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad en la que se produce un gran estrechamiento de los vasos sanguíneos de los pulmones provocando un aumento de la presión en los vasos sanguíneos que transportan la sangre del corazón a los pulmones. Esto se puede producir especialmente en pacientes con factores de riesgo como la infección por el VIH o problemas graves de hígado (cirrosis). Los episodios se notificaron en distintos momentos durante el tratamiento, incluso varios meses después del inicio del tratamiento con IntronA.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de IntronA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

En caso de viajes cortos, la solución puede mantenerse fuera de la nevera a temperatura igual o 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 medicamento 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 y 8 °C.

No utilice este medicamento si observa cambios en el aspecto de IntronA.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de IntronA

- El principio activo es interferón alfa-2b recombinante. Cada vial contiene 18 millones de UI en 3 ml de solución.
- Los demás componentes son: hidrogenofosfato de sodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.
- Un ml de solución contiene 6 millones de UI de interferón alfa-2b.

Aspecto del producto y contenido del envase

IntronA se presenta como solución inyectable o para perfusión.

La solución transparente e incolora se incluye en un vial de vidrio.

IntronA se presenta en nueve formatos diferentes:

- Envase con 1 vial.
- Envase con 1 vial, 6 jeringas para inyección de 1 ml, 6 agujas para inyección y 12 toallitas limpiadoras.
- Envase con 1 vial, 6 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y dispositivo de protección de la aguja y 12 toallitas limpiadoras.
- Envase con 2 viales.
- Envase con 2 viales, 12 jeringas para inyección de 1 ml, 12 agujas para inyección y 24 toallitas limpiadoras.
- Envase con 2 viales, 12 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y dispositivo de protección de la aguja y 24 toallitas limpiadoras.
- Envase con 12 viales.
- Envase con 12 viales, 72 jeringas para inyección de 1 ml, 72 agujas para inyección y 144 toallitas limpiadoras.

- Envase con 12 viales, 72 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y dispositivo de protección de la aguja y 144 toallitas limpiadoras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización:

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

Responsable de la fabricación:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 70 00

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371-67364224
msd_lv@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

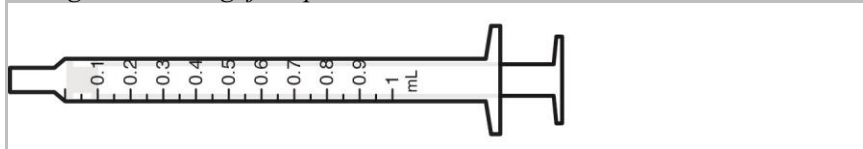
Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA

Jeringa con una aguja separada



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 ponerse a sí 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 (por ejemplo de 1 ml);
- una aguja para 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.

Volumen a extraer en función de la dosis:

Volumen (ml)	Dosis correspondiente (millones de UI) utilizando IntronA 18 millones de UI/3 ml solución inyectable o para perfusión
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15

Volumen (ml)	Dosis correspondiente (millones de UI) utilizando IntronA 18 millones de UI/3 ml solución inyectable o para perfusión
3	18

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: debe ser transparente e incolora. 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 extremadamente delgado, utilice tan sólo el muslo o la superficie externa del brazo para la inyección.

Cambie cada vez el punto de inyección.

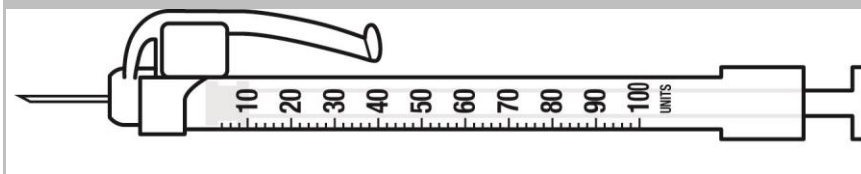
Limpie y desinfecte la piel donde vaya a ponerse la inyección. Espere a que se seque la zona. Retire el protector de la aguja. Con una mano, tome un pliegue de piel que ceda con facilidad. Con la otra mano sujete la jeringa como si fuera un lápiz. Inserte la aguja en el pellizco de piel con un ángulo 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 un apósito.

El vial y los materiales de inyección de un solo uso deben desecharse. Tire la jeringa y la aguja de manera segura en un contenedor cerrado. En el caso de los viales multidosis, asegúrese de volver a guardar el vial en la nevera.

