

F-27783546T

**PRODUCTO**

**INFORMACIÓN**

**INTRON<sup>®</sup> A**  
**Interferón alfa-2b,**  
**recombinante**  
**para inyección**

**ADVERTENCIA**

Los interferones alfa, incluido el INTRON<sup>®</sup> A, originan o agravan trastornos neuropsiquiátricos, autoinmunitarios, isquémicos e infecciosos fatales o que ponen en riesgo la vida. Se debe controlar rigurosamente a los pacientes mediante evaluaciones clínicas y de laboratorio periódicas. Los pacientes que presenten signos o síntomas graves o de empeoramiento persistentes de estas enfermedades deben ser retirados del tratamiento. En muchos casos, aunque no en todos, dichos trastornos desaparecen después de finalizado el tratamiento con INTRON A. Consulte **ADVERTENCIAS** y **REACCIONES ADVERSAS**.

**DESCRIPCIÓN**

INTRON<sup>®</sup> A (Interferón alfa-2b) para inyección intramuscular, subcutánea, intralesional o intravenosa, es un producto con interferón purificado, estéril y recombinante.

INTRON<sup>®</sup> A recombinante para inyección se ha clasificado como un interferón alfa y es una proteína soluble en agua con un peso molecular de 19,271 daltones que se produce por medio de técnicas de ADN recombinante. Se obtiene de la fermentación bacteriana de una cepa de *Escherichia coli*, que porta un plásmido elaborado genéticamente, que contiene un gen interferón alfa 2-b de leucocitos humanos. La fermentación se lleva a cabo en un medio nutriente definido que contiene el antibiótico, clorhidrato de tetraciclina, a una concentración de 5 a 10 mg/l; la presencia de este antibiótico no es detectable en el producto final. La actividad específica de interferón alfa-2b, recombinante, es aproximadamente  $2.6 \times 10^8$  IU/mg de proteína según lo medido por el ensayo HPLC.

**Polvo para inyección**

Concentración de la ampolla Millones de IU	ml Diluyente	Concentración final después de la preparación, millones de IU/ml*	mg de INTRON A <sup>†</sup> por ampolla	Vía de administración
10	1	10	0.038	Intramuscular, subcutánea, intravenosa, intralesional
18	1	18	0.069	Intramuscular, subcutánea, intravenosa
50	1	50	0.192	Intramuscular,

				subcutánea, intravenosa
--	--	--	--	----------------------------

- \* Cada ml también contiene 20 mg de glicocola, 2.3 mg de fosfato de sodio dibásico, 0.55 mg de fosfato de sodio monobásico, y 1 mg de albúmina humana.
- † Basado en la actividad específica de aproximadamente  $2.6 \times 10^8$  IU/mg de proteína según lo medido por el ensayo HPLC.

Antes de la administración, INTRON A polvo para inyección debe prepararse con el diluyente para INTRON A (agua esterilizada para inyección, USP) (consulte **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**). INTRON A polvo para inyección es un polvo de color blanco a crema.

### Ampollas de solución para inyección

Concentración de la ampolla	Concentración *	mg de INTRON A† por ampolla	Vía de administración
18‡ MIU, dosis múltiple	3 millones de IU/0.5 ml	0.088	Intramuscular, subcutánea
25¶ MIU, dosis múltiple	5 millones de IU/0.5 ml	0.123	Intramuscular, subcutánea, intralesional

\* Cada ml contiene 7.5 mg de cloruro de sodio, 1.8 mg de fosfato de sodio dibásico, 1.3 mg de fosfato de sodio monobásico, 0.1 mg de edetato disódico, 0.1 mg de polisorbato 80, y 1.5 mg de m-cresol como conservante.

† Basado en la actividad específica de aproximadamente  $2.6 \times 10^8$  IU/mg de proteína según la medición obtenida por el ensayo HPLC.

‡ Ésta es una ampolla de dosis múltiple que contiene un total de 22.8 millones de IU de interferón alfa-2b, recombinante, por cada 3.8 ml con el fin de proporcionar la entrega de seis dosis de 0.5 ml, cada una con un contenido de 3 millones de IU de INTRON A (para una concentración de etiqueta de 18 millones de IU).

¶ Ésta es una ampolla de dosis múltiple que contiene un total de 32.0 millones de IU de interferón alfa-2b, recombinante, por cada 3.2 ml con el fin de proporcionar la entrega de cinco dosis de 0.5 ml, cada una con un contenido de 5 millones de IU de INTRON A (para una concentración de etiqueta de 25 millones de IU).

### Solución en plumas de dosis múltiple para inyección

Concentración de la pluma	Concentración * Millones de IU/1.5ml	Dosis de INTRON A administrada (6 dosis, de 0.2 ml cada una)	mg de INTRON A† por cada 1.5 ml	Vía de administración
3 MIU	22.5	3 MIU/0.2 ml	0.087	Subcutánea
5 MIU	37.5	5 MIU/0.2 ml	0.144	Subcutánea
10 MIU	75	10 MIU/0.2 ml	0.288	Subcutánea

\* Cada ml también contiene 7,5 mg de cloruro de sodio, 1,8 mg de fosfato de sodio dibásico, 1,3 mg de fosfato de sodio monobásico, 0,1 mg de edetato disódico, 0,1 mg de polisorbato 80, y 1,5 mg de m-cresol como conservante.

† Basado en la actividad específica de aproximadamente  $2.6 \times 10^8$  IU/mg de proteína según la medición obtenida por el ensayo HPLC.

Estos envases no requieren preparación antes de la administración (consulte **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**). INTRON A solución para inyección es una solución transparente e incolora.

### FARMACOLOGÍA CLÍNICA

**General:** los interferones son una familia de pequeñas proteínas y glucoproteínas que se generan naturalmente y tienen pesos moleculares de aproximadamente 15,000 a 27,600 daltones, producidas y secretadas por las células en respuesta a las infecciones virales y a inductores biológicos o sintéticos.

*Farmacología preclínica:* los interferones llevan a cabo sus actividades celulares al unirse a receptores membranales específicos en la superficie de la célula. Una vez que se han unido a la membrana celular, los interferones inician

una compleja secuencia de eventos intracelulares. Los estudios *in vitro* han demostrado que éstos incluyen la inducción de ciertas enzimas, la supresión de la proliferación de las células, las actividades inmunomodulantes tales como el mejoramiento de la actividad fagocítica de macrófagos, la aceleración de la citotoxicidad específica de los linfocitos para las células objetivo y la inhibición de la replicación del virus en células infectadas por virus.

En un estudio que usaba estirpe celular de hepatoblastoma humano, HB 611, se demostró la actividad antiviral *in vitro* del interferón alfa por su inhibición de la replicación del virus de la hepatitis B (VHB).

Se desconoce la correlación entre estos datos *in vitro* y los resultados clínicos. Cualquiera de estas actividades podría contribuir a los efectos terapéuticos del interferón.

*Farmacocinética:* la farmacocinética de INTRON<sup>®</sup> A se estudió en 12 voluntarios varones sanos luego de dosis únicas de 5 millones de IU/m<sup>2</sup> administrados por vía intramuscular, subcutánea y como una infusión intravenosa durante 30 minutos en un diseño cruzado.

Las concentraciones medias en suero de INTRON A luego de las inyecciones intramusculares y subcutáneas fueron comparables. Las concentraciones máximas en suero obtenidas a través de estas vías fueron aproximadamente de 18 a 116 IU/ml y ocurrieron entre 3 y 12 horas después de la administración. La semivida de eliminación de INTRON A luego de las inyecciones intramusculares y subcutáneas fue aproximadamente de 2 a 3 horas. A las 16 horas luego de las inyecciones, las concentraciones séricas fueron indetectables.

Luego de la administración intravenosa, las concentraciones séricas de INTRON A llegaron al máximo (135 a 273 IU/ml) al término de la infusión de 30 minutos, y luego declinaron en una tasa ligeramente más rápida que después de la administración intramuscular o subcutánea del medicamento, volviéndose indetectables 4 horas después de la infusión. La semivida de eliminación fue de aproximadamente 2 horas.

Las concentraciones de INTRON A en orina luego de una dosis única (5 millones de IU/m<sup>2</sup>) no fueron detectables después de cualquiera de las vías de administración parenterales. Éste era un resultado esperado, ya que los estudios preliminares con riñones de conejos perfundidos han demostrado que el riñón puede ser el sitio principal de catabolismo del interferón.

No existen datos farmacocinéticos disponibles para la vía intralesional de administración.

*Anticuerpos séricos neutralizantes:* en los pacientes tratados con INTRON A que se sometieron a pruebas para determinar su actividad de anticuerpos en estudios clínicos, se detectaron anticuerpos séricos neutralizantes antiinterferón en el 0% (0/90) de los pacientes con leucemia de células pilosas, el 0.8% (2/260) de los pacientes tratados por vía intralesional para condiloma acuminado y el 4% (1/24) de los pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA. Los anticuerpos séricos neutralizantes se han detectado en menos del 3% de los pacientes tratados con dosis más altas de INTRON A en tumores malignos diferentes a la leucemia de células pilosas o al sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA. La importancia

clínica de la aparición de actividad de anticuerpos séricos neutralizantes antiinterferón en estas indicaciones se desconoce.

Los anticuerpos séricos neutralizantes antiinterferón se detectaron en el 7% (12/168) de los pacientes, ya sea durante el tratamiento o después de completar de 12 a 48 semanas de tratamiento con 3 millones de IU, tres veces a la semana con INTRON A para la hepatitis C crónica, en el 13% (6/48) de los pacientes que recibieron tratamiento con INTRON A para la hepatitis B crónica con 5 millones de IU una vez al día durante 4 meses, y en el 3% (1/33) de los pacientes tratados con 10 millones de IU tres veces a la semana. Los anticuerpos séricos neutralizantes antiinterferón se detectaron en el 9% (5/53) de los pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con INTRON A para la hepatitis B crónica con 6 millones de IU/m<sup>2</sup> tres veces a la semana. Entre todos los pacientes con hepatitis B o C crónica, pediátricos y adultos con anticuerpos séricos neutralizantes detectables, las valoraciones detectadas fueron bajas (22/24 con valoraciones  $\leq$ 1:40 y 2/24 con valoraciones  $\leq$ 1:160). La aparición de actividad sérica neutralizante antiinterferón no pareció afectar la seguridad ni la eficacia.

**Leucemia de células pilosas:** en estudios clínicos con pacientes con leucemia de células pilosas, hubo un decaimiento de la hematopoyesis los primeros 1 a 2 meses de tratamiento con INTRON A, lo que causó una reducción en la cantidad de glóbulos rojos y blancos y plaquetas circulantes. Posteriormente, tanto los pacientes esplenectomizados como los no esplenectomizados lograron mejoras considerables y prolongadas en los niveles de granulocitos, plaquetas y hemoglobina en el 75% de los pacientes tratados, el 90% experimentó al menos una leve mejora (respuestas menores). El tratamiento con INTRON A provocó una disminución de la hiper celularidad de la médula ósea y los infiltrados de las células pilosas. El índice de células pilosas (HCl, por sus siglas en inglés), que representa el porcentaje de celularidad de la médula ósea por el porcentaje de infiltrado de células pilosas, fue  $\geq$ 50% al comienzo del estudio en el 87% de los pacientes. El porcentaje de pacientes con un HCl de esas características disminuyó al 25% después de 6 meses y al 14% después de 1 año. Estos resultados indican que aunque la mejora hematológica había ocurrido en una etapa más temprana, es posible que se requiera tratamiento prolongado con INTRON A para obtener una máxima reducción de los infiltrados de células tumorales en la médula ósea.

El porcentaje de pacientes con leucemia de células pilosas que requirieron transfusiones de glóbulos rojos o plaquetas disminuyó significativamente durante el tratamiento, y el porcentaje de pacientes con infecciones confirmadas y graves se redujo a medida que los recuentos de granulocitos mejoraron. En algunos pacientes, se demostró la reversión de esplenomegalia y del hiperesplenismo clínicamente significativo.

Se realizó un estudio para evaluar los efectos del tratamiento prolongado con INTRON A sobre la duración de la respuesta para pacientes que respondieron al tratamiento inicial. En este estudio, 126 pacientes que respondieron fueron separados aleatoriamente para recibir tratamiento adicional con INTRON A durante 6 meses u observación durante un período comparable, luego de 12 meses después del tratamiento inicial con INTRON A. Durante este período de 6 meses, el

3% (2/66) de los paciente tratados con INTRON A experimentaron recaídas, en comparación con el 18% (11/60) de los que no fueron tratados. Esto representa una importante diferencia en el tiempo para experimentar una recaída a favor del tratamiento continuado con INTRON A ( $p=0.006/0.01$ , Log Rank/Wilcoxon). Debido a que una pequeña porción de la población total había experimentado una recaída, no se pudo estimar el tiempo medio para la recaída en ninguno de los grupos. Se observó un patrón similar en las recaídas cuando se evaluó todo el tratamiento aleatorio, incluso el que superaba los 6 meses, y los datos disponibles de seguimiento. El 15% (10/66) de las recaídas entre los pacientes tratados con INTRON A sucedió durante un período significativamente más largo que el 40% (24/60) con observación ( $p=0.0002/0.0001$ , Log Rank/Wilcoxon). Usando el método Kaplan-Meier, se estimó que el tiempo medio para la recaída fue de 6.8 meses en el grupo de observación, pero no pudo estimarse en el grupo tratado con INTRON A.

El seguimiento posterior con un tiempo medio de aproximadamente 40 meses, demostró una supervivencia general del 87.8%. En un grupo histórico comparable de control seguido durante 24 meses, la supervivencia media general fue de aproximadamente el 40%.

**Melanoma maligno:** se evaluó la seguridad y eficacia de INTRON A como adyuvante al tratamiento quirúrgico en pacientes con melanoma que estaban libres de la enfermedad (después de la cirugía), pero con un alto riesgo de reaparición sistémica. Entre éstos se encontraban pacientes con lesiones de grosor de Breslow  $>4$  mm, o pacientes con lesiones de Breslow de cualquier grosor con implicación nodular primaria o recurrente. En un estudio aleatorio y controlado en 280 pacientes, 143 de ellos recibieron tratamiento con INTRON A con 20 millones de IU/m<sup>2</sup> por vía intravenosa, cinco veces a la semana durante 4 semanas (fase de inducción), seguido de 10 millones de IU/m<sup>2</sup> posteriormente, tres veces a la semana durante 48 semanas (fase de mantenimiento). En el estudio clínico, la dosis media diaria de INTRON A administrada a los pacientes era de 19.1 millones de IU/m<sup>2</sup> durante la fase de inducción, y de 9.1 millones de IU/m<sup>2</sup> durante la fase de mantenimiento. El tratamiento con INTRON A se comenzó  $\leq 56$  días después de la resección quirúrgica. Los 137 restantes fueron observados.

El tratamiento con INTRON A produjo un importante aumento en la supervivencia libre de recaídas y general. El tiempo medio para la recaída para los pacientes tratados con INTRON A comparado con los pacientes en observación fue de 1.72 años comparado con 0.98 años ( $p<0.01$ , Log Rank estratificado). La tasa estimada de supervivencia libre de recaídas de 5 años, usando el método Kaplan-Meier, fue de 37% para los pacientes tratados con INTRON A comparado con el 26% para los pacientes en observación. El tiempo medio de supervivencia general para los pacientes tratados con INTRON A comparado con los pacientes en observación fue de 3.82 años comparado con 2.78 años ( $p=0.47$ , Log Rank estratificado). La tasa estimada de supervivencia general de 5 años, usando el método Kaplan-Meier, fue del 46% para los pacientes tratados con INTRON A comparado con el 37% para los pacientes en observación.

En un segundo estudio de 642 pacientes con melanoma de alto riesgo reseccionado, se designó a los sujetos aleatoriamente a uno de tres grupos:

tratamiento con INTRON A en dosis alta durante 1 año (el mismo programa que el anterior), tratamiento con INTRON A en dosis baja durante 2 años (3 MU/d tres veces a la semana, subcutáneo), y observación. En concordancia con el estudio anterior, el tratamiento con INTRON A en dosis alta demostró una mejora en la supervivencia libre de recaídas (supervivencia libre de recaídas estimada de 3 años, 48% contra 41%; supervivencia media libre de recaídas de 2.4 contra 1.6 años,  $p$ =no significativo). La supervivencia libre de recaídas en el grupo con dosis baja de INTRON A fue similar a la vista en el grupo de observación. Ni el tratamiento de dosis alta ni de dosis baja de INTRON A mostró un beneficio en la supervivencia general comparado con la observación en este estudio.

**Linfoma folicular:** la seguridad y la eficacia de INTRON A junto con CHVP, un régimen de quimioterapia de combinación, se evaluó como tratamiento inicial en pacientes con linfoma folicular no Hodgkin clínicamente agresivo, con gran carga tumoral y en etapa III/IV. La carga tumoral grande fue definida por la presencia de cualquiera de los siguientes: una masa tumoral nodular o extranodular con un diámetro de  $>7$  cm; implicación de al menos tres sitios nodulares (cada uno con un diámetro de  $>3$  cm); síntomas sistémicos; esplenomegalia; efusión serosa, implicación orbital o epidural; compresión ureteral; o leucemia.

En un estudio aleatorio y controlado, 130 pacientes recibieron tratamiento con CHVP y 135 pacientes recibieron tratamiento con CHVP más tratamiento con INTRON A con 5 millones de IU por vía subcutánea tres veces a la semana durante 18 meses. La quimioterapia con CHVP consistió en  $600 \text{ mg/m}^2$  de ciclofosfamida,  $25 \text{ mg/m}^2$  de doxorubicina y  $60 \text{ mg/m}^2$  de teniposida (VM-26), administrados por vía intravenosa en el día 1 y prednisona en una dosis diaria de  $40 \text{ mg/m}^2$  administrada por vía oral en los días 1 a 5. El tratamiento consistió en seis ciclos de CHVP administrados mensualmente, seguidos de seis ciclos adicionales administrados cada 2 meses durante 1 año. Los pacientes en ambos grupos de tratamiento recibieron un total de 12 ciclos de CHVP durante 18 meses.

El grupo que recibió la combinación de tratamiento con INTRON A más CHVP tuvo una supervivencia libre de evolución significativamente más larga (2.9 años contra 1.5 años,  $p=0.0001$ , prueba Log Rank). Después de un seguimiento medio de 6.1 años, la supervivencia media para los pacientes tratados con CHVP sólo fue de 5.5 años, mientras que la supervivencia media para los pacientes tratados con CHVP más tratamiento con INTRON A no se había alcanzado ( $p=0.004$ , prueba Log Rank). En tres estudios adicionales publicados, aleatorizados y controlados de la incorporación de interferón alfa a los regímenes de quimioterapia de combinación que contienen antraciclina,<sup>1-3</sup> la incorporación de interferón alfa se asoció a una prolongación importante de la supervivencia libre de evolución. No se observaron diferencias de manera consistente en la supervivencia general.

**Condiloma acuminado:** estas verrugas venéreas o genitales se asocian a infecciones por virus del papiloma humano (VPH). Se evaluó la seguridad y la eficacia de INTRON A en el tratamiento de condiloma acuminado en tres estudios clínicos controlados y doble ciego. En estos estudios, se administraron dosis de

1 millón de IU de INTRON A por lesión a través de vía intralesional tres veces a la semana, en  $\leq 5$  lesiones por paciente durante 3 semanas. Se observó a estos pacientes durante hasta 16 semanas después de finalizar el tratamiento completo.

El tratamiento de condiloma con INTRON A fue significativamente más eficaz que el placebo, según lo medido por la desaparición de lesiones, la disminución del tamaño de las lesiones y por un cambio general en el estado de la enfermedad. De 192 pacientes tratados con INTRON A y 206 pacientes tratados con placebo que pudieron evaluarse para medir la eficacia en el momento de mejor respuesta durante el estudio, el 42% de los pacientes tratados con INTRON A comparado con el 17% de los pacientes tratados con placebo experimentaron la eliminación de todas las lesiones tratadas. Del mismo modo, el 24% de los pacientes tratados con INTRON A comparado con el 8% de los pacientes tratados con placebo, experimentaron una reducción marcada ( $\geq 75\%$  a  $< 100\%$ ) en el tamaño de la lesión, el 18% comparado con el 9% experimentó una reducción moderada ( $\geq 50\%$  a  $\leq 75\%$ ) en el tamaño de la lesión, el 10% comparado con el 42% tuvo una ligera reducción ( $< 50\%$ ) en el tamaño de la lesión, el 5% comparado con el 24% no tuvo ningún cambio en el tamaño de la lesión, y el 0% comparado con el 1% experimentó agravamiento ( $p < 0.001$ ).

En uno de esos estudios, el 43% (54/125) de los pacientes en los que se trataron múltiples lesiones ( $\leq 3$ ), experimentó la desaparición completa de todas las lesiones tratadas durante el estudio. De estos pacientes, el 81% permaneció libre de ellas 16 semanas después de iniciar el tratamiento.

Los pacientes que no lograron la desaparición total de todas sus lesiones asociadas recibieron tratamiento para esas mismas lesiones con un segundo tratamiento. Durante este segundo tratamiento, del 38% al 67% de los pacientes experimentaron la desaparición de todas las lesiones tratadas. El porcentaje general de pacientes en los que desaparecieron todas las lesiones tratadas luego de dos tratamientos, varió entre un 57% y un 85%.

Las lesiones tratadas con INTRON A mostraron mejoras en un lapso de 2 a 4 semanas luego del comienzo del tratamiento en el estudio antes mencionado; la respuesta máxima al tratamiento con INTRON A se observó de 4 a 8 semanas después del comienzo del tratamiento.

Esta respuesta al tratamiento con INTRON A fue mejor en pacientes que tuvieron condiloma por tiempos menos prolongados que en pacientes con lesiones de mayor duración.

Otro estudio involucró a 97 pacientes a quienes se les trataron tres lesiones con una inyección intralesional de 1.5 millones de IU de INTRON A por lesión, seguido de una aplicación tópica de podofilina al 25%, o con una aplicación de sólo podofilina al 25%. El tratamiento se administró una vez a la semana durante 3 semanas. El tratamiento combinado de INTRON A y podofilina demostró ser significativamente más eficaz que la podofilina sola, según lo determinó el número de pacientes cuyas lesiones desaparecieron. Esta diferencia significativa en la respuesta se hizo evidente después del segundo tratamiento (semana 3) y continuó durante 8 semanas después del tratamiento. En el momento de mejor respuesta de los pacientes, en el 67% (33/49) de los pacientes tratados con INTRON A y

podofilina desaparecieron las tres lesiones tratadas, mientras que en el 42% (20/48) de los pacientes tratados con podofilina desaparecieron las tres lesiones ( $p=0.003$ ).

**Sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA:** la seguridad y eficacia de INTRON A en el tratamiento del sarcoma de Kaposi (SK), una manifestación común del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), se evaluaron en estudios clínicos en 144 pacientes.

En un estudio, se administraron dosis de 30 millones de IU/m<sup>2</sup> de INTRON A por vía subcutánea tres veces a la semana, a pacientes con SK relacionado con el SIDA. Las dosis se ajustaron para adaptarse a la tolerancia del paciente. La dosis semanal promedio administrada en las primeras 4 semanas fue de 150 millones de IU; luego de 12 semanas, esto promedió 110 millones de IU/semana; y luego de 24 semanas, promedió 75 millones de IU/semana.

El 44% de los pacientes asintomáticos, comparado con el 7% de los pacientes sintomáticos, respondió al tratamiento. El tiempo medio para la respuesta fue de aproximadamente 2 meses y 1 mes, respectivamente, para los pacientes asintomáticos y sintomáticos. El tiempo medio de respuesta fue de aproximadamente 3 meses y 1 mes, respectivamente, para los pacientes asintomáticos y sintomáticos. Las proporciones T4/T8 del nivel de referencia fueron 0.46 para quienes respondieron comparado con 0.33 para quienes no respondieron.

En otro estudio, se administraron dosis de 35 millones de IU de INTRON A por vía subcutánea, diariamente, durante 12 semanas. El tratamiento de mantenimiento, con administración de dosis día por medio, continuó durante hasta 1 año en los pacientes que lograron respuestas antitumorales y antivirales. El tiempo medio para la respuesta fue de 2 meses, y la duración media de respuesta fue de 5 meses en los pacientes asintomáticos.

En todos los estudios, la probabilidad de respuesta fue mayor en los pacientes con sistemas inmunitarios relativamente intactos, según se evaluó en los recuentos CD4 del nivel de referencia (intercambiable con recuentos T4). Los resultados en dosis de 30 millones de IU/m<sup>2</sup> tres veces a la semana y 35 millones de IU/una vez al día fueron similares en la vía subcutánea y se proporcionan en conjunto en la TABLA 1. En esta tabla se demuestra la relación entre la respuesta al recuento CD4 del nivel de referencia en los pacientes asintomáticos y sintomáticos de los grupos de tratamiento de 30 millones de IU/m<sup>2</sup> tres veces a la semana y de 35 millones de IU/una vez al día.

En el grupo de estudio de 30 millones de IU, el 7% (5/72) de los pacientes lograron respuestas completas y el 22% (16/72) de los pacientes lograron respuestas parciales. En el estudio de 35 millones de IU, el 13% (3/23) de los pacientes lograron respuestas completas, y el 17% (4/23) lograron respuestas parciales.

Para los pacientes que recibieron 30 millones de IU tres veces a la semana, el tiempo medio de supervivencia fue mayor en los pacientes con CD4 >200 (30.7 meses) que en los pacientes con CD4 ≤200 (8.9 meses). Entre quienes respondieron, el tiempo medio de supervivencia fue de 22.6 meses comparado con 9.7 meses en quienes no respondieron.

**Hepatitis C crónica:** la seguridad y eficacia de INTRON A en el tratamiento de la

hepatitis C crónica se evaluó en 5 estudios clínicos aleatorios, en los que se evaluó una dosis de 3 millones de IU de INTRON A tres veces a la semana. Los tres estudios iniciales fueron controlados con placebo y evaluaron un tratamiento de 6 meses (24 semanas). En cada uno de los tres estudios, el tratamiento con INTRON A tuvo como resultado una disminución en la alanina aminotransferasa (ALAT, por sus siglas en inglés) sérica en una mayor proporción de pacientes comparado con los pacientes de control al final del período de dosis de 6 meses. Durante los 6 meses de seguimiento, aproximadamente el 50% de los pacientes que respondieron mantuvieron su respuesta de ALAT. Un análisis combinado que comparaba las biopsias de hígado anteriores y posteriores al tratamiento reveló una mejora histológica en una proporción significativamente mayor desde el punto de vista estadístico de pacientes tratados con INTRON A comparados con el grupo de control.

Dos estudios adicionales han investigado duraciones más prolongadas de tratamiento (hasta 24 meses).<sup>5,6</sup> Los pacientes en los dos estudios para evaluar una duración de tratamiento más prolongada tenían hepatitis con o sin cirrosis en la ausencia de enfermedad hepática descompensada. La respuesta completa al tratamiento se definió como la normalización de los dos niveles finales de ALAT sérica durante el período de tratamiento. Una respuesta sostenida se definió como la respuesta completa al final del período de tratamiento con valores normales sostenidos de ALAT que duran al menos 6 meses luego de la suspensión del tratamiento.

En el estudio 1, se trató inicialmente a todos los pacientes con 3 millones de IU de INTRON A, tres veces a la semana por vía subcutánea durante 24 semanas (período de ensayo). Se asignó aleatoriamente a los pacientes que completaron el período de tratamiento inicial de 24 semanas para dejar de recibir tratamiento, o para recibir 3 millones de IU tres veces a la semana durante 48 semanas más. En el estudio 2, se asignó aleatoriamente a los pacientes que cumplieron los criterios de entrada para recibir 3 millones de IU de INTRON A por vía subcutánea, tres veces a la semana durante 24 semanas o para recibir 3 millones de IU de INTRON A por vía subcutánea, tres veces a la semana durante 96 semanas. En ambos estudios, el seguimiento de los pacientes fue variable y parte de la recopilación de información fue retrospectiva.

Los resultados muestran que las duraciones más prolongadas de tratamiento con INTRON A mejoraron la tasa de respuesta sostenida (consulte la TABLA 2). En los pacientes con respuesta completa (RC) al tratamiento con INTRON A después de 6 meses de tratamiento (149/352 [42%]), las respuestas se mantuvieron con menor frecuencia si se suspendía el medicamento (21/70 [30%]) que si se continuaba durante 18 a 24 meses (44/79 [56%]). De todos los pacientes divididos aleatoriamente, la tasa de respuesta sostenida en los pacientes que recibieron 18 ó 24 meses de tratamiento fue del 22% y el 26%, respectivamente, en ambos estudios. En los pacientes que no tuvieron una respuesta completa antes de 6 meses, el tratamiento adicional no tuvo como resultado un aumento significativo de las respuestas, ya que casi la totalidad de los pacientes que respondieron al tratamiento lo hicieron dentro de las primeras 16 semanas de tratamiento.

Un subconjunto (<50%) de los pacientes provenientes de los estudios combinados de dosis prolongada se habían sometido a biopsias de hígado antes y después del tratamiento con INTRON A. En ambos estudios, se observó una mejora en la actividad necroinflamatoria según lo evaluado en forma retroactiva por los índices de actividad histológica de Knodell (estudio 1) y de Scheuer (estudio 2). Un número mayor de pacientes (58%, 45/78) mejoró con tratamiento prolongado que con tratamiento más corto (6 meses) (38%, 34/89) en este subconjunto.

El tratamiento combinado con INTRON A y REBETOL<sup>®</sup> (ribavirina, USP) proporcionó una reducción importante en la carga virológica y mejoró la respuesta histológica en los pacientes adultos con enfermedad hepática compensada que no habían recibido tratamiento o que habían sufrido recaídas después del tratamiento con interferón alfa solo; los pacientes pediátricos sin tratamiento anterior con interferón alfa experimentaron una respuesta virológica sostenida. Para obtener información adicional, consulte el prospecto de REBETOL.

**Hepatitis B crónica en adultos:** se evaluó la seguridad y eficacia de INTRON A en el tratamiento de la hepatitis B crónica en tres estudios clínicos en que se administraron dosis de 30 a 35 millones de IU de INTRON A a la semana por vía subcutánea (SC), ya sea en un régimen de 5 millones de IU al día o 10 millones de IU tres veces a la semana durante 16 semanas comparado con ningún tratamiento. Todos los pacientes tenían 18 años o más y enfermedad hepática compensada, y además infección por el virus de hepatitis B (VHB) crónica (HBsAg seropositivo durante al menos 6 meses) y replicación del VHB (HBeAg seropositivo). Los pacientes también eran ADN-VHB seropositivos, un indicador adicional de la replicación de VHB, según lo medido por un ensayo de investigación.<sup>7,8</sup> Todos los pacientes tenían alanina aminotransferasa (ALAT) sérica elevada y hallazgos de biopsia de hígado compatibles con el diagnóstico de hepatitis crónica. Los pacientes con la presencia de anticuerpos contra el virus de inmunodeficiencia humana (anti VIH) o anticuerpos contra el virus de la hepatitis delta (VHD) en el suero fueron excluidos de los estudios.

La respuesta virológica al tratamiento se definió en estos estudios como una pérdida de marcadores séricos de replicación del VHB (HBeAg y ADN VHB). Los parámetros secundarios de respuesta incluyeron la pérdida de HBsAg sérico, disminuciones en la ALAT sérica y mejora en la histología hepática.

En cada uno de los dos estudios aleatorizados y controlados, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con INTRON A exhibió una respuesta virológica comparada con los pacientes de control no tratados (consulte la TABLA 3). En un tercer estudio sin un grupo de control simultáneo, se observó una tasa de respuesta similar a la del tratamiento con INTRON A. El tratamiento previo con prednisona, evaluado en dos de los estudios, no mejoró la tasa de respuesta ni proporcionó beneficios adicionales.

La respuesta al tratamiento con INTRON A fue duradera. Ningún paciente que respondió al tratamiento con INTRON A con una dosis de 5 millones de IU al día o de 10 millones de IU tres veces a la semana, tuvo recaídas durante el período de seguimiento, el que varió de 2 a 6 meses luego del fin del tratamiento. La pérdida

de HBeAg sérico y ADN VHB se mantuvo en un 100% de 19 pacientes que lograron respuesta seguidos durante 3.5 a 36 meses luego del fin del tratamiento.

En una proporción de los pacientes que lograron respuesta, la pérdida de HBsAg siguió a la pérdida de HBeAg. Hubo pérdida de HBsAg en el 27% (4/15) de los pacientes que respondieron al tratamiento con INTRON A con una dosis de 5 millones de IU al día, y en el 35% (8/23) de los pacientes que respondieron a 10 millones de IU tres veces a la semana. Ningún paciente de control no tratado perdió HBsAg en estos estudios.

En un estudio en curso para evaluar la durabilidad a largo plazo de la respuesta virológica, se ha seguido a 64 pacientes que respondieron al tratamiento con INTRON A durante 1.1 a 6.6 años después del tratamiento; el 95% (61/64) sigue siendo HBeAg seronegativo, y el 49% (30/61) perdió HBsAg sérico.