Medicamento con autorización ambulatoria

CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA

Jeringa con una aguja unida y un dispositivo de protección de la aguja



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 ponerse a sí 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 con aguja unida y con un dispositivo de protección en la aguja (Jeringa BD SafetyGlide);
- 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. Para orientar el bisel o leer la escala de medida, gire el dispositivo de protección de la aguja.

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 (Figura A).

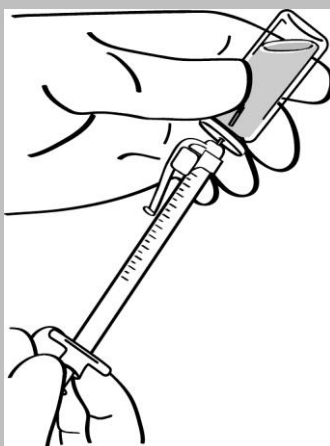


Figura A

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.

Volumen a extraer en función de la dosis:

Volumen (ml)	Dosis correspondiente (millones de UI) utilizando IntronA 18 millones de UI/3 ml solución inyectable o para perfusión
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

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: debe ser transparente e incolora. 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 extremadamente 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. Para comodidad del usuario, el dispositivo de protección de la aguja se puede girar para facilitar la inyección (Figura B).

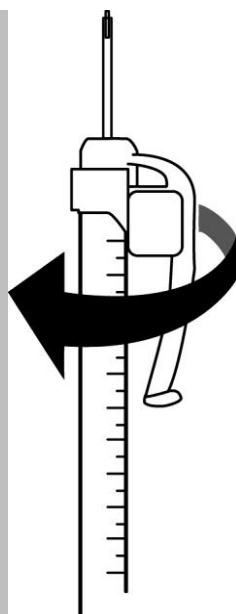


Figura B

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 (Figura C).

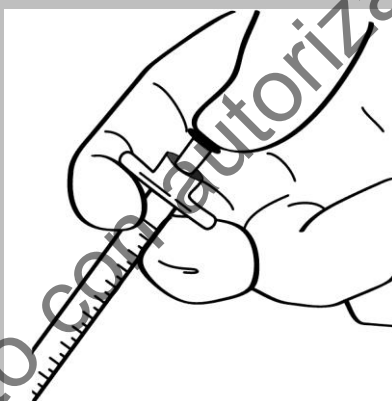


Figura C

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 un apósito.

El vial y los materiales de inyección de un solo uso deben desecharse. Active el mecanismo de seguridad de la jeringa después de quitarla del lugar de la inyección deslizando hacia delante el dispositivo de seguridad hasta que esté completamente extendido y la aguja cubierta (Figura D). Confirme visualmente que el dispositivo de seguridad se ha deslizado por completo y la punta de la aguja está cubierta. Si no fuese capaz de activarlo, deseche inmediatamente todo en un contenedor homologado para objetos punzantes. Tire la jeringa con aguja unida de manera segura en un contenedor cerrado. En el caso de los viales multidosis, asegúrese de volver a guardar el vial en la nevera.

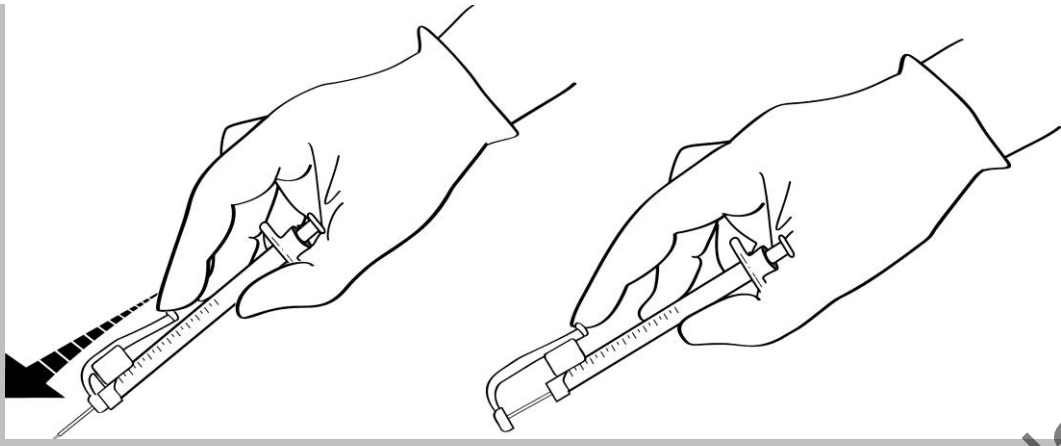


Figura D

Representante autorizado:
BD, Laagstraat 57, B-9140
Temse, Bélgica

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el usuario

IntronA 25 millones de UI/2,5 ml solución inyectable o para perfusión interferón alfa-2b

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es IntronA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar IntronA
3. Cómo usar IntronA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de IntronA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es IntronA y para qué se utiliza

IntronA (interferón alfa-2b) modifica la respuesta del sistema inmune del organismo para ayudar en la lucha frente a infecciones y enfermedades graves.