El tratamiento con INTRON A tuvo como resultado una normalización de la ALAT sérica en una proporción significativamente mayor de pacientes tratados comparada con los pacientes no tratados en cada uno de los dos estudios controlados (consulte la TABLA 4). En un tercer estudio sin un grupo simultáneo de control, se observó normalización de la ALAT sérica en el 50% (12/24) de los pacientes que recibieron tratamiento con INTRON A.

La respuesta virológica se asoció a una reducción de la ALAT sérica a normal o casi normal ( $\leq 1.5$  x el límite superior de normalidad) en el 87% (13/15) de los pacientes que respondieron al tratamiento con INTRON A con 5 millones de IU al día, y el 100% (23/23) de los pacientes que respondieron a 10 millones de IU tres veces a la semana.

La mejora de la histología hepática se evaluó en los estudios 1 y 3 mediante la comparación de las biopsias de hígado anteriores al tratamiento y las de 6 meses después, usando el índice semicuantitativo de actividad histológica de Knodell.<sup>9</sup> No se observaron diferencias significativas desde el punto de vista estadístico en la histología hepática en los pacientes tratados comparado con los pacientes de control en el estudio 1. Si bien se observó una mejora histológica del nivel de referencia significativa desde el punto de vista estadístico en los pacientes tratados en el estudio 3 ( $p \leq 0.01$ ), no hubo un grupo de control que hiciera posible una comparación. De los pacientes que exhibieron una respuesta virológica luego del tratamiento con 5 millones de IU al día o con 10 millones de IU tres veces a la semana, se observó una respuesta histológica en el 85% (17/20) comparado con el 36% (9/25) de los pacientes que no lograron respuesta virológica. La mejora histológica se debió principalmente a la disminución en la gravedad de la necrosis, la degeneración y la inflamación en las regiones periportal, lobular y portal del hígado (categorías de Knodell I + II + III). Se observó una mejora histológica continua en cuatro pacientes que respondieron y perdieron HBsAg sérico, y se les hizo seguimiento durante 2 a 4 años luego del fin del tratamiento con INTRON A.<sup>10</sup>

***Pacientes pediátricos:*** se evaluó la seguridad y eficacia de INTRON A en el tratamiento de la hepatitis B crónica en un estudio aleatorizado y controlado de 149 pacientes que tenían entre 1 y 17 años. Se trató a 72 pacientes con tratamiento de 3 millones de IU/m<sup>2</sup> de INTRON A administrado por vía subcutánea, tres veces a la semana durante 1 semana: luego se aumentó la dosis a 6 millones de IU/m<sup>2</sup> tres

veces a la semana por un mínimo de 16 semanas y hasta 24 semanas. La dosis máxima semanal fue de 10 millones de IU tres veces a la semana. Setenta y siete pacientes formaron parte del grupo de control sin tratamiento. Los criterios de entrada y de respuesta del estudio fueron idénticos a los descritos en la población de pacientes adultos.

Los pacientes que recibieron tratamiento con INTRON A tuvieron una mejor respuesta (pérdida de ADN VHB y HBeAg a las 24 semanas de seguimiento) comparado con el grupo de control no tratado (24% [17/72] contra 10% [8/77] p=0.05). Dieciséis de los 17 pacientes que respondieron al tratamiento con INTRON A permanecieron negativos al ADN VHB y al HBeAg, y tuvieron una ALAT sérica normal 12 a 24 meses después del fin del tratamiento. El HBsAg sérico se volvió negativo en 7 de 17 pacientes que respondieron al tratamiento con INTRON A. Ninguno de los pacientes de control que tuvieron una respuesta al ADN VHB y HBeAg se volvió negativo al HBsAg. A las 24 semanas de seguimiento, la normalización de la ALAT sérica fue similar en los pacientes que recibieron tratamiento con INTRON A (17%, 12/72) y en los pacientes no tratados de control (16%, 12/77). Los pacientes con un ADN VHB de nivel de referencia de <100 pg/ml fueron más propensos a responder al tratamiento con INTRON A que los pacientes con un ADN VHB de nivel de referencia de >100 pg/ml (35% contra 9%, respectivamente). Los pacientes que contrajeron hepatitis B a través de la transmisión vertical materna tuvieron tasas de respuesta más bajas que quienes la contrajeron por otros medios (5% contra 31%, respectivamente). No hubo evidencia de que los efectos sobre el ADN VHB y el HBeAg estuviesen limitados a subpoblaciones específicas en base a la edad, el sexo o la raza.

TABLA 1  
RESPUESTA POR RECuento DE CD4 DE NIVEL DE REFERENCIA\* EN PACIENTES CON  
**SK RELACIONADO CON EL SIDA**

	30 millones de IU/m <sup>2</sup> tres veces a la semana, subcutánea y 35 millones de IU al día, subcutánea			
	Asintomático		Sintomático	
	CD4<200	4/14	(29%)	0/19
200≤CD4≤400	6/12	(50%)	0/5	(0%)
			} 58%	
CD4>400	5/7	(71%)	0/0	(0%)

\* La información para CD4, y la clasificación asintomática y sintomática no estuvieron disponibles para todos los pacientes.

TABLA 2  
TASA DE RESPUESTA SOSTENIDA DE ALAT COMPARADA CON LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO  
EN PACIENTES CON **HEPATITIS C CRÓNICA**  
3 millones de IU de INTRON A tres veces a la semana

Estudio número	Grupo de tratamiento* - Número de pacientes (%)		
	3 millones de IU de INTRON A 24 semanas de tratamiento	3 millones de IU de INTRON A 72 ó 96 semanas de tratamiento <sup>†</sup>	Diferencia (Prolongado, 24 semanas) (IC del 95%) <sup>‡</sup>

**Respuesta de la ALAT al término del seguimiento**

1	12/101 (12%)	23/104 (22%)	10% (-3, 24)
2	9/67 (13%)	21/80 (26%)	13% (-4, 30)
<b>Estudios combinados</b>	<b>21/168 (12.5%)</b>	<b>44/184 (24%)</b>	<b>11.4% (2, 21)</b>

**Respuesta de la ALAT al término del tratamiento**

1	40/101 (40%)	51/104 (49%)	--
2	32/67 (48%)	35/80 (44%)	--

\* Intento de tratar grupos.

† Estudio 1: 72 semanas de tratamiento, estudio 2: 96 semanas de tratamiento.

‡ Intervalos de confianza ajustados para comparaciones múltiples debido a 3 grupos de tratamiento en el estudio.

**TABLA 3**  
RESPUESTA VIROLÓGICA\* EN PACIENTES CON HEPATITIS B CRÓNICA

Estudio número	Grupo de tratamiento†- Número de pacientes (%)						Valor p‡
	INTRON A 5 millones de IU una vez al día		INTRON A 10 millones de IU tres veces a la semana		Grupo de control sin tratamiento		
1 <sup>7</sup>	15/38	(39%)	--	--	3/42	(7%)	0.0009
2	--	--	10/24	(42%)	1/22	(5%)	0.005
3 <sup>8</sup>	--	--	13/24 <sup>§</sup>	(54%)	2/27	(7%) <sup>§</sup>	NC <sup>§</sup>
<b>Todos los estudios</b>	<b>15/38</b>	<b>(39%)</b>	<b>23/48</b>	<b>(48%)</b>	<b>6/91</b>	<b>(7%)</b>	<b>--</b>

\* Pérdida de HBeAg y ADN VHB antes de 6 meses después del tratamiento.

† Los pacientes tratados anteriormente con prednisona no se muestran.

‡ Grupo de tratamiento con INTRON A comparado con el grupo de control sin tratamiento.

§ Pacientes de control sin tratamiento evaluados después de un período de evaluación de 24 semanas. Un subgrupo recibió tratamiento con INTRON A posteriormente. Una comparación directa no corresponde (NC).

**TABLA 4**  
RESPUESTAS DE ALAT\* EN PACIENTES CON HEPATITIS B CRÓNICA

Estudio número	Grupo de tratamiento- Número de pacientes (%)						Valor p†
	INTRON A 5 millones de IU una vez al día		INTRON A 10 millones de IU tres veces a la semana		Grupo de control sin tratamiento		
1	16/38	(42%)	--	--	8/42	(19%)	0.03
2	--	--	10/24	(42%)	1/22	(5%)	0.0034
3	--	--	12/24 <sup>‡</sup>	(50%)	2/27	(7%) <sup>‡</sup>	NC <sup>‡</sup>
<b>Todos los estudios</b>	<b>16/38</b>	<b>(42%)</b>	<b>22/48</b>	<b>(46%)</b>	<b>11/91</b>	<b>(12%)</b>	<b>--</b>

\* Reducción en la ALAT sérica a la normalidad antes de 6 meses después del tratamiento.

† Grupo de tratamiento con INTRON A comparado con el grupo de control sin tratamiento.

‡ Pacientes de control sin tratamiento evaluados después de un período de evaluación de 24 semanas. Un subgrupo recibió tratamiento con INTRON A posteriormente. Una comparación directa no corresponde (NC).

## INDICACIONES Y USO

**Leucemia de células pilosas:** INTRON A está indicado para el tratamiento de pacientes de 18 años o más con leucemia de células pilosas.

**Melanoma maligno:** INTRON A está indicado como adyuvante para el tratamiento quirúrgico en pacientes de 18 años o más con melanoma maligno que están libres de la enfermedad pero tienen alto riesgo de reaparición sistémica, dentro de un plazo de 56 días a partir de la cirugía.

**Linfoma folicular:** INTRON A está indicado para el tratamiento inicial del linfoma no Hodgkin folicular clínicamente agresivo (consulte **Experiencia clínica**) en conjunto con quimioterapia de combinación con antraciclina en pacientes de 18 años o más. No se ha demostrado la eficacia del tratamiento con INTRON A en los pacientes con linfoma no Hodgkin folicular de carga tumoral de grado menor.

**Condiloma acuminado:** INTRON A está indicado para el tratamiento intralesional de pacientes seleccionados de 18 años o más con condiloma acuminado que implica superficies externas de las áreas genitales y perianales (consulte **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

No se ha estudiado el uso de este producto en adolescentes.

**Sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA:** INTRON A está indicado para el tratamiento de pacientes seleccionados de 18 años o más con sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA. La probabilidad de respuesta al tratamiento con INTRON A es mayor en pacientes que no presentan síntomas sistémicos, que tienen linfadenopatía limitada y que tienen el sistema inmunitario relativamente intacto según lo que indica el recuento total de CD4.

**Hepatitis C crónica:** INTRON A está indicado para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes de 18 años o más con enfermedad hepática compensada que tienen antecedentes de exposición a sangre o a derivados de la sangre o que han dado positivo a los anticuerpos contra el VHC. Los estudios en estos pacientes demostraron que el tratamiento con INTRON A puede producir efectos clínicamente significativos sobre esta enfermedad, manifestados por la normalización de la alanina aminotransferasa (ALAT) sérica y la reducción de la necrosis y la degeneración del hígado.

Se debe realizar una biopsia de hígado para establecer el diagnóstico de hepatitis crónica. Los pacientes se deben someter a exámenes para detectar la presencia de anticuerpos contra el VHC. Se debe excluir a los pacientes con otras causas de la hepatitis crónica, incluida la hepatitis autoinmunitaria. Antes del inicio del tratamiento con INTRON A, el médico debe establecer que el paciente tiene enfermedad hepática compensada. Se usaron los siguientes criterios de ingreso de pacientes para la enfermedad hepática compensada en los estudios clínicos, los cuales se deben considerar antes del tratamiento con INTRON A de pacientes con hepatitis C crónica.

- No hay antecedentes de encefalopatía hepática, hemorragia varicosa, ascitis u otras señales clínicas de descompensación.
- Bilirrubina:  $\leq 2$  mg/dl

- Albúmina: Estable dentro de los límites normales
- Tiempo de protrombina: <3 segundos de duración
- Glóbulos blancos:  $\geq 3000/\text{mm}^3$
- Plaquetas:  $\geq 70,000/\text{mm}^3$

La creatinina sérica debe ser normal o casi normal.

Antes del inicio del tratamiento con INTRON A, se deben evaluar los hemogramas completos y los recuentos de plaquetas a fin de establecer los valores de referencia para controlar las posibles reacciones adversas. Estos análisis se deben repetir en las semanas 1 y 2 después del inicio del tratamiento con INTRON A y mensualmente a partir de entonces. Se debe evaluar la ALAT sérica en intervalos de aproximadamente 3 meses para evaluar la respuesta al tratamiento (consulte **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

Se puede tratar a los pacientes con anomalías preexistentes en la tiroides si los niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH, por sus siglas en inglés) se pueden mantener en el rango normal por medio del medicamento. Los niveles de la TSH deben estar dentro de los límites normales en el momento del tratamiento con INTRON A y el análisis de TSH se debe repetir a los 3 y 6 meses (consulte **PRECAUCIONES, Análisis de laboratorio**)

INTRON A en combinación con REBETOL está indicado para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes de 3 años y más con enfermedad hepática compensada sin tratamiento anterior con interferón alfa y en pacientes de 18 años o más que presentaron recaídas luego de un tratamiento con interferón alfa. Para obtener información adicional, consulte el prospecto de REBETOL.

**Hepatitis B crónica:** INTRON A está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en pacientes de 1 año o más con enfermedad hepática compensada. Los pacientes que han sido HBsAg seropositivos durante al menos 6 meses y han tenido evidencia de replicación del VHB (HBeAg seropositivo) con ALAT sérica elevada son candidatos para el tratamiento. Los estudios en estos pacientes demostraron que el tratamiento con INTRON A puede producir un remisión virológica de esta enfermedad (pérdida de HBeAg sérico), y la normalización de aminotransferasas séricas. El tratamiento con INTRON A dio como resultado la pérdida de HBsAg sérico en algunos pacientes que estaban respondiendo al tratamiento.

Antes del inicio del tratamiento con INTRON A, se recomienda que se realice una biopsia de hígado para establecer la presencia de la hepatitis crónica y la extensión del daño hepático. El médico debe establecer que el paciente tiene enfermedad hepática compensada. Se usaron los siguientes criterios de ingreso de pacientes para enfermedad hepática compensada en los estudios clínicos y se deben considerar antes del tratamiento con INTRON A de pacientes con hepatitis B crónica.

- No hay antecedentes de encefalopatía hepática, hemorragia varicosa, ascitis u otras señales de descompensación clínica.
- Bilirrubina: Normal
- Albúmina: Estable dentro de los límites normales
- Tiempo de protrombina: *Adultos* <3 segundos de duración  
*Niños* ≤2 segundos de duración
- Glóbulos blancos: ≥4000/mm<sup>3</sup>
- Plaquetas: *Adultos* ≥100,000/mm<sup>3</sup>  
*Niños* ≥150,000/mm<sup>3</sup>

Los pacientes con causas de la hepatitis crónica diferentes a las de la hepatitis B crónica o hepatitis C crónica no deben ser tratados con INTRON A. Se deben evaluar los hemogramas completos y los recuentos de plaquetas antes del inicio del tratamiento con INTRON A a fin de establecer los valores de referencia para controlar las posibles reacciones adversas. Estos análisis se deben repetir las semanas 1, 2, 4, 8, 12, y 16 del tratamiento. Las pruebas de función hepática, incluida la alanina aminotransferasa sérica, albúmina y bilirrubina, se deben evaluar en las semanas 1, 2, 4, 8, 12, y 16 del tratamiento. Se deben evaluar los niveles de HBeAg, HBsAg y ALAT al término del tratamiento, así como también 3 y 6 meses después del tratamiento, debido a que los pacientes pueden presentar respuesta virológica durante el período de 6 meses después del término del tratamiento. En los estudios clínicos en adultos, el 39% (15/38) de los pacientes que respondieron al tratamiento perdieron HBeAg de 1 a 6 meses después del terminado el tratamiento con INTRON A. De los pacientes que respondieron al tratamiento que perdieron HBsAg, el 58% (7/12) también lo hizo de 1 a 6 meses después del tratamiento.

Puede ocurrir un aumento transitorio en la ALAT ≥2 veces el valor de referencia (empeoramiento) durante el tratamiento con INTRON A para la hepatitis B crónica. En los estudios clínicos en adultos y niños, este empeoramiento generalmente ocurrió de 8 a 12 semanas después del inicio del tratamiento y fue más frecuente en quienes respondieron al tratamiento (*adultos* 63%, 24/38; *niños* 59%, 10/17) que en los que no respondieron (*adultos* 27%, 13/48; *niños* 35%, 19/55). Sin embargo, en los adultos y en los niños, las elevaciones de bilirrubina ≥3 mg/dl (≥2 veces el límite superior de la normalidad (ULN, por sus siglas en inglés) ocurrió con poca frecuencia (*adultos* 2%, 2/86; *niños* 3%, 2/72) durante el tratamiento. Cuando ocurre un empeoramiento de la ALAT, en general, el tratamiento con INTRON A debe continuar a menos que se observen señales y síntomas de insuficiencia hepática. Durante el empeoramiento de la ALAT, la sintomatología clínica y las pruebas de función hepática incluida la ALAT, tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubina, se deben controlar con intervalos de 2 semanas (consulte **ADVERTENCIAS**).

## CONTRAINDICACIONES

INTRON A está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad al interferón alfa o a cualquier otro componente del producto;
- hepatitis autoinmunitaria;
- enfermedad hepática descompensada.

Además, el tratamiento combinado con INTRON A y REBETOL está contraindicado en:

- pacientes con hipersensibilidad a la ribavirina o a cualquier otro componente del producto;
- mujeres embarazadas;
- hombres cuya pareja está embarazada;
- pacientes con hemoglobinopatías (por ejemplo, talasemia mayor, anemia depreanocítica);
- pacientes con depuración de creatinina < 50 ml/min.

Para obtener información adicional, consulte el prospecto de REBETOL.

## **ADVERTENCIAS**

**General:** las experiencias moderadas a graves pueden requerir una modificación en el régimen de dosis del paciente o en algunos casos, la conclusión del tratamiento con INTRON<sup>®</sup> A. Debido a la fiebre y otros síntomas similares a los de la gripe asociados a la administración de INTRON A, se debe usar con precaución en pacientes con enfermedades médicas debilitantes, como aquellos con antecedentes de enfermedades pulmonares (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o diabetes mellitus propensos a cetoacidosis. También se debe tener precaución en los pacientes con trastornos de coagulación (por ejemplo, tromboflebitis, embolia pulmonar) o mielosupresión grave.

### **Trastornos cardiovasculares**

El tratamiento con INTRON A se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares. Se debe controlar rigurosamente a los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y de trastorno arrítmico actual o anterior que requieran tratamiento con INTRON A (consulte **Análisis de laboratorio**). Se pueden observar experiencias cardiovasculares adversas, las que incluyen hipotensión, arritmia o taquicardia de 150 latidos por minuto o más y, en casos aislados, cardiomiopatía e infarto de miocardio en algunos pacientes tratados con INTRON A. Algunos pacientes con estas reacciones adversas no tenían antecedentes de enfermedades cardiovasculares. Se informó de cardiomiopatía transitoria en aproximadamente el 2% de los pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA tratados con INTRON A. La hipotensión puede ocurrir durante la administración de INTRON A, o hasta 2 días después del tratamiento, y puede requerir tratamiento de apoyo incluido el reemplazo de líquidos para mantener el volumen intravascular.

En casos aislados se produjeron arritmias supraventriculares y parecieron estar relacionadas con enfermedades preexistentes y con tratamientos anteriores con agentes cardiotóxicos. Estas experiencias adversas se controlaron mediante la

modificación de la dosis o la suspensión del tratamiento, pero puede requerir tratamiento adicional específico.

### **Trastornos cerebrovasculares**

Se han observado accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos en pacientes tratados con interferones alfa, incluido el INTRON A. Las reacciones ocurrieron en los pacientes con poco o ningún factor de riesgo de accidente cerebrovascular, incluidos los pacientes menores de 45 años. Ya que estos informes son espontáneos, no se pueden hacer cálculos de frecuencia y es difícil establecer una relación causal entre los tratamientos basados en interferones alfa y estos episodios.

### **Trastornos neuropsiquiátricos**

SE HAN INFORMADO COMPORTAMIENTOS DE DEPRESIÓN Y SUICIDIO, INCLUYENDO LA CONCEPCIÓN DE LA IDEA, INTENTOS DE SUICIDIO Y EL SUICIDIO CONSUMADO, ASÍ COMO COMPORTAMIENTOS AGRESIVOS, A VECES DIRIGIDOS A LAS DEMÁS PERSONAS, EN RELACIÓN AL TRATAMIENTO CON INTERFERONES ALFA INCLUIDO EL TRATAMIENTO CON INTRON A. Si los pacientes desarrollan problemas psiquiátricos, incluida la depresión clínica, se recomienda que se los controle cuidadosamente durante el tratamiento y en el período de seguimiento de 6 meses.

No se debe tratar con INTRON A a los pacientes con enfermedades psiquiátricas preexistentes, especialmente depresión o antecedentes de trastornos psiquiátricos graves.<sup>11</sup> El tratamiento con INTRON A se debe suspender para cualquier paciente que desarrolle depresión grave u otro trastorno psiquiátrico durante el tratamiento. También se han observado obnubilación y coma en algunos pacientes, por lo general pacientes de la tercera edad, tratados con dosis más altas. Aunque estos efectos son reversibles rápidamente al suspender el tratamiento, la eliminación total de los síntomas ha tardado hasta 3 semanas en unos pocos episodios graves. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran o si se identifican ideas de suicidio o comportamientos agresivos hacia terceros, se recomienda suspender el tratamiento con INTRON A y que el paciente continúe, según corresponda, con intervención psiquiátrica. Se pueden usar simultáneamente narcóticos, hipnóticos o sedantes con precaución y se debe controlar rigurosamente a los pacientes hasta que se hayan resuelto los efectos adversos. Se presentaron ideas o intentos de suicidio con mayor frecuencia entre pacientes pediátricos, en especial entre adolescentes, en comparación con los pacientes adultos (2.4% en comparación con 1%) durante el tratamiento y el seguimiento sin el tratamiento. Se han observado casos de encefalopatía en algunos pacientes, por lo general de la tercera edad, tratados con dosis más altas de INTRON A.

### **Reacciones adversas sobre la médula ósea**

El tratamiento con INTRON A suprime la función de la médula ósea y puede provocar citopenias graves incluida la anemia aplásica. Se aconseja la realización de un hemograma completo (CBC, por sus siglas en inglés) antes del tratamiento y

que se controle periódicamente durante el tratamiento (consulte **PRECAUCIONES: Análisis de laboratorio**). Se debe suspender el tratamiento con INTRON A en los pacientes que desarrollan disminuciones graves de los recuentos de neutrófilos ( $<0.5 \times 10^9/l$ ) o de plaquetas ( $<25 \times 10^9/l$ ) (consulte **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Pautas de modificación de dosis**).

### **Trastornos oftalmológicos**

El tratamiento con interferón alfa-2b u otros interferones alfa puede producir o agravar la disminución o pérdida de la vista, retinopatías, incluidos edemas maculares, trombosis de la vena o la arteria de la retina, hemorragias retinales y exudados algodonosos, neuritis óptica y papiledema. Todos los pacientes deben someterse a un examen de la vista antes de iniciar el tratamiento. Los pacientes con trastornos oftalmológicos preexistentes (por ejemplo, retinopatía hipertensiva o diabética) deben someterse a exámenes oftalmológicos periódicos durante el tratamiento con interferón alfa. Cualquier paciente que desarrolle síntomas oculares debe someterse a un examen de la vista oportuno y completo. El tratamiento con interferón alfa-2b debe suspenderse en los pacientes que desarrollan nuevos trastornos oftalmológicos o que empeoran.

### **Trastornos endocrinos**

Con poca frecuencia, los pacientes que reciben el tratamiento con INTRON A desarrollaron anomalías en la tiroides, ya sea hipotiroidismo o hipertiroidismo. No se conoce el mecanismo por el cual el INTRON A puede alterar el estado de la tiroides. No se debe tratar con INTRON A a los pacientes con anomalías en la tiroides preexistentes cuya función tiroidea no se puede mantener en el rango normal por medio del medicamento. Antes del inicio del tratamiento con INTRON A, se deben evaluar la TSH sérica. A los pacientes que desarrollan síntomas que concuerdan con posible disfunción tiroidea durante el tratamiento con INTRON A se les debe realizar una evaluación de la función tiroidea e iniciar un tratamiento adecuado. Se debe suspender el tratamiento para los pacientes que desarrollan anomalías en la tiroides durante el tratamiento cuya función tiroidea no se puede normalizar por medio del medicamento. La suspensión del tratamiento con INTRON A no siempre ha revertido la disfunción tiroidea que ocurre durante el tratamiento. Se ha observado diabetes mellitus en pacientes tratados con interferones alfa. Los pacientes que padecen estas enfermedades y no pueden ser tratados de manera eficaz con medicamentos no deben comenzar un tratamiento con INTRON A. Los pacientes que desarrollan estas enfermedades durante el tratamiento y no pueden ser controlados con medicamentos no deben continuar el tratamiento con INTRON A.

### **Trastornos gastrointestinales**

Se ha observado hepatotoxicidad que provocó la muerte en pacientes tratados con interferón alfa, incluidos aquellos tratados con INTRON A. Se debe controlar rigurosamente a cualquier paciente que desarrolle anomalías de la función hepática durante el tratamiento y, si corresponde, se debe suspender el tratamiento.

### **Trastornos pulmonares**

Se han observado infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía que provocaron la muerte en pacientes tratados con interferón alfa, incluidos aquellos tratados con INTRON A. Aún no se ha establecido la explicación etiológica para estos hallazgos pulmonares. Cualquier paciente que desarrolle fiebre, tos, disnea u otros síntomas respiratorios se debe tomar una radiografía de tórax. Si existe evidencia de infiltrados pulmonares o deficiencia de la función pulmonar, se debe controlar rigurosamente al paciente y, de ser necesario, se debe suspender el tratamiento con interferón alfa. Aunque esto se ha informado más frecuentemente en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón alfa, también se ha informado en pacientes con enfermedades oncológicas tratados con interferón alfa.

### **Trastornos autoinmunitarios**

Se han observado casos aislados de enfermedades autoinmunitarias que incluyen trombocitopenia, vasculitis, enfermedad de Raynaud, artritis reumatoide, lupus eritematoso y rabdomiólisis en paciente tratados con interferones alfas, incluidos los pacientes tratados con INTRON A. En casos muy aislados la reacción provocó la muerte. No está claro el mecanismo por el cual se desarrollaron estas reacciones y su relación con el tratamiento con interferón alfa. Se debe controlar rigurosamente a cualquier paciente que desarrolle trastornos autoinmunitarios durante el tratamiento y, si corresponde, se debe suspender el tratamiento.

### **Albúmina humana**

Las fórmulas en polvo de este producto contienen albúmina, un derivado de sangre humana. Basada en procesos eficaces de fabricación del producto y de evaluación del donante, tiene un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. También se considera extremadamente remoto un riesgo teórico de transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD, por sus siglas en inglés). No se ha identificado nunca ningún caso de transmisión de enfermedades virales o CJD.

**Sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA:** el tratamiento con INTRON A no se debe usar en pacientes con enfermedad visceral rápidamente progresiva (consulte **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**). También se debe tener presente que es posible tener efectos adversos sinérgicos entre el INTRON A y la zidovudina. Los pacientes que reciben zidovudina concomitante han tenido una incidencia más alta de neutropenia que la esperada con la zidovudina solamente. Se indica el control riguroso del recuento de glóbulos blancos en todos los pacientes que tienen mielosupresión y en todos los pacientes que reciben medicamentos mielosupresores. No se conocen los efectos del INTRON A cuando se combina con otros medicamentos utilizados en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el SIDA.

**Hepatitis C crónica y hepatitis B crónica:** no se debe tratar con INTRON A a los pacientes con enfermedad hepática descompensada, hepatitis autoinmunitaria o con antecedentes de enfermedades autoinmunitarias y que son receptores de trasplante inmunosuprimidos. Existen informes de empeoramiento de

enfermedades hepáticas que incluyen ictericia, encefalopatía hepática, insuficiencia hepática y la muerte después del tratamiento con INTRON A en dichos pacientes. Se debe suspender el tratamiento para cualquier paciente que desarrolle señales y síntomas de insuficiencia hepática.

Es posible que los pacientes con hepatitis B crónica con evidencia de disminución de las funciones sintéticas hepáticas, como la disminución de los niveles de albúmina o la prolongación del tiempo de protrombina, quienes sin embargo, cumplen los criterios de ingreso para comenzar el tratamiento, estén en mayor riesgo de descompensación clínica si ocurre un empeoramiento de las aminotransferasas durante el tratamiento con INTRON A. Con dichos pacientes, si los aumentos de la ALAT ocurren durante el tratamiento con INTRON A para la hepatitis B crónica, se debe hacer un seguimiento cuidadoso que incluya un control riguroso del conjunto de síntomas y las pruebas de función hepática, incluida la ALAT, tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina, albúmina y bilirrubina. Al considerar a estos pacientes para el tratamiento con INTRON A, se deben evaluar los posibles riesgos en comparación con los posibles beneficios del tratamiento.

**Uso con ribavirina (consulte también el prospecto de REBETOL):** REBETOL puede provocar anomalías congénitas o la muerte del feto. El tratamiento con REBETOL no debe iniciarse sin la obtención previa de una prueba de embarazo con resultado negativo, realizada inmediatamente antes del inicio planificado del tratamiento. Las pacientes deben utilizar al menos dos métodos anticonceptivos y realizarse una prueba de embarazo mensual (consulte **CONTRAINDICACIONES** y **PRECAUCIONES**: Información para el paciente).

El tratamiento combinado con INTRON A y REBETOL se asoció con la anemia hemolítica. Se observó hemoglobina <10 g/dl en aproximadamente el 10% de los pacientes adultos y pediátricos en los estudios clínicos. La anemia se presentó entre 1 y 2 semanas después del inicio del tratamiento con ribavirina. El tratamiento combinado con INTRON A y REBETOL **no** se debe usar en pacientes con una depuración de creatinina <50 ml/min. (Consulte el prospecto de REBETOL para obtener más información).

## **PRECAUCIONES**

**General:** en casos aislados se han observado reacciones graves de hipersensibilidad aguda (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxis) en los pacientes tratados con INTRON A; si se desarrollan dichas reacciones agudas, se debe suspender el medicamento inmediatamente y se debe iniciar un tratamiento médico adecuado. Se han presentado sarpullidos transitorios en algunos pacientes después de la inyección, pero no ha sido necesaria la interrupción del tratamiento.

Aunque la fiebre puede estar relacionada al síndrome similar a la gripe que se presenta comúnmente en los pacientes tratados con interferón, se deben descartar otras causas de fiebre persistente.

Ha habido informes de que el interferón, incluido INTRON A, exacerba la soriasis y sarcoidosis preexistentes, así como también el desarrollo de nueva

sarcoidosis. Por lo tanto, se debe usar el tratamiento con INTRON A en estos pacientes sólo si los posibles beneficios justifican los posibles riesgos.

Existen variaciones en las dosis, vías de administración y reacciones adversas entre las diferentes marcas de interferón. Por lo tanto, no use diferentes marcas de interferón en un sólo régimen de tratamiento.

**Triglicéridos:** se han observado niveles elevados de triglicéridos en pacientes tratados con interferones, incluido el tratamiento con INTRON A. Los niveles elevados de triglicéridos se deben controlar según sea clínicamente apropiado. La hipertrigliceridemia puede tener como consecuencia la pancreatitis. Se debe considerar la suspensión del tratamiento con INTRON A para los pacientes con un nivel constantemente elevado de triglicéridos (por ejemplo, triglicéridos >1000 mg/dl) asociado con síntomas de una posible pancreatitis, como dolor abdominal, náuseas o vómitos.

**Interacciones entre medicamentos:** no se han evaluado completamente las interacciones entre INTRON A y otros medicamentos. Se debe tener precaución cuando se administra el tratamiento con INTRON A en combinación con otros agentes posiblemente mielosupresores como la zidovudina. El uso concomitante de interferón alfa y teofilina disminuye la depuración de teofilina, que provoca un incremento del 100% de los niveles de teofilina sérica.

**Información para los pacientes:** a los pacientes que reciben INTRON A solo o en combinación con REBETOL<sup>®</sup> se les debe informar sobre los riesgos y beneficios relacionados con el tratamiento y se les debe indicar el uso correcto del producto. Para complementar su análisis con un paciente, le recomendamos que le entregue una copia de la **GUÍA DE ADMINISTRACIÓN**.

Se les debe informar y aconsejar a los pacientes que deben buscar atención médica si presentan síntomas indicadores de reacciones adversas graves asociadas con este producto. Dichas reacciones adversas pueden incluir depresión (ideas de suicidio), afecciones cardiovasculares (dolor de pecho), reacciones adversas oftalmológicas (disminución o pérdida de la vista), pancreatitis o colitis (dolor abdominal grave) y citopenias (fiebres altas persistentes, moretones, disnea). Se les debe advertir a los pacientes que algunos efectos secundarios como fatiga y falta de concentración podrían interferir con la capacidad de realizar ciertas tareas. A las pacientes que toman INTRON A en combinación con REBETOL se les debe informar detalladamente de los riesgos para un feto. A las pacientes y a las parejas mujeres de los pacientes varones se les debe indicar el uso de dos formas de control de natalidad durante el tratamiento y durante seis meses después de suspender el tratamiento (consulte **GUÍA DE ADMINISTRACIÓN**).