IntronA se utiliza en pacientes adultos 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 en pacientes adultos para el tratamiento de las hepatitis B o C crónicas, que son infecciones virales del hígado.

IntronA se utiliza, en combinación con ribavirina, en niños a partir de 3 años de edad y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar IntronA

No use IntronA:

- si es alérgico al interferón o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si presenta una enfermedad cardíaca grave.
- si presenta una disfunción renal o hepática.
- si presenta una enfermedad hepática avanzada descompensada (no controlada).
- si presenta una hepatitis y ha sido tratado recientemente con medicamentos que deprimen el sistema inmune (excluyendo el tratamiento breve con corticosteroides).
- si presenta historia de epilepsia (convulsiones).
- si 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 presenta una enfermedad tiroidea que no esté bien controlada.

- si está siendo tratado con telbivudina (ver sección "Uso de IntronA con otros medicamentos").

Niños y adolescentes:

- si tuvo un trastorno nervioso o mental grave, como una depresión grave o pensamientos de suicidio.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar IntronA

- si está embarazada o piensa quedarse embarazada (ver sección "Embarazo y lactancia").
- si está siendo tratado por una enfermedad mental o ha tenido un tratamiento en el pasado para algún otro trastorno nervioso o mental, incluyendo depresión (como sensación de tristeza, desánimo) o comportamiento suicida u homicida (ver sección 4 "Posibles efectos adversos"). El uso de interferón alfa-2b en niños y adolescentes con presencia o historia de trastornos psiquiátricos graves está contraindicado (ver sección "No use IntronA").
- si tiene cirrosis u otros problemas del hígado (excluyendo la hepatitis B o C).
- si tiene 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 desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria, tales como fiebre, tos o cualquier dificultad respiratoria, comuníquese a su médico.
- si presenta una hemorragia anormal u observa que se le producen hematomas, acuda a su médico inmediatamente.
- si desarrolla síntomas de reacción alérgica grave (tales como dificultad para respirar, ruidos torácicos o ronchas cutáneas) mientras esté tomando este medicamento, acuda inmediatamente al médico.
- si también está siendo tratado por el VIH (ver sección "Uso de IntronA con otros medicamentos").
- si tiene una infección, actual o previa, con el virus de la hepatitis B, ya que su médico puede querer controlarle más estrechamente.
- si ha recibido un trasplante de órganos, riñón o hígado, el tratamiento con interferón puede aumentar el riesgo de rechazo. Asegúrese de comentar esto con su médico.

Se han comunicado trastornos dentales y de las encías, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con IntronA y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de IntronA y ribavirina. Deberá cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si presenta esta reacción, asegúrese de enjuagarse bien la boca después.

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 tensión 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, pensamientos suicidas o ha intentado suicidarse, o tiene historial de abuso de sustancias (por ej., alcohol o drogas).

Si está tomando shosaikoto, un medicamento chino a base de hierbas, comuníquese a su médico.

Otros medicamentos e IntronA

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.

Pacientes que también presentan infección por VIH: La acidosis láctica y el empeoramiento de la función hepática son efectos adversos asociados con la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA), un tratamiento para el VIH. Si usted está recibiendo TARGA, la adición de IntronA y ribavirina puede aumentar su riesgo de acidosis láctica y fallo hepático. Su médico le monitorizará en cuanto a signos y síntomas de estas enfermedades (Asegúrese de leer también el Prospecto de la ribavirina). Además, los pacientes tratados con IntronA y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia (número bajo de glóbulos rojos).

Si usted toma telbivudina con interferón alfa-2a pegilado o cualquier tipo de interferón inyectable, tiene un riesgo más alto de desarrollar neuropatía periférica (entumecimiento, hormigueo y / o sensación de ardor en los brazos y / o piernas). Estos acontecimientos también pueden ser más graves. Por lo tanto, la combinación de IntronA con telbivudina está contraindicada.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Uso de IntronA con alimentos, bebidas y alcohol

Mientras esté siendo tratado 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 tensión arterial.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. En los estudios en animales gestantes, los interferones a veces han provocado aborto. Se desconoce el efecto sobre el embarazo humano.