Se debe aconsejar a los pacientes que se mantengan bien hidratados durante las etapas iniciales del tratamiento y que el uso de un antipirético puede mejorar los síntomas similares a los de la gripe.

Si se toma la decisión de permitir al paciente la autoadministración de INTRON A, se le debe proporcionar un recipiente a prueba de perforaciones para la eliminación de agujas y jeringas. Se debe instruir a los pacientes que se autoadministran INTRON A sobre la eliminación adecuada de las agujas y jeringas, y se les debe indicar que no deben volver a usarlas.

**Trastornos dentales y periodontales:** se ha informado de trastornos dentales y periodontales en pacientes que reciben el tratamiento combinado de ribavirina e interferón. Además, la sequedad de la boca puede tener un efecto dañino en los dientes y en las membranas mucosas de la boca durante un tratamiento a largo plazo con la combinación de REBETOL e interferón alfa-2b. Los pacientes deben cepillarse los dientes minuciosamente dos veces al día y someterse a exámenes dentales con regularidad. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si se presenta esta reacción se debe aconsejar a los pacientes enjuagarse la boca minuciosamente después.

**Análisis de laboratorio:** además de los análisis que se requieren normalmente para controlar a los pacientes, se recomienda realizar los siguientes análisis de laboratorio en todos los pacientes tratados con INTRON A, antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces.

- Análisis de sangre estándar, que incluye hemoglobina, recuento de glóbulos blancos completo y diferencial y recuento de plaquetas.
- Análisis bioquímico de la sangre, electrolitos, análisis de la función hepática y de la tiroides.

Se debe tomar electrocardiogramas antes y durante el tratamiento a aquellos pacientes con anomalías cardíacas preexistentes o que se encuentran en etapas avanzadas de cáncer.

Se ha informado de leucopenia leve a moderada y niveles elevados de enzimas hepáticas séricas (ASAT) con la administración intralesional de INTRON A (consulte **REACCIONES ADVERSAS**); por lo tanto, se debe considerar el control de estos parámetros de laboratorio.

Se recomiendan radiografías de tórax de referencia y se deben repetir si se indica clínicamente.

Para los pacientes con melanoma maligno, se deben hacer controles semanales de recuentos de glóbulos blancos diferenciales y análisis de función hepática durante la fase de inducción del tratamiento y mensualmente durante la fase de mantenimiento del tratamiento.

Para obtener las recomendaciones específicas para la hepatitis C crónica y la hepatitis B crónica, consulte **INDICACIONES Y USO**.

**Carcinogénesis, mutagénesis, impacto sobre la fecundidad:** no se han realizado estudios con INTRON A para determinar carcinogénia.

El interferón puede afectar la fecundidad. En estudios de la administración de interferón en simios no humanos, se observaron anomalías en el ciclo menstrual. Se ha informado de disminuciones en las concentraciones de estradiol y progesterona

en suero en mujeres tratadas con interferón de leucocitos humanos.<sup>12</sup> Por lo tanto, las mujeres fecundas no deben recibir el tratamiento con INTRON A a menos que estén usando métodos anticonceptivos eficaces durante el período del tratamiento. El tratamiento con INTRON A se debe usar con precaución en hombres fecundos.

Los estudios de mutagenia han demostrado que INTRON A no es mutagénico.

Los estudios en ratones (0.1, 1.0 millones de IU al día), ratas (4, 20, 100 millones de IU/kg al día), y macacos cangrejeros (1.1 millones de IU/kg al día; 0.25, 0.75, 2.5 millones de IU/kg al día) inyectados con INTRON A por hasta 9 días, 3 meses, y 1 mes, respectivamente, no han revelado evidencia de reacciones adversas. Sin embargo, en macacos cangrejeros (4, 20, 100 millones de IU/kg al día) inyectados diariamente durante 3 meses con INTRON A, se observaron reacciones adversas con las dosis medias y altas y se observó mortalidad con la dosis alta.

Sin embargo, debido a la especificidad conocida de especies del interferón, no es probable que los efectos en animales sean un pronóstico de aquellos en los hombres.

El INTRON A combinado con REBETOL se debe usar con precaución en hombres fecundos. Para obtener información adicional, consulte el prospecto de REBETOL.

**Categoría C para el embarazo:** INTRON A ha demostrado tener efectos abortivos para *Macaca mulatta* (mono rhesus) en una dosis de 15 y 30 millones de IU/kg (equivalente humano estimado de 5 y 10 millones de IU/kg, basado en el ajuste del área de superficie corporal de un adulto de 60 kg). No se han realizado estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. El tratamiento con INTRON sólo se usará durante el embarazo si los posibles beneficios justifican los posibles riesgos para el feto.

**La categoría X para el embarazo** se aplica al tratamiento combinado con INTRON A y REBETOL (consulte **CONTRAINDICACIONES**). Para obtener información adicional, consulte el prospecto de REBETOL. Se han demostrado importantes efectos teratogénicos o embriocidas en todas las especies animales expuestas a la ribavirina. El tratamiento con REBETOL está contraindicado en mujeres embarazadas y en las parejas embarazadas de los pacientes varones. Consulte las **CONTRAINDICACIONES** y el prospecto de REBETOL.

**Registro de embarazo con ribavirina:** se estableció un registro de embarazo con ribavirina para controlar los resultados en la madre y el feto de los embarazos en las pacientes y en las parejas de pacientes varones expuestos a la ribavirina durante el tratamiento y 6 meses luego de dejarlo. Se insta a los médicos y pacientes a informar de dichos casos, llamando al 1-800-593-2214.

**Madres que amamantan:** se desconoce si el medicamento se excreta en la leche humana. Sin embargo, los estudios en ratones indican que sus interferones se excretaron en la leche. Debido a las posibles reacciones adversas graves producto

del medicamento en bebés que se amamantan, se debe decidir si se suspende el amamantamiento o el tratamiento con INTRON A, considerando la importancia del medicamento para la madre.

**Uso pediátrico. General:** no se ha establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos para las indicaciones que no sean hepatitis B crónica y hepatitis C crónica.

*Hepatitis B crónica:* se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos de entre 1 a 17 años basándose en un estudio clínico controlado (consulte **FARMACOLOGÍA CLÍNICA, INDICACIONES Y USO, DOSIS Y ADMINISTRACIÓN; hepatitis B crónica**).

*Hepatitis C crónica:*

Se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos de entre 3 a 16 años basándose en estudios clínicos en 118 pacientes. Para obtener información adicional, consulte el prospecto de REBETOL. Se presentaron ideas o intentos de suicidio con mayor frecuencia entre pacientes pediátricos, en comparación con los pacientes adultos (2.4% contra 1%) durante el tratamiento y el seguimiento sin el tratamiento (consulte **ADVERTENCIAS, Trastornos neuropsiquiátricos**). Durante un tratamiento de 48 semanas, hubo una disminución en la tasa de crecimiento lineal (disminución en la distribución percentil media del 7%) y una disminución en la tasa de aumento de peso (disminución en la distribución percentil media del 9%). Se observó un cambio completo general de estas tendencias durante el período de 24 semanas posteriores al tratamiento.

**Uso geriátrico:** en todos los estudios clínicos de INTRON A incluidos los estudios como monoterapia y combinado con REBETOL (ribavirina, calidad USP) en cápsulas, sólo un pequeño porcentaje de los sujetos tenían 25 años o más. Estas cantidades fueron muy pocas para determinar si ellos respondieron de manera diferente a los sujetos menores excepto para los estudios clínicos de INTRON A combinado con REBETOL, donde los sujetos de la tercera edad tuvieron una frecuencia de anemia más alta (67%) que los pacientes más jóvenes (28%).

En una base de datos que consiste en un estudio clínico e informes poscomercialización para varias indicaciones, se informaron reacciones adversas cardiovasculares y confusión más frecuentemente en pacientes de la tercera edad que reciben el tratamiento con INTRON A comparado con los pacientes más jóvenes.

En general, el tratamiento con INTRON A debe administrarse con precaución en pacientes de la tercera edad, reflejando la mayor frecuencia de la disminución en la función hepática, renal, de la médula ósea o cardíaca, y una enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico. Se sabe que INTRON A se excreta de manera importante por los riñones, y que el riesgo de reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes que presenten una disminución de la función renal. Debido a que los pacientes de la tercera edad a menudo presentan una disminución de la función renal, se los debe controlar rigurosamente durante el tratamiento y se deben hacer los ajustes de las dosis basándose en los síntomas y

las anomalías en análisis de laboratorio (consulte **FARMACOLOGÍA CLÍNICA y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

## REACCIONES ADVERSAS

**General:** se informó que las reacciones adversas que se indican a continuación están posible o probablemente relacionadas con el tratamiento con INTRON A, durante estudios clínicos. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de gravedad leve a moderada y fueron controlables. Algunas de éstas fueron transitorias y la mayoría disminuyó con tratamiento continuo.

Las reacciones adversas que se informaron con mayor frecuencia fueron síntomas similares a los de la gripe, especialmente fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, mialgia y fatiga. Por lo general, las reacciones adversas más graves se observan en dosis más altas y pueden ser difíciles de tolerar para los pacientes.

Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento según indicación

REACCIÓN ADVERSA	Regímenes de dosis									
	Porcentaje (%) de pacientes*									
	MELANOMA MALIGNO	LINFOMA FOLICULAR	LEUCEMIA DE CÉLULAS PILOSAS	CONDILOMA ACUMINADO	SARCOMA DE KAPOSI RELACIONADO CON EL SIDA		HEPATITIS C CRÓNICA <sup>1</sup>	HEPATITIS B CRÓNICA		
							Adultos	Pediatria		
	Inducción de 20 MIU/m <sup>2</sup> (intravenosa)	5 MIU Tres veces a la semana/subcutánea	2 MIU/m <sup>2</sup> Tres veces a la semana/subcutánea	1 MIU/lesión	30 MIU/m <sup>2</sup> Tres veces a la semana/subcutánea	35 MIU Una vez al día/subcutánea	3 MIU Tres veces a la semana	5 MIU una vez al día	10 MIU Tres veces a la semana	6 MIU/m <sup>2</sup> Tres veces a la semana
	Mantenimiento de 10 MIU/m <sup>2</sup> (subcutánea)									
	N=143	N=135	N=145	N=352	N=74	N=29	N=183	N=101	N=78	N=116
<b><u>Trastornos en el lugar de la aplicación</u></b>			20							
inflamación en el lugar de la inyección	--	1	--	--	--	--	5	3	--	--
otro (≤5%)	ardor, sangrado del lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección (5% en pacientes pediátricos con hepatitis B crónica), picazón									
<b><u>Trastornos sanguíneos (&lt;5%)</u></b>	anemia, anemia hipocrómica, granulocitopenia, anemia hemolítica, leucopenia, linfocitosis, neutropenia (9% en pacientes pediátricos con hepatitis C crónica, 14% en pacientes pediátricos con hepatitis B crónica), trombocitopenia (10% en hepatitis C crónica) (sangrado 8% melanoma maligno), púrpura trombocitopénica									
<b><u>Todo el cuerpo</u></b>										
edema facial	--	1	--	<1	--	10	<1	3	1	<1
reducción de peso	3	13	<1	<1	5	3	10	2	5	3
otro (≤5%)	reacción alérgica, caquexia, deshidratación, dolor de oídos, hernia, edema, hipercalcemia, hiperglucemia, hipotermia, inflamación no específica, linfadenitis, linfadenopatía, mastitis, edema periorbital, mala circulación periférica, edema periférico (6% en linfoma folicular), flebitis superficial, edema escrotal o peniano, sed, debilidad, aumento de peso									
<b><u>Trastornos del sistema cardiovascular (&lt;5%)</u></b>	angina, arritmia, fibrilación auricular, bradicardia, insuficiencia cardíaca, cardiomegalia, cardiomiopatía, trastorno de las arterias coronarias, extrasístoles, trastorno de las válvulas cardíacas, hematoma, hipertensión (9% en hepatitis C crónica), hipotensión, palpitaciones, flebitis, hipotensión postural, embolia pulmonar, enfermedad de Raynauds, taquicardia, trombosis, venas varicosas									
<b><u>Trastornos del sistema</u></b>	agravamiento de diabetes mellitus, bocio, ginecomastia, hiperglucemia, hipertiroidismo, hipertrigliceridemia, hipotiroidismo, virilismo									

Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento según indicación

	Regímenes de dosis									
	Porcentaje (%) de pacientes*									
	MELANOMA MALIGNO	LINFOMA FOLICULAR	LEUCEMIA DE CÉLULAS PILOSAS	CONDILOMA ACUMINADO	SARCOMA DE KAPOSI RELACIONADO CON EL SIDA		HEPATITIS C CRÓNICA <sup>1</sup>	HEPATITIS B CRÓNICA		
							Adultos	Pediatría		
	Inducción de 20 MIU/m <sup>2</sup> (intravenosa)	5 MIU Tres veces a la semana/subcutánea	2 MIU/m <sup>2</sup> Tres veces a la semana/subcutánea	1 MIU/lesión	30 MIU/m <sup>2</sup> Tres veces a la semana/subcutánea	35 MIU Una vez al día/subcutánea	3 MIU Tres veces a la semana	5 MIU una vez al día	10 MIU Tres veces a la semana	6 MIU/m <sup>2</sup> Tres veces a la semana
	Mantenimiento de 10 MIU/m <sup>2</sup> (subcutánea)									
REACCIÓN ADVERSA	N=143	N=135	N=145	N=352	N=74	N=29	N=183	N=101	N=78	N=116
<b>endocrino (&lt;5%)</b>										
<b>Síntomas similares a los de la gripe</b>										
fiebre	81	56	68	56	47	55	34	66	86	94
dolor de cabeza	62	21	39	47	36	21	43	61	44	57
escalofríos	54	--	46	45	--	--	--	--	--	--
mialgia	75	16	39	44	34	28	43	59	40	27
fatiga	96	8	61	18	84	48	23	75	69	71
aumento de la sudoración	6	13	8	2	4	21	4	1	1	3
astenia	--	63	7	--	11	--	40	5	15	5
rigidez	2	7	--	--	30	14	16	38	42	30
artralgia	6	8	8	9	--	3	16	19	8	15
mareos	23	--	12	9	7	24	9	13	10	8
síntomas similares a los de la influenza	10	18	37	--	45	79	26	5	--	<1
dolor de espalda	--	15	19	6	1	3	--	--	--	--
sequedad de la boca	1	2	19	--	22	28	5	6	5	--
dolor de pecho	2	8	<1	<1	1	28	4	4	--	--
malestar	6	--	--	14	5	--	13	9	6	3
dolor (no especificado)	15	9	18	3	3	3	--	--	--	--
otro (<5%)	dolor de pecho subesternal, hipertermia, rinitis, rinorrea									
<b>Trastornos del sistema gastrointestinal</b>										
diarrea	35	19	18	2	18	45	13	19	8	12
anorexia	69	21	19	1	38	41	14	43	53	43
náuseas	66	24	21	17	28	21	19	50	33	18
alteración del gusto	24	2	13	<1	5	7	2	10	--	--
dolor abdominal	2	20	<5	1	5	21	16	5	4	23
deposiciones blandas	--	1	--	<1	--	10	2	2	--	2
vómitos	†	32	6	2	11	14	8	7	10	27
estreñimiento	1	14	<1	--	1	10	4	5	--	2
gingivitis	2 <sup>‡</sup>	7 <sup>‡</sup>	--	--	--	14	--	1	--	--
dispepsia	--	2	--	2	4	--	7	3	8	3
otro (<5%)	ascitis abdominal, distensión abdominal, colitis, disfagia, eructos, esofagitis, flatulencia, cálculos biliares, úlceras gástricas, gastritis, gastroenteritis, trastorno gastrointestinal (7% en linfoma folicular), hemorragia gastrointestinal, decoloración de la mucosa									

Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento según indicación

	Regímenes de dosis									
	Porcentaje (%) de pacientes*									
	MELANOMA MALIGNO	LINFOMA FOLICULAR	LEUCEMIA DE CÉLULAS PILOSAS	CONDILOMA ACUMINADO	SARCOMA DE KAPOSI RELACIONADO CON EL SIDA		HEPATITIS C CRÓNICA <sup>1</sup>	HEPATITIS B CRÓNICA		
							Adultos	Pediatría		
	Inducción de 20 MIU/m <sup>2</sup> (intravenosa)	5 MIU Tres veces a la semana/subcutánea	2 MIU/m <sup>2</sup> Tres veces a la semana/subcutánea	1 MIU/lesión	30 MIU/m <sup>2</sup> Tres veces a la semana/subcutánea	35 MIU Una vez al día/subcutánea	3 MIU Tres veces a la semana	5 MIU una vez al día	10 MIU Tres veces a la semana	6 MIU/m <sup>2</sup> Tres veces a la semana
	Mantenimiento de 10 MIU/m <sup>2</sup> (subcutánea)									
REACCIÓN ADVERSA	N=143	N=135	N=145	N=352	N=74	N=29	N=183	N=101	N=78	N=116
	gastrointestinal, hemorragia gingival, hiperplasia de las encías, halitosis, hemorroides, aumento del apetito, aumento de la salivación, trastorno intestinal, melena, ulceración de la boca, mucositis, hemorragia oral, leucoplasia oral, sangrado rectal después de deposiciones, hemorragia rectal, estomatitis, estomatitis ulcerosa, pérdida del gusto, trastorno de la lengua, trastorno dental									
<b>Trastornos del sistema hepático y biliar (&lt;5%)</b>	resultados anormales de exámenes de la función hepática, dolor biliar, bilirrubinemia, hepatitis, aumento de deshidrogenasa láctica, aumento de transaminasas (ASAT/ALAT) (ASAT elevado 63% en melanoma maligno y 24% en linfoma folicular), ictericia, dolor en el cuadrante superior derecho (15% en hepatitis C crónica), y en casos muy aislados, encefalopatía hepática, insuficiencia hepática y muerte									
<b>Trastornos del sistema musculoesquelético</b>										
dolor musculoesquelético	--	18	--	--	--	--	21	9	1	10
otro (<5%)	arteritis, artritis, agravamiento de artritis, artrosis, trastornos óseos, dolor de huesos, síndrome de túnel carpiano, hiporreflexia, calambres en las piernas, atrofia muscular, debilidad muscular, panarteritis nudosa, tendinitis, artritis reumatoide, espondilitis									
<b>Trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos</b>										
depresión	40	9	6	3	9	28	19	17	6	4
parestesia	13	13	6	1	3	21	5	6	3	<1
falta de concentración	--	1	--	<1	3	14	3	8	5	3
amnesia	§	1	<5	--	--	14	--	--	--	--
confusión	8	2	<5	4	12	10	1	--	--	2
hipoestesia	--	1	<5	1	--	10	--	--	--	--
irritabilidad	1	1	--	--	--	--	13	16	12	22
somnolencia	1	2	<5	3	3	--	33 <sup>1</sup>	14	9	5
ansiedad	1	9	5	<1	1	3	5	2	--	3
insomnio	5	4	--	<1	3	3	12	11	6	8
nerviosismo	1	1	--	1	--	3	2	3	--	3
disminución de la libido	1	1	<5	--	--	--	1	5	1	--
otro (<5%)	coordinación anormal, sueños anormales, marcha anormal, pensamiento anormal, agravamiento de la depresión, reacción agresiva, agitación (7% en pacientes pediátricos con hepatitis B crónica), intolerancia al alcohol, apatía, afasia, ataxia, parálisis de Bell, disfunción del SNC, coma, convulsiones, delirios, disfonía, volubilidad emocional, trastorno extrapiramidal, sensación de ebriedad, enrojecimiento, trastorno de la audición, discapacidad auditiva, bochornos, hiperestesia, hiperquinesia, conciencia deteriorada, trastorno laberíntico, pérdida de conciencia, depresión maníaca, reacción maníaca, migraña, neuralgia, neuritis, neuropatía, neurosis, paresis, paroniria, parosmia, trastorno de personalidad, polineuropatía, psicosis, trastorno del habla, derrame cerebral, ideas suicidas, intento de suicidio, síncope, zumbido en los oídos, temblor, espasmos, vértigo (8% en linfoma folicular)									
<b>Enfermedades del sistema reproductivo (&lt;5%)</b>	amenorrea (12% en linfoma folicular), dismenorrea, impotencia, leucorrea, menorragia, irregularidades menstruales, dolor en la pelvis, trastorno del pene, disfunción sexual, sangrado del útero, sequedad vaginal									
<b>Trastornos del</b>										

Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento según indicación

	Regímenes de dosis									
	Porcentaje (%) de pacientes*									
	MELANOMA MALIGNO	LINFOMA FOLICULAR	LEUCEMIA DE CÉLULAS PILOSAS	CONDILOMA ACUMINADO	SARCOMA DE KAPOSI RELACIONADO CON EL SIDA		HEPATITIS C CRÓNICA <sup>†</sup>	HEPATITIS B CRÓNICA		
							Adultos	Pediatria		
	Inducción de 20 MIU/m <sup>2</sup> (intravenosa)	5 MIU Tres veces a la semana/subcutánea	2 MIU/m <sup>2</sup> Tres veces a la semana/subcutánea	1 MIU/lesión	30 MIU/m <sup>2</sup> Tres veces a la semana/subcutánea	35 MIU Una vez al día/subcutánea	3 MIU Tres veces a la semana	5 MIU una vez al día	10 MIU Tres veces a la semana	6 MIU/m <sup>2</sup> Tres veces a la semana
	Mantenimiento de 10 MIU/m <sup>2</sup> (subcutánea)									
REACCIÓN ADVERSA	N=143	N=135	N=145	N=352	N=74	N=29	N=183	N=101	N=78	N=116
<b>mecanismo de resistencia</b>										
moniliasis	--	1	--	<1	--	17	--	--	--	--
herpes simplex	1	2	--	1	--	3	1	5	--	--
otro (<5%)	absceso, conjuntivitis, infecciones micóticas, haemophilus, herpes zoster, infección, infección bacteriana, infección no especificada (7% en linfoma folicular) infección parasitaria, otitis media, sepsis, orzuelo, tricomonas, infección de las vías respiratorias superiores, infección viral (7% en hepatitis C crónica)									
<b>Trastornos del sistema respiratorio</b>										
disnea	15	14	<1	--	1	34	3	5	--	--
tos	6	13	<1	--	--	31	1	4	--	5
faringitis	2	8	<5	1	1	31	3	7	1	7
sinusitis	1	4	--	--	--	21	2	--	--	--
tos no productiva	2	7	--	--	--	14	0	1	--	--
congestión nasal	1	7	--	1	--	10	<1	4	--	--
otro (<5%)	asma, bronquitis (10% en linfoma folicular), broncoespasmos, cianosis, epítaxis (7% en pacientes pediátricos con hepatitis B crónica) hemoptisis, hipoventilación, laringitis, fibrosis pulmonar, derrame pleural, ortopnea, dolor pleural, neumonía, neumonitis, neumotórax, estertores, trastorno respiratorio, insuficiencia respiratoria, estornudos, amigdalitis, taqueítis, silbidos al respirar									
<b>Trastornos en la piel y faneras</b>										
dermatitis	1	--	8	--	--	--	2	1	--	--
alopecia	29	23	8	--	12	31	28	26	38	17
prurito	--	10	11	1	7	--	9	6	4	3
sarpullido	19	13	25	--	9	10	5	8	1	5
sequedad de la piel	1	3	9	--	9	10	4	3	--	<1
otro (<5%)	textura anormal del cabello, acné, celulitis, cianosis de las manos, piel fría y húmeda, dermatitis liquenoide, eccema, necrosis epidérmica, eritema, eritema nudoso, foliculitis, furunculosis, aumento del crecimiento del cabello, trastorno de las glándulas lagrimales, lagrimeo, lipoma, sarpullido maculopapular, melanosos, trastornos de las uñas, herpes labial no herpético, palidez, isquemia periférica, fotosensibilidad, prurito genital, soriasis, agravación de la soriasis, púrpura (5% en hepatitis C crónica), sarpullido eritematoso, quiste sebáceo, despigmentación de la piel, decoloración de la piel, nódulo cutáneo, urticaria, vitiligo									
<b>Trastornos del sistema urinario (&lt;5%)</b>	albúmina/proteína en la orina, cistitis, disuria, hematuria, incontinencia, aumento de BUN, trastorno de la micción, frecuencia de micción, nicturia, poliurea (10% en linfoma folicular), insuficiencia renal, infección en las vías urinarias (5% en hepatitis C crónica)									
<b>Trastornos de la vista (&lt;5%)</b>	visión anormal, visión borrosa, diplopia, sequedad en los ojos, dolor en los ojos, nistagmo, fotofobia									

\* El guión (--) indica no informado.

† Se informó vómitos y náuseas como un solo término.

‡ Incluye estomatitis/mucositis.

§ Se informó amnesia y confusión como un solo término.

" Porcentajes basados en un resumen de todas las reacciones adversas durante tratamiento de 18 a 24 meses.

¶ En su mayoría letargo.

**Leucemia de células pilosas:** las reacciones adversas que con mayor frecuencia se informaron durante estudios clínicos en 145 pacientes con leucemia de células pilosas fueron síntomas “similares a los de la gripe” de fiebre (68%), fatiga (61%) y escalofríos (46%).

**Melanoma maligno:** la dosis de INTRON A fue modificada debido a las reacciones adversas en un 65% de los pacientes (n=93). Se suspendió el tratamiento con INTRON A debido a reacciones adversas en un 8% de los pacientes durante la inducción y en un 18% de los pacientes durante el mantenimiento. La reacción adversa que se informó con más frecuencia fue fatiga, la cual se observó en un 96% de los pacientes. Otras reacciones adversas que se registraron en pacientes tratados con >20% de INTRON A incluyeron neutropenia (92%), fiebre (81%), mialgia (75%), anorexia (69%), vómitos o náuseas (66%), aumento de ASAT (63%), dolor de cabeza (62%), escalofríos (54%), depresión (40%), diarrea (35%), alopecia (29%), sensación alterada del gusto (24%), mareos o vértigo (23%) y anemia (22%).

Se registraron reacciones adversas clasificadas como graves o de riesgo vital (criterios para reacciones adversas de grado 3 ó 4 del Grupo de Oncología Cooperativa del Este [ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group]), en un 66% y un 14% respectivamente, de los pacientes tratados con INTRON A. Las reacciones adversas registradas en >10% de los pacientes tratados con INTRON A incluyeron neutropenia o leucopenia (26%), fatiga (23%), fiebre (18%), mialgia (17%), dolor de cabeza (17%), escalofríos (16%) y aumento de ASAT (14%). Se registró fatiga grado 4 en un 4% y depresión grado 4, en un 2% de los pacientes tratados con INTRON A. No se informó de otra reacción adversa grado 4 en más de 2 pacientes tratados con INTRON A. Se produjo hepatotoxicidad fatal en 2 pacientes tratados con INTRON A al comienzo del estudio clínico. No se ha observado hepatotoxicidad fatal con el adecuado control de análisis de función hepática (consulte **PRECAUCIONES, Análisis de laboratorio**).

**Linfoma folicular:** un 96% de los pacientes tratados con CHVP más INTRON A y un 91% de los pacientes tratados sólo con CHVP registraron una reacción adversa de diversa gravedad. Reacciones tales como astenia, fiebre, neutropenia, aumento de enzimas hepáticas, alopecia, dolor de cabeza, anorexia, síntomas “similares a los de la gripe”, mialgia, disnea, trombocitopenia, parestesia y poliurea, se registraron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con CHVP más INTRON A, que en los pacientes que se trataron sólo con CHVP. Reacciones adversas clasificadas como graves o de riesgo vital (grado 3 ó 4 de la Organización Mundial de la Salud), registradas en pacientes tratados con >5% de CHVP más INTRON A incluyeron neutropenia (34%), astenia (10%) y vómitos (10%). La incidencia de la infección neutropénica fue del 6% en CHVP más INTRON A contra un 2% con sólo CHVP. Un paciente en cada grupo de tratamiento requirió hospitalización.

El 28% de los pacientes tratados con CHVP más INTRON A tuvo modificaciones o interrupciones temporales de su tratamiento con INTRON A, pero sólo 13 pacientes (10%) suspendieron permanentemente el tratamiento con INTRON A debido a las reacciones adversas. Hubo 4 muertes en el estudio, dos pacientes se suicidaron en el grupo de tratamiento con CHVP más INTRON A y dos

pacientes en el grupo de tratamiento con CHVP tuvieron muertes repentinas sin testigos. Tres pacientes con hepatitis B (uno de los cuales también tuvo cirrosis alcohólica) desarrollaron hepatotoxicidad, que condujo a una suspensión de INTRON A. Otras razones para la suspensión incluyeron astenia intolerable (5/135), síntomas de gripe graves (2/135), y un paciente con agravamiento de espondilitis anquilosante, psicosis y disminución de la fracción de eyección.

**Condiloma acuminado:** un 88% (311/352) de los pacientes tratados con INTRON A para condiloma acuminado, quienes pudieron evaluarse por seguridad, registraron una reacción adversa durante el tratamiento. La incidencia de estas reacciones adversas registradas aumentó cuando el número de lesiones tratadas aumentó de uno a cinco. Los 40 pacientes que tenían cinco verrugas tratadas, informaron de algún tipo de reacción adversa durante el tratamiento.

Las reacciones adversas y los valores anormales de análisis de laboratorio que informaron pacientes que se trataron nuevamente, fueron cualitativa y cuantitativamente similares a aquellos informados durante el período de tratamiento inicial con INTRON A.

**Sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA:** se produjo algún tipo de reacción adversa en pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA, en el 100% de los 74 pacientes tratados con 30 millones de IU/m<sup>2</sup>, tres veces a la semana, y en el 97% de los 29 pacientes tratados con 35 millones de IU una vez al día.

De estas reacciones adversas, aquellas clasificadas como graves (grado 3 ó 4 de la Organización Mundial de la Salud) se informaron en un 27% a un 55% de los pacientes. Las reacciones adversas en el estudio de 30 millones de IU/m<sup>2</sup> tres veces a la semana incluyeron: fatiga (20%), síntomas similares a los de la influenza (15%), anorexia (12%), sequedad de la boca (4%), dolor de cabeza (4%), confusión (3%), fiebre (3%), mialgia (3%), náuseas y vómitos (1% cada uno). Las reacciones adversas graves en pacientes que recibieron la dosis diaria de 35 millones de IU, incluyeron: fiebre (24%), fatiga (17%), síntomas similares a los de la influenza (14%), disnea (14%), dolor de cabeza (10%), faringitis (7%) y ataxia, confusión, disfagia, hemorragia gastrointestinal, función hepática anormal, aumento de ASAT, mialgia, cardiomiopatía, edema facial, depresión, volubilidad emocional, intento de suicidio, dolor de pecho y tos (1 paciente cada uno). En general, la incidencia de reacciones adversas graves fue más alta entre pacientes que recibieron la dosis diaria de 35 millones de IU.

**Hepatitis C crónica:** dos estudios de tratamientos extendidos (18 a 24 meses) con INTRON A mostraron que aproximadamente un 95% de todos los pacientes tratados experimentaron algún tipo de reacción adversa y que pacientes tratados durante un período prolongado, siguieron experimentando reacciones adversas durante el tratamiento. La mayoría de las reacciones adversas informadas son de gravedad leve a moderada. Sin embargo, 29/152 (19%) de los pacientes tratados por 18 a 24 meses, experimentaron una reacción adversa grave comparado con 11/163 (7%) de aquellos que se trataron durante 6 meses. Las reacciones adversas que ocurrieron o persistieron durante el tratamiento extendido son similares en cuanto a tipo y gravedad a aquellas que ocurrieron durante el tratamiento más corto.

De los pacientes que lograron una respuesta completa luego de 6 meses de tratamiento, 12/79 (15%) suspendieron posteriormente el tratamiento con INTRON A durante el tratamiento extendido debido a las reacciones, y 23/79 (29%) experimentaron reacciones adversas graves (grado 3 ó 4 de la OMS) durante el tratamiento extendido.

En los pacientes que usaron un tratamiento combinado con INTRON A y REBETOL, la principal reacción adversa observada fue la anemia hemolítica. La reducción en los niveles de hemoglobina se presentó dentro de las primeras 1 a 2 semanas de tratamiento. Se presentaron reacciones cardíacas y pulmonares asociadas con la anemia en aproximadamente un 10% de los pacientes tratados con INTRON A y REBETOL combinados. Para obtener información adicional, consulte el prospecto de REBETOL.