Si se le prescribe IntronA en combinación con ribavirina, la ribavirina puede ser muy perjudicial para el feto, por lo que todos los pacientes, tanto hombres como mujeres, deben tomar precauciones especiales en su actividad sexual si existe alguna posibilidad de que se produzca el embarazo:

- si es una **chica** o una **mujer** en edad fértil, debe dar un resultado negativo en un test de embarazo antes del tratamiento, cada mes durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes al fin del tratamiento. Usted debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 4 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.
- si usted es un **hombre** que está tomando ribavirina, no tenga relaciones sexuales con una mujer embarazada sin utilizar un condón. Esto disminuirá la posibilidad de que la ribavirina pase al cuerpo de la mujer. Si su pareja femenina no está embarazada pero está en edad fértil, se debe realizar cada mes durante el tratamiento una prueba de embarazo y durante los 7 meses siguientes al final del tratamiento. Puede comentar esto con su médico. Si es un paciente varón, usted o su pareja deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 7 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Puede comentar esto con su médico.

Se desconoce si este medicamento está presente en la leche materna. Por lo tanto, no dé el pecho a un lactante si está siendo tratada con IntronA. En terapia de combinación con ribavirina, preste atención a la información correspondiente de los medicamentos que contienen ribavirina.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca o maneje máquinas si el uso de este medicamento le produce somnolencia, cansancio o confusión.

IntronA contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por 2,5 ml, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar IntronA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. 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: *Adultos* – 3 millones de UI, 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina o sola. *Niños a partir de 3 años de edad y adolescentes* – 3 millones de UI/m², 3 veces a la semana (días alternos) por vía subcutánea (bajo la piel) en combinación con ribavirina (por favor ver también el prospecto de ribavirina).

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 (ver sección “CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA” al final del prospecto).

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 inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (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 no puede perfundirse concomitantemente ningún otro medicamento.

Se administra una dosis de IntronA en cada día programado. IntronA se administra de manera diaria (5 o 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, o se lo administra a un niño, hágalo en el momento de acostarse.

Siga exactamente las instrucciones de administración de IntronA de su médico. No supere la dosis recomendada y use IntronA durante el tiempo que se le haya prescrito.

Si usa más IntronA del que debe

Comuníquese a su médico o profesional sanitario lo antes posible.

Si olvidó usar IntronA

Si está usted autoadministrándose el tratamiento, o si usted está cuidando un niño que toma IntronA en combinación con ribavirina, inyecte la dosis recomendada cuando se dé cuenta del olvido y luego continúe con su tratamiento normal. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si le han programado la inyección diaria de este medicamento 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, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica.

Psiquiatría y sistema nervioso central:

Algunas personas pueden sufrir depresión cuando toman IntronA solo o en combinación con ribavirina, y en algunos casos, algunas de ellas tuvieron pensamientos de atacar a otros, pensamientos suicidas o comportamiento agresivo (algunas veces hacia otras personas). Algunos pacientes han llegado a suicidarse. Solicite atención de urgencia si nota que se está deprimiendo o que tiene pensamientos suicidas o cambios en su comportamiento. Puede que necesite pedir ayuda a un miembro de su familia o a un amigo íntimo para que le ayude a estar alerta ante síntomas de depresión o cambios en su comportamiento.

Los niños y adolescentes son particularmente propensos a desarrollar depresión cuando son tratados con IntronA y ribavirina. Contacte inmediatamente con el médico o busque tratamiento de urgencia si muestran cualquier síntoma de comportamiento inusual, se sienten deprimidos, o sienten deseos de autolesionarse o de dañar a los demás.

Crecimiento y desarrollo (niños y adolescentes):

Durante el año de tratamiento con IntronA en combinación con ribavirina, algunos niños y adolescentes no crecieron ni ganaron tanto peso como el esperado. Algunos niños no alcanzaron la altura esperada durante 10-12 años después de acabar el tratamiento.

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; dificultad para respirar, confusión, dificultad para permanecer alerta, 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; pensamientos suicidas, intento de suicidio, comportamiento alterado o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), alucinaciones; 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 oculares, de la visión o de la audición, pérdida auditiva, enrojecimiento intenso o doloroso o úlceras en su piel o mucosas.

Estos pueden indicar efectos adversos graves que pueden requerir atención médica urgente. Su médico le mandará análisis de sangre para asegurar que su número de glóbulos blancos (células que combaten la infección) y de glóbulos rojos (células que transportan hierro y oxígeno), plaquetas (células que coagulan la sangre) y otros valores de laboratorio se encuentran en niveles aceptables. Se han comunicado casos de reducción moderada normalmente reversible de los tres componentes de la sangre: glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas.

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/rigidez. Si presentara estos síntomas es posible que su médico le recete paracetamol.

Los posibles efectos adversos enumerados a continuación se agrupan por frecuencia de aparición:

Muy frecuentes	(afectan a más de 1 de cada 10 pacientes)
Frecuentes	(afectan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)
Poco frecuentes	(afectan entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)
Raros	(afectan entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
Muy raros	(afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)
Frecuencia no conocida	(la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Se han comunicado los siguientes efectos adversos:

Efectos adversos comunicados muy frecuentemente:

dolor, hinchazón y enrojecimiento o daño cutáneo en el punto de inyección, caída del cabello, mareo, cambios en el apetito, dolores estomacales o abdominales, diarrea, náuseas (ganas de vomitar), infección vírica, depresión, labilidad emocional, insomnio, ansiedad, dolor de garganta y dolor al tragar, fatiga, escalofríos/rigidez, fiebre, reacción pseudogripal, sensación de malestar general, dolores de cabeza, pérdida de peso, vómitos, irritabilidad, debilidad, cambios en el estado de ánimo, tos (a veces severa), dificultad al respirar, picor, piel seca, erupción cutánea, dolor muscular repentino y severo, dolor en las articulaciones, dolor musculoesquelético, alteraciones en la analítica sanguínea incluyendo disminución en el número de glóbulos blancos. Algunos niños tuvieron una disminución de sus tasas de crecimiento (altura y peso).

Efectos adversos comunicados frecuentemente:

sed, deshidratación, tensión arterial elevada, migrañas, inflamación de alguna glándula, sofocos, problemas menstruales, disminución del apetito sexual, molestias vaginales, dolor de mama, dolor testicular, problemas con la glándula tiroidea, encías enrojecidas, sequedad de boca, enrojecimiento o llagas en la boca o en la lengua, dolor de dientes o trastornos dentales, herpes simple (herpes febril), trastorno del gusto, trastorno estomacal, dispepsia (pirosis), estreñimiento, aumento del tamaño del hígado (problemas hepáticos, a veces graves), heces blandas, en niños micción involuntaria durante el sueño, sinusitis, bronquitis, dolor ocular, problema en los conductos lacrimales, conjuntivitis (“ojos rojos”), agitación, somnolencia, sonambulismo, problemas de comportamiento, nerviosismo, congestión o goteo nasal, estornudos, respiración agitada, piel pálida o enrojecida, aparición de moretones, problemas en la piel o las uñas, psoriasis (nueva aparición o empeoramiento), aumento de la sudoración, aumento de las ganas de orinar, ligeros temblores, disminución de la sensibilidad táctil, artritis.

Efectos adversos comunicados poco frecuentemente:

infección bacteriana, sensación de hormigueo y pericarditis (inflamación del revestimiento del corazón).

Efectos adversos comunicados raramente:

neumonía.

Efectos adversos comunicados muy raramente:

tensión arterial baja, cara hinchada, diabetes, calambres en las piernas, dolor de espalda, problemas renales, alteración de algún nervio, encías sangrantes, anemia aplásica. Se ha comunicado aplasia de la serie roja, que es una enfermedad en la que el cuerpo interrumpe o disminuye la producción de glóbulos rojos. Esto produce anemia grave, cuyos síntomas incluirían cansancio inusual y falta de energía.

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). Muy escasamente se ha producido pérdida de consciencia, principalmente en pacientes ancianos tratados con dosis altas. Se han comunicado casos de hemorragia cerebral (acontecimientos cerebrovasculares). Consulte con su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

Efectos adversos con frecuencia no conocida:

Se han comunicado (con una frecuencia no conocida): Trastornos periodontales (que afectan a las encías) y dentales, cambio en el color de la lengua, alteración del estado mental, pérdida del conocimiento, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria (ronchas), angioedema (inflamación de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que puede producir dificultad para tragar o respirar), broncoconstricción (estrechamiento de las vías respiratorias) y anafilaxia (una reacción alérgica grave en todo el cuerpo).