**Hepatitis B crónica. Adultos:** Se presentó algún tipo de reacción adversa en pacientes con hepatitis B crónica en un 98% de los 101 pacientes tratados con dosis diarias de 5 millones de IU y en un 90% de los 78 pacientes tratados con dosis de 10 millones de IU tres veces a la semana. La mayoría de estas reacciones fueron de gravedad leve a moderada, fueron controlables y reversibles, luego del término del tratamiento.

Se informaron reacciones adversas clasificadas como graves (que causan una interferencia importante en las actividades cotidianas o en estado clínico), en 21% a 44% de los pacientes. Las reacciones adversas presentadas con mayor frecuencia fueron síntomas similares a los de la gripe de fiebre (28%), fatiga (15%), dolor de cabeza (5%), mialgia (4%), escalofríos (4%) y otros síntomas similares a la gripe, que se presentaron en un 1% a 3% de los pacientes. Otras reacciones adversas que se presentaron en más de un paciente fueron alopecia (8%), anorexia (6%), depresión (3%), náuseas (3%) y vómitos (2%).

Para controlar los efectos secundarios la dosis se redujo o se interrumpió el tratamiento con INTRON A en un 25% a 38% de los pacientes. Un 5% de los pacientes suspendió el tratamiento debido a reacciones adversas.

**Pacientes pediátricos:** en los pacientes pediátricos, las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia fueron las comúnmente asociadas a un tratamiento con interferón, síntomas similares a los de la gripe (100%), trastornos del sistema gastrointestinal (46%), náuseas y vómitos (40%). También se informó de neutropenia (13%) y trombocitopenia (3%). Ninguna de estas reacciones adversas fue de riesgo vital. La mayoría fueron de moderadas a graves y se resolvieron con reducción de dosis o suspensión del medicamento.

Valores de análisis de laboratorio anormales según indicación

	Regímenes de dosis									
	Porcentaje (%) de pacientes									
	MELANOMA MALIGNO	LINFOMA FOLICULAR	LEUCEMIA DE CÉLULAS PILOSAS	CONDILOMA ACUMINADO	SARCOMA DE KAPOSI RELACIONADO CON EL SIDA	HEPATITIS C CRÓNICA	HEPATITIS B CRÓNICA		Adultos	Pediatría
	Inducción de 20 MIU/m <sup>2</sup> (intravenosa)	5 MIU tres veces a la semana/subcut ánea	2 MIU/m <sup>2</sup> tres veces por semana/subc utánea	1 MIU/lesión	30 MIU/m <sup>2</sup> tres veces por semana/su bcutánea	35 MIU una vez al día/subcutá nea	3 MIU tres veces a la semana	5 MIU una vez al día	10 MIU tres veces a la semana	6 MIU/m <sup>2</sup> tres veces a la semana
	Mantenimiento de 10 MIU/m <sup>2</sup> (subcutánea)									
ANÁLISIS DE LABORATORIO	N=143	N=135	N=145	N=352	N=69-73	N=26-28	N=140-171	N=96-101	N=75-103	N=113-115
Hemoglobina	22	8	NC	--	1	15	26 <sup>f</sup>	32 <sup>*</sup>	23 <sup>*</sup>	17 <sup>**</sup>
Recuento de glóbulos blancos	"	--	NC	17	10	22	26 <sup>†</sup>	68 <sup>†</sup>	34 <sup>†</sup>	9 <sup>†</sup>
Recuento de plaquetas	15	13	NC	--	0	8	15 <sup>‡</sup>	12 <sup>‡</sup>	5 <sup>‡</sup>	1 <sup>‡</sup>
Creatinina sérica	3	2	0	--	--	--	6	3	0	3
Fosfatasa alcalina	13	--	4	--	--	--	--	8	4	0
Deshidrogenasa láctica	1	--	0	--	--	--	--	--	--	--
Nitrógeno ureico sérico	12	4	0	--	--	--	--	2	0	2
ASAT	63	24	4	12	11	41	--	--	--	--
ALAT	2	--	13	--	10	15	--	--	--	--
Recuento de granulocitos										
● Total	92	36	NC	--	31	39	45 <sup>§</sup>	75 <sup>§</sup>	61 <sup>§</sup>	70 <sup>§</sup>
● 1000-<1500/mm <sup>3</sup>	66	--	--	--	--	--	32	30	32	43
● 750-<1000/mm <sup>3</sup>	--	21	--	--	--	--	10	24	18	18
● 500-<750/mm <sup>3</sup>	25	--	--	--	--	--	1	17	9	7
● <500/mm <sup>3</sup>	1	13	--	--	--	--	2	4	2	2

NC: No corresponde, los valores de análisis de laboratorio de pacientes fueron anormales debido a su estado.

\* Disminución de  $\geq 2$  g/dl

\*\* Disminución de  $\geq 2$  g/dl; 14% 2-<3 g/dl; 3%  $\geq 3$  g/dl

† Disminución a  $< 3000/\text{mm}^3$

‡ Disminución a  $< 70,000/\text{mm}^3$

§ Neutrófilos más bandas

---

" El recuento de glóbulos blancos se presentó como neutropenia

† Disminución de  $\geq 2$  g/dl; 20% 2-<3 g/dl; 6%  $\geq 3$  g/dl

### **Experiencia de poscomercialización**

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de INTRON A: síndrome nefrótico, insuficiencia renal, pancreatitis, psicosis con alucinaciones, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, necrosis en el lugar de la inyección, miositis y pérdida de la audición. Se ha presentado una amplia variedad de trastornos autoinmunitarios e inmunomediados con interferones alfa, incluidas púrpura trombocitopénica y púrpura trombocitopénica trombótica. Además, se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación del tratamiento de INTRON A solo o en combinación con REBETOL: anemia aplásica y aplasia pura de glóbulos rojos. Se ha informado de sarcoidosis o agravamiento de sarcoidosis. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población cuyo tamaño es incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

### **SOBREDOSIS**

Existe experiencia limitada con las sobredosis. La vigilancia poscomercialización incluye informes de pacientes que reciben una dosis única equivalente a 10 veces la dosis recomendada. En general, los principales efectos de una sobredosis concuerdan con los efectos observados en dosis terapéuticas de interferón alfa-2b. Se ha informado sobre anomalías de las enzimas hepáticas, insuficiencia renal, hemorragia e infarto de miocardio con sobredosis de administración única o con mayor duración del tratamiento que lo recetado (consulte **REACCIONES ADVERSAS**). No se esperan efectos tóxicos luego de la ingestión de interferón alfa-2b, pues los interferones tienen una absorción oral deficiente. Se recomienda consultar un centro de intoxicaciones.

**Tratamiento.** No existe un antídoto específico para el interferón alfa-2b. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal no se consideran efectivas para el tratamiento de una sobredosis.

### **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

#### **General**

**IMPORTANTE: INTRON A** viene en 1) polvo para inyecciones/preparación; 2) solución para inyecciones en ampollas; 3) solución para inyecciones en plumas de dosis múltiple. **No todas las dosificaciones y concentraciones son adecuadas para algunas indicaciones.** Es importante que usted lea las siguientes instrucciones cuidadosamente para la indicación que está tratando, de modo que se garantice que usted está utilizando una forma y concentración adecuadas de la dosis.

A fin de mejorar la tolerabilidad de INTRON A, las inyecciones deben administrarse en la noche, cuando sea posible.

A fin de reducir la incidencia de ciertas reacciones adversas, se puede administrar acetaminofeno al momento de la inyección.

### **Leucemia de células pilosas (consulte DOSIS y ADMINISTRACIÓN, General)**

**Dosis:** la dosis recomendada para el tratamiento de la leucemia de células pilosas es 2 millones de IU/m<sup>2</sup> administrada por vía intramuscular o subcutánea, 3 veces a la semana por hasta 6 meses. A los pacientes con recuentos de plaquetas menores a 50,000/mm<sup>3</sup> no se les debe administrar INTRON A por vía intramuscular, si no que debe ser mediante administración subcutánea. Los pacientes que están respondiendo al tratamiento pueden beneficiarse de un tratamiento continuo.

Formas de administración para esta indicación

<b>Forma de administración</b>	<b>Concentración</b>	<b>Vía</b>	<b>Dosis fijas</b>
En polvo de 10 MIU (dosis única)	10 MIU/ml	Intramuscular, subcutánea	NC
Solución de 18 MIU, dosis múltiple	6 MIU/ml	Intramuscular, subcutánea	NC
Solución de 25 MIU, dosis múltiple	10 MIU/ml	Intramuscular, subcutánea	NC
Pluma de 3 MIU/dosis, dosis múltiple	15 MIU/ml	Subcutánea	1.5, 3.0, 4.5
Pluma de 5 MIU/dosis, dosis múltiple	25 MIU/ml	Subcutánea	2.5, 5.0

**NOTA: INTRON A en polvo para inyección no contiene conservantes. Se debe desechar la ampolla después de la preparación y extracción de una dosis única.**

#### **Ajuste de la dosis:**

- Si se producen reacciones adversas durante el tratamiento, se debe modificar la dosificación (reducción de un 50%) o se debe suspender el tratamiento temporalmente hasta que las reacciones adversas desaparezcan y luego retomar a 50% (1 MIU/m<sup>2</sup> tres veces a la semana).
- Si persisten las reacciones adversas o éstas reaparecen luego de ajustar la dosis, INTRON A se debe suspender de forma permanente.
- INTRON A se debe suspender en caso de enfermedad progresiva o de que no se presente una mejora luego de seis meses de tratamiento.

### **Melanoma maligno (consulte DOSIS y ADMINISTRACIÓN, General)**

INTRON A tratamiento adyuvante para melanoma maligno se administra en 2 fases, inducción y mantenimiento.

#### **Dosis de inducción recomendada:**

La dosis diaria recomendada de INTRON A en inducción es 20 millones de IU/m<sup>2</sup> como una infusión intravenosa de 20 minutos, 5 días consecutivos por semana durante 4 semanas (consulte Ajuste de la dosis a continuación).

Formas de administración para esta indicación

Forma de administración	Concentración	Vía
Polvo de 10 MIU	10 MIU/ml	Intravenosa
Polvo de 18 MIU	18 MIU/ml	Intravenosa
Polvo de 50 MIU	50 MIU/ml	Intravenosa

**NOTA: NO se recomienda la Solución INTRON A para inyecciones en ampollas o en plumas de dosis múltiple para administración intravenosa y no se debe usar para la fase de inducción de melanoma maligno.**

**NOTA: INTRON A en polvo para inyección no contiene conservantes. Se debe desechar la ampolla después de la preparación y extracción de una dosis única.**

#### Ajuste de la dosis:

**NOTA:** Deben realizarse análisis de laboratorio con regularidad para controlar las anomalías en análisis de laboratorio con el fin de realizar modificaciones de dosis (consulte **PRECAUCIONES, análisis de laboratorio**).

- Se debe suspender el uso de INTRON A en caso de reacciones adversas graves, incluidos los recuentos de granulocitos >250mm<sup>3</sup>, pero <500mm<sup>3</sup> o ALAT/ASAT >5-10x el límite superior de normalidad, hasta que las reacciones adversas desaparezcan. Se debe reiniciar el tratamiento con INTRON A al 50% de la dosis anterior.
- Se debe suspender permanentemente el uso de INTRON A en caso de:
  - Reacciones adversas que no desaparecen después de suspender el uso de INTRON A.
  - Reacciones adversas graves que reaparecen en pacientes que reciben dosis reducidas de INTRON A.
  - Recuento de granulocitos <250mm<sup>3</sup> o ALAT/ASAT >10x el límite superior de normalidad.

#### Dosis de mantenimiento recomendada:

La dosis recomendada de INTRON A para mantenimiento es de 10 millones de IU/m<sup>2</sup> como inyección subcutánea, tres veces a la semana durante 48 semanas (consulte Ajuste de la dosis a continuación).

Formas de administración para esta indicación

Forma de administración	Concentración	Vía	Dosis fijas
En polvo de 10 MIU (dosis única)*	10 MIU/ml	Subcutánea	NC
En polvo de 18 MIU (dosis única)**	18 MIU/ml	Subcutánea	NC

Solución de 18 MIU, dosis múltiple	6 MIU/ml	Subcutánea	NC
Solución de 25 MIU, dosis múltiple	10 MIU/ml	Subcutánea	NC
Pluma de 3 MIU/dosis, dosis múltiple*	15 MIU/ml	Subcutánea	1.5, 3.0, 4.5, 6.0
Pluma de 5 MIU/dosis, dosis múltiple	25 MIU/ml	Subcutánea	7.5, 10.0
Pluma de 10 MIU/dosis, dosis múltiple	50 MIU/ml	Subcutánea	10.0, 15.0, 20.0

\*Sólo para pacientes que reciben una reducción del 50% de la dosis

\*\*Sólo para pacientes que reciben la dosis completa

**NOTA: INTRON A en polvo para inyección no contiene conservantes. Se debe desechar la ampolla después de la preparación y extracción de una dosis única.**

### Ajuste de la dosis:

**NOTA:** Deben realizarse análisis regulares de laboratorio para controlar las anomalías en análisis de laboratorio con el fin de realizar modificaciones de dosis (consulte **PRECAUCIONES, análisis de laboratorio**).

- Se debe suspender el uso de INTRON A en caso de reacciones adversas graves, incluidos los recuentos de granulocitos  $>250\text{mm}^3$ , pero  $<500\text{mm}^3$  o ALAT/ASAT  $>5-10x$  el límite superior de normalidad, hasta que las reacciones adversas desaparezcan. Se debe reiniciar el tratamiento con INTRON A al 50% de la dosis anterior.
- Se debe suspender permanentemente el uso de INTRON A en caso de:
  - Reacciones adversas que no desaparecen después de suspender el uso de INTRON A.
  - Reacciones adversas graves que reaparecen en pacientes que reciben dosis reducidas de INTRON A.
  - Recuento de granulocitos  $<250\text{mm}^3$  o ALAT/ASAT  $>10x$  el límite superior de normalidad.

### Linfoma folicular (consulte DOSIS y ADMINISTRACIÓN, General)

**Dosis:** La dosis recomendada de INTRON A para el tratamiento de linfoma folicular es de 5 millones de IU en forma subcutánea, tres veces a la semana durante 18 meses, junto con el régimen de quimioterapia con antraciclina, y luego de terminar el régimen de quimioterapia.

Formas de administración para esta indicación

Forma de administración	Concentración	Vía	Dosis fijas
En polvo de 10 MIU (dosis única)	10 MIU/ml	Subcutánea	NC
Solución de 18 MIU, dosis múltiple	6 MIU/ml	Subcutánea	NC

Solución de 25 MIU, dosis múltiple	10 MIU/ml	Subcutánea	NC
Pluma de 5 MIU/dosis, dosis múltiple	25 MIU/ml	Subcutánea	2.5, 5.0
Pluma de 10 MIU/dosis, dosis múltiple	50 MIU/ml	Subcutánea	5.0

**NOTA: INTRON A en polvo para inyección no contiene conservantes. Se debe desechar la ampolla después de la preparación y extracción de una dosis única.**

#### **Ajuste de la dosis:**

- Se redujo en un 25% la dosis de los medicamentos mielosupresores de un régimen de dosis completa, del régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, hidroxidaunomicina [o adriamicina], Oncovin [o vincristina] y prednisona) y se aumentó en un 33% la duración del ciclo (por ejemplo, de 21 a 28 días) cuando se agregó interferón alfa al régimen.
- Retraso del ciclo de quimioterapia si el recuento de neutrófilos era menor que 1500/mm<sup>3</sup> o el recuento de plaquetas era menor que 75,000/mm<sup>3</sup>.
- INTRON A se debe suspender en forma permanente si la ASAT excede 5x el límite superior de normalidad o la creatinina sérica es mayor que 2.0 mg/dl (consulte **ADVERTENCIAS**).
- Se debe suspender la administración del tratamiento con INTRON A para un recuento de neutrófilos menor que 1000/mm<sup>3</sup>, o un recuento de plaquetas menor que 50,000/mm<sup>3</sup>.
- La dosis de INTRON A se debe reducir en un 50% (2.5 MIU tres veces a la semana) para un recuento de neutrófilos mayor que 1000/mm<sup>3</sup>, pero menor que 1500/mm<sup>3</sup>. La dosis de INTRON A se debe aumentar a la dosis inicial (5 millones de IU tres veces a la semana) después de la eliminación de las reacciones adversas hematológicas (RAN mayor que 1500/mm<sup>3</sup>).

#### **Condiloma acuminado (consulte DOSIS y ADMINISTRACIÓN, General)**

**Dosis:** la dosis recomendada es de 1.0 millón de IU por lesión en un máximo de 5 lesiones de una sola vez. Se debe inyectar en las lesiones tres veces a la semana, día por medio durante 3 semanas. Se puede administrar en un tratamiento adicional a las 12 y 16 semanas.