Además, se han comunicado con el uso de IntronA el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (una enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta a los ojos, piel y membranas de los oídos, cerebro y médula espinal), pensamientos de atacar a otros, manía (entusiasmo excesivo o poco razonable), trastornos bipolares (alteraciones del humor caracterizados por alternar episodios de tristeza y excitación), insuficiencia cardiaca congestiva, derrame pericárdico (acumulación de líquido que se localiza entre el pericardio (el revestimiento del corazón) y el propio corazón), fibrosis pulmonar (cicatrización de los pulmones) y reactivación de hepatitis B en pacientes coinfectados con VHC/VHB (recurrencia de la hepatitis B).

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad en la que se produce un gran estrechamiento de los vasos sanguíneos de los pulmones provocando un aumento de la presión en los vasos sanguíneos que transportan la sangre del corazón a los pulmones. Esto se puede producir especialmente en pacientes con factores de riesgo como la infección por el VIH o problemas graves de hígado (cirrosis). Los episodios se notificaron en distintos momentos durante el tratamiento, incluso varios meses después del inicio del tratamiento con IntronA.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de IntronA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

En caso de viajes cortos, la solución puede mantenerse fuera de la nevera a temperatura igual o 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 medicamento 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 y 8 °C.

No utilice este medicamento si observa cambios en el aspecto de IntronA.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de IntronA

- El principio activo es interferón alfa-2b recombinante. Cada vial contiene 25 millones de UI en 2,5 ml de solución.
- Los demás componentes son: hidrogenofosfato de sodio anhidro, dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, edetato disódico, cloruro sódico, m-cresol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.
- Un ml de solución contiene 10 millones de UI de interferón alfa-2b.

Aspecto del producto y contenido del envase

IntronA se presenta como solución inyectable o para perfusión.

La solución transparente e incolora se incluye en un vial de vidrio.

IntronA se presenta en doce formatos diferentes:

- Envase con 1 vial.
- Envase con 1 vial, 6 jeringas para inyección de 1 ml, 6 agujas para inyección y 12 toallitas limpiadoras.
- Envase con 1 vial, 6 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y dispositivo de protección de la aguja y 12 toallitas limpiadoras.
- Envase con 1 vial, 6 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y 12 toallitas limpiadoras
- Envase con 2 viales.
- Envase con 2 viales, 12 jeringas para inyección de 1 ml, 12 agujas para inyección y 24 toallitas limpiadoras.
- Envase con 2 viales, 12 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y dispositivo de protección de la aguja y 24 toallitas limpiadoras.
- Envase con 2 viales, 12 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y 24 toallitas limpiadoras.

- Envase con 12 viales.
- Envase con 12 viales, 72 jeringas para inyección de 1 ml, 72 agujas para inyección y 144 toallitas limpiadoras.
- Envase con 12 viales, 72 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y dispositivo de protección de la aguja y 144 toallitas limpiadoras.
- Envase con 12 viales, 72 jeringas para inyección de 1 ml con aguja unida y 144 toallitas limpiadoras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización:

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Waarderweg 39
 2031 BN Haarlem
 Países Bajos

Responsable de la fabricación:

SP Labo N.V.
 Industriepark 30
 B-2220 Heist-op-den-Berg
 Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
 Tél/Tel: +32(0)27766211
 dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
 Tel.: +370 5 278 02 47
 msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
 Тел.: +359 2 819 3737
 info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
 Tél/Tel: +32(0)27766211
 dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
 Tel: +420 233 010 111
 dpoc_czechslovak @merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
 Tel.: +36 1 888 5300
 hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
 Tlf: + 45 4482 4000
 dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
 Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
 malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
 Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
 e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
 medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
 Tel.: +372 6144 200
 msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
 Tlf: +47 32 20 73 00
 msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
 Τηλ: +30 210 98 97 300
 dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
 Tel: +43 (0) 1 26 044
 msd-medizin@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 70 00

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371-67364224
msd_lv@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

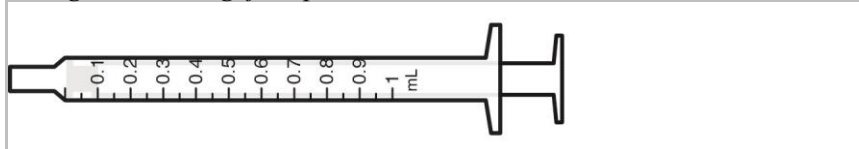
Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA

Jeringa con una aguja separada



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 ponerse a sí 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 (por ejemplo de 1 ml);
- una aguja para 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.