Formas de administración para esta indicación

Forma de administración	Concentración	Vía
En polvo de 10 MIU (dosis única)	10 MIU/ml	Intralesional
Solución de 25 MIU, dosis múltiple	10 MIU/ml	Intralesional

**NOTA: INTRON A en polvo para inyección no contiene conservantes. Se debe desechar la ampolla después de la preparación y extracción de una dosis única.**

**NOTA: No use las siguientes formulaciones para esta indicación:**

- polvo para inyecciones de 18 ó 50 millones de IU;
- solución INTRON A de dosis múltiple para inyección de 18 millones de IU;
- plumas de dosis múltiple.

**Ajuste de la dosis:** Ninguno

**Técnica de inyección:**

La inyección de debe administrar intralesionalmente usando un tuberculina o jeringa similar y aguja de calibre 25 a 30. Se debe dirigir la aguja al centro de la base de la verruga y en un ángulo casi paralelo al plano de la piel (aproximadamente el que se usa de manera habitual en el análisis cutáneo de tuberculosis). Esto hace llegar el interferón al centro dérmico de la lesión, infiltrándola y dejando una pequeña roncha. Se debe tener cuidado de no penetrar demasiado profundamente debajo de la lesión; se debe evitar la inyección subcutánea, ya que esta área está debajo de la base de la lesión. No inyecte demasiado superficialmente ya que esto se traducirá en posible filtración, lo que producirá una infiltración sólo en la capa queratinizada y no en el centro dérmico.

**Sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA (consulte DOSIS y ADMINISTRACIÓN, General)**

**Dosis:** la dosis recomendada de INTRON A para el sarcoma de Kaposi es de 30 millones de IU/m<sup>2</sup> por dosis, administrada en forma subcutánea o intramuscular tres veces a la semana hasta la evolución de la enfermedad o hasta lograr la máxima respuesta después de 16 semanas de tratamiento. Con frecuencia se requiere una reducción de la dosis (consulte Ajuste de la dosis a continuación).

Formas de administración para esta indicación

Forma de administración	Concentración	Vía
Polvo de 50 MIU	50 MIU/ml	Intramuscular, subcutánea

**NOTA: NO se debe usar la solución INTRON A para inyección en ampollas o en plumas de dosis múltiple para el sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA.**

**NOTA: INTRON A en polvo para inyección no contiene conservantes. Se debe desechar la ampolla después de la preparación y extracción de una dosis única.**

**Ajuste de la dosis:**

- En caso de reacciones adversas graves la dosis de INTRON A se debe reducir en un 50% o suspender.

- Se puede reanudar la administración de INTRON A en una dosis reducida, si desaparecen las reacciones adversas graves con la interrupción de la dosis.
- INTRON A se debe suspender en forma permanente si las reacciones adversas graves persisten o si reaparecen en pacientes que reciben una dosis reducida.

### **Hepatitis C crónica (consulte DOSIS y ADMINISTRACIÓN, General)**

**Dosis:** La dosis recomendada de INTRON A para el tratamiento de la hepatitis C crónica es de 3 millones de IU, tres veces a la semana administrada en forma subcutánea o intramuscular. En el caso de pacientes que toleran la terapia con normalización de la ALAT a las 16 semanas de tratamiento, la terapia con INTRON A se debe extender de 18 a 24 meses (72 a 96 semanas) en 3 millones de IU, tres veces a la semana para mejorar la tasa de respuesta sostenida (consultar **FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Hepatitis C crónica**). Los pacientes que no normalizan la ALAT o que tienen niveles altos de ARN VHC después de 16 semanas de tratamiento, en casos aislados logran una respuesta sostenida con la extensión del tratamiento. Se debe tener cuidado de suspender el tratamiento para estos pacientes.

Cuando se administra INTRON A en combinación con REBETOL, se debe controlar rigurosamente a los pacientes con disminución de la función renal o a aquellos mayores de 50 años, en cuanto al desarrollo de anemia. Consulte el prospecto de REBETOL para verificar la dosis para pacientes adultos y pediátricos cuando se usa en combinación con REBETOL.

#### **Formas de administración para esta indicación**

<b>Forma de administración</b>	<b>Concentración</b>	<b>Vía</b>	<b>Dosis fijas</b>
Solución de 18 MIU, dosis múltiple	6 MIU/ml	Intramuscular, subcutánea	NC
Pluma de 3 MIU/dosis, dosis múltiple	15 MIU/ml	Subcutánea	1.5, 3.0

**Ajuste de la dosis:** si se producen reacciones adversas graves durante el tratamiento con INTRON A, se debe modificar la dosis (reducción de un 50%) o se debe suspender temporalmente el tratamiento hasta que desaparezcan. Si la intolerancia continúa después del ajuste de la dosis, se debe suspender el tratamiento con INTRON A.

### **Hepatitis B crónica en adultos: (consulte DOSIS y ADMINISTRACIÓN, General)**

**Dosis:** La dosis recomendada de INTRON A para el tratamiento de la hepatitis B crónica es de 30 a 35 millones de IU por semana, administrado por vía subcutánea

o intramuscular, ya sea como 5 millones de IU diariamente o como 10 millones de IU, tres veces a la semana, durante 16 semanas.

#### Formas de administración para esta indicación

Forma de administración	Concentración	Vía	Dosis fijas
En polvo de 10 MIU (dosis única)	10 MIU/ml	Intramuscular, subcutánea	NC
Solución de 25 MIU, dosis múltiple	10 MIU/ml	Intramuscular, subcutánea	NC
Pluma de 5 MIU/dosis, dosis múltiple	25 MIU/ml	Subcutánea	2.5, 5.0, 10.0
Pluma de 10 MIU/dosis, dosis múltiple	50 MIU/ml	Subcutánea	5.0, 10.0

**NOTA: INTRON A en polvo para inyección no contiene conservantes. Se debe desechar la ampolla después de la preparación y extracción de una dosis única.**

#### Hepatitis B crónica en pacientes pediátricos (consulte DOSIS y ADMINISTRACIÓN, General)

**Dosis:** la dosis recomendada de INTRON A para el tratamiento de la hepatitis B crónica es de 3 millones de IU/m<sup>2</sup>, tres veces a la semana, durante la primera semana de tratamiento, seguido de un aumento de la dosis a 6 millones de IU/m<sup>2</sup>, tres veces a la semana (máximo 10 millones de IT tres veces a la semana), administrado en forma subcutánea durante un total de 16 a 24 semanas.

#### Formas de administración para esta indicación

Forma de administración	Concentración	Vía	Dosis fijas
En polvo de 10 MIU (dosis única)	10 MIU/ml	Subcutánea	NC
Solución de 25 MIU, dosis múltiple	10 MIU/ml	Subcutánea	NC
Pluma de 3 MIU/dosis, dosis múltiple	15 MIU/ml	Subcutánea	1.5, 3.0, 4.5, 6.0
Pluma de 5 MIU/dosis, dosis múltiple	25 MIU/ml	Subcutánea	2.5, 5.0, 7.5, 10.0
Pluma de 10 MIU/dosis, dosis múltiple	50 MIU/ml	Subcutánea	5.0, 10.0, 15.0, 20.0

**NOTA: INTRON A en polvo para inyección no contiene conservantes. Se debe desechar la ampolla después de la preparación y la remoción de una dosis única.**

**Ajuste de la dosis:** Si se desarrollan reacciones adversas o anomalías en análisis de laboratorio durante el tratamiento con INTRON A, se debe modificar la dosis (un 50% de reducción) o, si corresponde, suspenderla hasta que éstas desaparezcan. Si la intolerancia continúa después del ajuste de la dosis, se debe suspender el tratamiento con INTRON A.

En los pacientes en los que el recuento de glóbulos blancos, de granulocitos o de plaquetas disminuye, se deben seguir las siguientes pautas para modificar la dosis:

<u>Dosis de INTRON A</u>	<u>Recuento de glóbulos blancos</u>	<u>Recuento de granulocitos</u>	<u>Recuento de plaquetas</u>
Reducción en un 50%	$<1.5 \times 10^9/l$	$<0.75 \times 10^9/l$	$<50 \times 10^9/l$
Suspender permanentemente	$<1.0 \times 10^9/l$	$<0.5 \times 10^9/l$	$<25 \times 10^9/l$

El tratamiento con INTRON A se reanudó en un 100% de la dosis inicial cuando el recuento de glóbulos blancos, de granulocitos o de plaquetas volvió a la normalidad o a los valores de referencia.

## PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

### Preparación de INTRON A en polvo para inyección

La solución preparada es transparente e incolora o hasta de color amarillo pálido. El polvo de INTRON A preparado con agua esterilizada para inyección, USP, es una ampolla de un solo uso y no contiene conservantes. **NO VUELVA A INTRODUCIR LA AMPOLLA DESPUÉS DE RETIRAR LA DOSIS. ELIMINE LA PARTE QUE NO SE USÓ** (consulte **DOSIS y ADMINISTRACIÓN**). Una vez que ha retirado la dosis de la ampolla de dosis única, ya no se puede garantizar la esterilidad del producto restante. Se ha relacionado la acumulación de las porciones no usadas de algunos medicamentos con la contaminación bacteriana y la morbilidad.

- **Administración intramuscular, subcutánea o intralesional**

Inyecte 1 ml de diluyente (agua esterilizada para inyección, USP) para INTRON A en la ampolla de INTRON A. Mueva suavemente para acelerar la disolución total del polvo. Luego, se debe retirar la dosis adecuada de INTRON A e inyectarla por vía intramuscular, subcutánea o intralesional (consulte **GUÍA DE ADMINISTRACIÓN** para obtener indicaciones detalladas).

Consulte la **Guía de administración** para obtener instrucciones detalladas paso a paso sobre cómo inyectar la dosis de INTRON A. Luego de la preparación y administración de la inyección de INTRON A, es fundamental seguir el procedimiento para la eliminación adecuada de las jeringas y agujas (consulte la **Guía de administración** para obtener instrucciones detalladas).

Los medicamentos parenterales se deben revisar visualmente para confirmar que la solución no presente partículas ni decoloración antes de la administración.

- **Infusión intravenosa**

La solución para infusión se debe preparar inmediatamente antes de su uso. En base a la dosis deseada, se debe preparar la concentración de la ampolla de INTRON A adecuada con el diluyente proporcionado. Inyecte 1 ml de diluyente (agua esterilizada para inyección, USP) para INTRON A en la ampolla de INTRON A. Mueva suavemente para acelerar la disolución total del polvo. Luego, se debe retirar la dosis adecuada de INTRON A e inyectarla en una ampolla de 100 ml de inyección de cloruro de sodio al 0.9%, USP. La concentración final de INTRON A no debe ser menor de 10 millones de IU/100 ml.

Consulte la **Guía de administración** para obtener instrucciones detalladas paso a paso sobre cómo inyectar la dosis de INTRON A. Luego de la preparación y administración de INTRON A, es fundamental seguir el procedimiento para la eliminación adecuada de las jeringas y agujas.

### **Solución INTRON A para inyección en ampollas**

La solución INTRON A para inyección se suministra en dos ampollas de dosis múltiple. Las soluciones para inyección no necesitan preparación antes de administrarse; la solución es transparente e incolora.

Se debe retirar la dosis adecuada de la ampolla e inyectar por vía intramuscular, subcutánea o intralesional.

**La solución INTRON A para inyección no se recomienda para administración intravenosa.**

### **Solución para inyección en plumas de dosis múltiple**

La solución INTRON A para inyección en plumas de dosis múltiple está diseñada para la administración de 3 a 12 dosis dependiendo de la dosis individual usando un mecanismo simple de regulación y son sólo para inyecciones subcutáneas. Sólo se debe usar las agujas proporcionadas en el envase de la solución INTRON A para la inyección en plumas de dosis múltiple. Se debe usar una nueva aguja cada vez que se administra una dosis usando la pluma. A fin de evitar la posibilidad de transmisión de enfermedades, cada solución INTRON A para inyección en plumas de dosis múltiple se debe usar en un solo paciente.

Consulte la **Guía de administración** para obtener instrucciones detalladas paso a paso sobre cómo inyectar la dosis de INTRON A. Luego de la preparación y administración de INTRON A, es fundamental seguir el procedimiento para la eliminación adecuada de las jeringas y agujas.

## **PRESENTACIÓN**

### **INTRON A en polvo para inyección**

INTRON A en polvo para inyección, 10 millones de IU por ampolla y 1 ml de diluyente para INTRON A por ampolla (agua esterilizada para inyección, USP); las cajas contienen 1 ampolla de INTRON A y 1 ampolla de de diluyente para INTRON A (NDC 0085-0571-02).

INTRON A en polvo para inyección, 18 millones de IU por ampolla y 1 ml de diluyente para INTRON A por ampolla (agua esterilizada para inyección, USP); las cajas contienen 1 ampolla de INTRON A y 1 ampolla de de diluyente para INTRON A (NDC 0085-1110-01).

INTRON A en polvo para inyección, 50 millones de IU por ampolla y 1 ml de diluyente para INTRON A por ampolla (agua esterilizada para inyección, USP); las cajas contienen 1 ampolla de INTRON A y 1 ampolla de de diluyente para INTRON A (NDC 0085-0539-01).

### **Solución INTRON A para inyección en plumas de dosis múltiple**

Solución INTRON A para inyección, 6 dosis de 3 millones de IU (18 millones de IU), pluma de dosis múltiple (22.5 millones de IU por 1.5 ml por pluma); las cajas contienen 1 pluma de dosis múltiple de INTRON A, seis agujas desechables e hisopos con alcohol (NDC 0085-1242-01).

Solución INTRON A para inyección, 6 dosis de 5 millones de IU (30 millones de IU), pluma de dosis múltiple (37.5 millones de IU por 1.5 ml por pluma); las cajas contienen 1 pluma de dosis múltiple de INTRON A, seis agujas desechables e hisopos con alcohol (NDC 0085-1235-01).

Solución INTRON A para inyección, 6 dosis de 10 millones de IU (60 millones de IU), pluma de dosis múltiple (75 millones de IU por 1.5 ml por pluma); las cajas contienen 1 pluma de dosis múltiple de INTRON A, seis agujas desechables e hisopos con alcohol (NDC 0085-1254-01).

### **Solución INTRON A para inyección en ampollas**

Solución INTRON A para inyección, 18 millones de IU, ampolla de dosis múltiple (22.8 millones de IU por 3.8 ml por ampolla); las cajas contienen 1 ampolla de solución INTRON A para inyección (NDC 0085-1168-01).

Solución INTRON A para inyección, 25 millones de IU, ampolla de dosis múltiple (32 millones de IU por 3.2 ml por ampolla); las cajas contienen 1 ampolla de solución INTRON A para inyección (NDC 0085-1133-01).

## **Almacenamiento**

- **INTRON A en polvo para inyección/preparación**

Se debe almacenar INTRON A en polvo para inyección entre 2° y 8 °C (36° y 46 °F). La solución debe usarse inmediatamente después de la preparación, pero se puede almacenar por hasta 24 horas entre 2° y 8 °C (36° y 46 °F).

- **Solución INTRON A para inyección en ampollas**  
Se debe almacenar INTRON A en polvo para inyección en ampollas entre 2° y 8 °C (36° y 46 °F).
- **Solución INTRON A para inyección en plumas de dosis múltiple**  
Se debe almacenar la Solución INTRON A para inyección en plumas de dosis múltiple entre 2° y 8 °C (36° y 46 °F).

Schering Corporation  
Kenilworth, NJ 07033 EE.UU.

Mod. 5/08

B-27783546T

Copyright © 1986, 1999, 2002, 2006 Schering Corporation. Todos los derechos reservados.

N° de patentes de los Estados Unidos 5,935,566 y 6,610,830

## Referencias

1. Smalley R, et al. *N Engl J Med.* 1992;327:1336-1341.
2. Aviles A, et al. *Leukemia and Lymphoma.* 1996;20:495-499.
3. Unterhalt M, et al. *Blood.* 1996;88:(10 Suppl 1):1744A.
4. Schiller J, et al. *J.Biol Response Mod.* 1989;8:252-261.
5. Poynard T, et al. *N Engl J Med.* 1995;332:(22)1457-1462.
6. Lin R, et al. *J Hepatol.* 1995;23:487-496.
7. Perrillo R, et al. *N Engl J Med.* 1990;323:295-301.
8. Perez V, et al. *J Hepatol.* 1990;11:S113-S117.
9. Knodell R, et al. *Hepatology.* 1981;1:431-435.
10. Perrillo R, et al. *Ann Intern Med.* 1991;115:113-115.
11. Renault P, et al. *Arch Intern Med.* 1987;147:1577-1580.
12. Kauppila A, et al. *Int J Cancer.* 1982;29:291-294.