Volumen a extraer en función de la dosis:

Volumen (ml)	Dosis correspondiente (millones de UI) utilizando IntronA 25 millones de UI/2,5 ml solución inyectable o para perfusión
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20

Volumen (ml)	Dosis correspondiente (millones de UI) utilizando IntronA 25 millones de UI/2,5 ml solución inyectable o para perfusión
2,5	25

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: debe ser transparente e incolora. 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 extremadamente delgado, utilice tan sólo el muslo o la superficie externa del brazo para la inyección.

Cambie cada vez el punto de inyección.

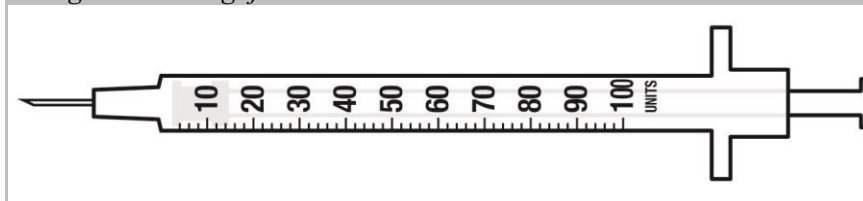
Limpie y desinfecte la piel donde vaya a ponerse la inyección. Espere a que se seque la zona. Retire el protector de la aguja. Con una mano, tome un pliegue de piel que ceda con facilidad. Con la otra mano sujete la jeringa como si fuera un lápiz. Inserte la aguja en el pellizco de piel con un ángulo 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 un apósito.

El vial y los materiales de inyección de un solo uso deben desecharse. Tire la jeringa y la aguja de manera segura en un contenedor cerrado. En el caso de los viales multidosis, asegúrese de volver a guardar el vial en la nevera.

Medicamento con autorización anulada

CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA

Jeringa con una aguja unida



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 ponerse a sí 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 con aguja unida para inyección subcutánea;
- 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. Asegúrese de que la aguja con su protector está bien unida a la jeringa, presionándola mientras gira el protector de la aguja.

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.

Volumen a extraer en función de la dosis:

Volumen (ml)	Dosis correspondiente (millones de UI) utilizando IntronA 25 millones de UI/2,5 ml solución inyectable o para perfusión
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20

Volumen (ml)	Dosis correspondiente (millones de UI) utilizando IntronA 25 millones de UI/2,5 ml solución inyectable o para perfusión
2,5	25

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: debe ser transparente e incolora. 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 extremadamente delgado, utilice tan sólo el muslo o la superficie externa del brazo para la inyección.

Cambie cada vez el punto de inyección.

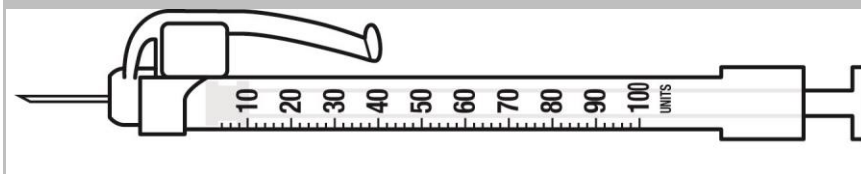
Limpie y desinfecte la piel donde vaya a ponerse la inyección. Espere a que se seque la zona. Retire el protector de la aguja. Con una mano, tome un pliegue de piel que ceda con facilidad. Con la otra mano sujete la jeringa como si fuera un lápiz. Inserte la aguja en el pellizco de piel con un ángulo 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 un apósito.

El vial y los materiales de inyección de un solo uso deben desecharse. Tire la jeringa con aguja unida de manera segura en un contenedor cerrado. En el caso de los viales multidosis, asegúrese de volver a guardar el vial en la nevera.

Medicamento con autorización anulada

CÓMO AUTOINYECTARSE INTRONA

Jeringa con una aguja unida y un dispositivo de protección de la aguja



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 ponerse a sí 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 con aguja unida y con un dispositivo de protección en la aguja (Jeringa BD SafetyGlide);
- 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. Para orientar el bisel o leer la escala de medida, gire el dispositivo de protección de la aguja.

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 (Figura A).

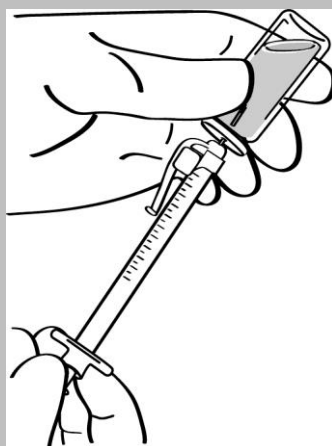


Figura A

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.

Volumen a extraer en función de la dosis:

Volumen (ml)	Dosis correspondiente (millones de UI) utilizando IntronA 25 millones de UI/2,5 ml solución inyectable o para perfusión
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

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: debe ser transparente e incolora. 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 extremadamente 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. Para comodidad del usuario, el dispositivo de protección de la aguja se puede girar para facilitar la inyección (Figura B).

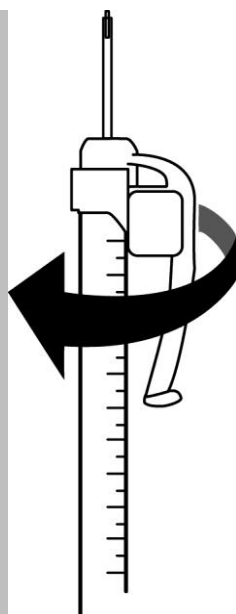


Figura B

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 (Figura C).

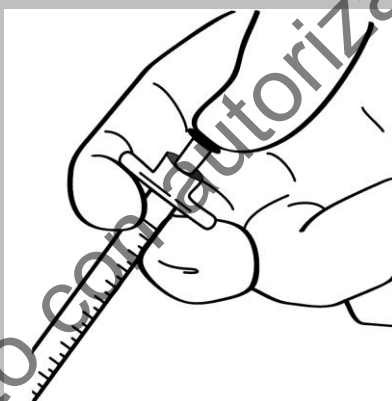


Figura C

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 un apósito.

El vial y los materiales de inyección de un solo uso deben desecharse. Active el mecanismo de seguridad de la jeringa después de quitarla del lugar de la inyección deslizando hacia delante el dispositivo de seguridad hasta que esté completamente extendido y la aguja cubierta (Figura D). Confirme visualmente que el dispositivo de seguridad se ha deslizado por completo y la punta de la aguja está cubierta. Si no fuese capaz de activarlo, deseche inmediatamente todo en un contenedor homologado para objetos punzantes. Tire la jeringa con aguja unida de manera segura en un contenedor cerrado. En el caso de los viales multidosis, asegúrese de volver a guardar el vial en la nevera.

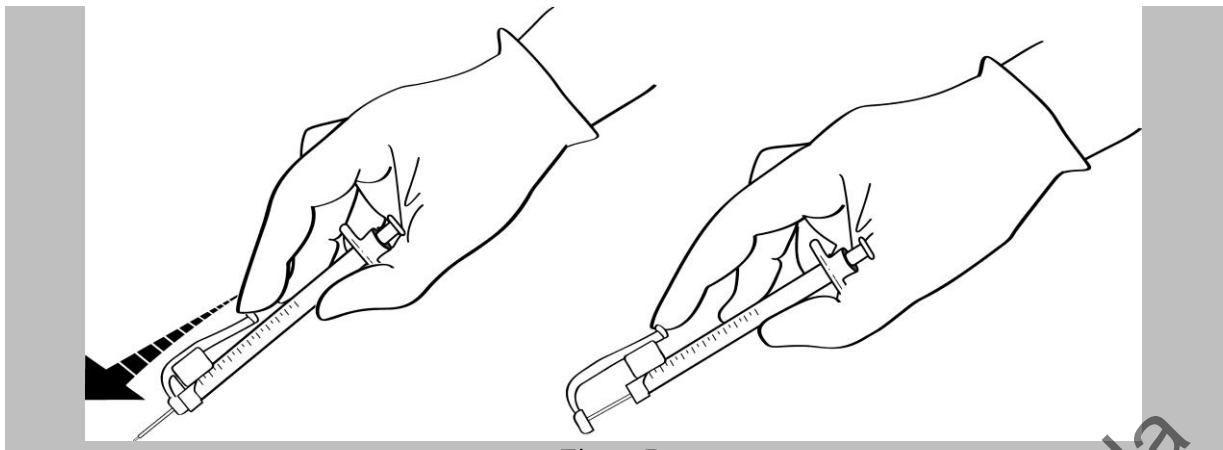


Figura D

Representante autorizado:
BD, Laagstraat 57, B-9140
Temse, Bélgica

Medicamento con autorización anulada