



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 8260

BUENOS AIRES, 07 DIC 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008992-11-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SCHERING PLOUGH CORPORATION USA, representado en nuestro país por SCHERING PLOUGH S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada INTRON A PEG REDIPEN / PEGINTERFERÓN ALFA 2 B, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, JERINGA PRELLENADA PARA ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA, 50 mcg - 80 mcg - 100 mcg - 120 mcg - 150 mcg; aprobada por Certificado N° 48.817.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad

RB
CS
9



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 419 a 420 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada INTRON A PEG REDIPEN / PEGINTERFERÓN ALFA 2 B, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, JERINGA PRELLENADA PARA ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA, 50 mcg - 80 mcg - 100 mcg - 120 mcg - 150 mcg, aprobada por Certificado N° 48.817 y Disposición N° 3790/00, propiedad de la firma SCHERING PLOUGH CORPORATION USA, representado en nuestro país por SCHERING PLOUGH S.A., cuyos textos constan de fojas 330 a 351, 352 a 373 y 374 a 395.

S,

RA
CV

7



DISPOSICIÓN N° 8 2 6 0

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3790/00 los prospectos autorizados por las fojas 330 a 351, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.817 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008992-11-2

DISPOSICION N°

8 2 6 0

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

9



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**8260**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.817 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SCHERING PLOUGH CORPORATION USA, representado en nuestro país por SCHERING PLOUGH S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: INTRON A PEG REDIPEN / PEGINTERFERÓN ALFA 2 B, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, JERINGA PRELLENADA PARA ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA, 50 mcg – 80 mcg – 100 mcg – 120 mcg – 150 mcg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3790/00.-

8,

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006359-99-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1829/11.-	Prospectos de fs. 330 a 351, 352 a 373 y 374 a 395, corresponde desglosar de fs. 330 a 351.-

9



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SCHERING PLOUGH CORPORATION USA, representado en nuestro país por SCHERING PLOUGH S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 48.817 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....07.DIC.2011.....,del mes de.....de 2011

PA

CS

Expediente N° 1-0047-0000-008992-11-2

DISPOSICIÓN N°

8 2 6 0

js

↻

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

**PROYECTO DE PROSPECTO
Intron-A® PEG REDIPEN®**

Peginterferón alfa-2b

Polvo liofilizado para solución inyectable

Jeringa prellenada (Para administración SUBCUTÁNEA)

Venta Bajo Receta Archivada

Fabricado en Singapur

FORMULA

Sustancia activa:

- Cada jeringa prellenada de **INTRON-A® PEG REDIPEN® 50 microgramos** contiene una cantidad suficiente de peginterferón alfa-2b en polvo y la cantidad correspondiente de solvente para proporcionar 50 microgramos en 0,5 ml de peginterferón alfa-2b cuando se reconstituye de acuerdo a lo recomendado.
- Cada jeringa prellenada de **INTRON-A® PEG REDIPEN® 80 microgramos** contiene una cantidad suficiente de peginterferón alfa-2b en polvo y la cantidad correspondiente de solvente para proporcionar 80 microgramos en 0,5 ml de peginterferón alfa-2b cuando se reconstituye de acuerdo a lo recomendado.
- Cada jeringa prellenada de **INTRON-A® PEG REDIPEN® 100 microgramos** contiene una cantidad suficiente de peginterferón alfa-2b en polvo y la cantidad correspondiente de solvente para proporcionar 100 microgramos en 0,5 ml de peginterferón alfa-2b cuando se reconstituye de acuerdo a lo recomendado.
- Cada jeringa prellenada de **INTRON-A® PEG REDIPEN® 120 microgramos** contiene una cantidad suficiente de peginterferón alfa-2b en polvo y la cantidad correspondiente de solvente para proporcionar 120 microgramos en 0,5 ml de peginterferón alfa-2b cuando se reconstituye de acuerdo a lo recomendado.
- Cada jeringa prellenada de **INTRON-A® PEG REDIPEN® 150 microgramos** contiene una cantidad suficiente de peginterferón alfa-2b en polvo y la cantidad correspondiente de solvente para proporcionar 150 microgramos en 0,5 ml de peginterferón alfa-2b cuando se reconstituye de acuerdo a lo recomendado.

Excipientes:

Fosfato de Sodio Dibásico Anhidro.....	0,75 mg
Fosfato de Sodio Monobásico Dihidratado.....	0,75 mg
Sacarosa.....	40,00 mg
Polisorbato 80.....	0,05 mg

Solvente: Agua calidad inyectable.

DESCRIPCION

INTRON-A® PEG REDIPEN® se encuentra disponible en jeringas prellenadas que contienen 50, 80, 100, 120 y 150 microgramos de polvo y solvente para solución inyectable.

El peginterferón alfa-2b es una combinación de interferón alfa-2b recombinante con monometoxi polietileno glicol. Cuando se reconstituye con el solvente de acuerdo a lo recomendado, cada jeringa prellenada de INTRON-A® PEG REDIPEN® proporciona 0,5 ml de solución que contienen 50, 80, 100, 120 y 150 mcg.

El volumen liberado por cada jeringa prellenada de INTRON-A® PEG REDIPEN® es igual a 0,5 ml. Se incluye un sobrellenado de la jeringa para asegurar una adecuada entrega por parte del sistema de liberación.

ACCION TERAPEUTICA

Inmunomodulador, antiproliferativo, antiviral.

INDICACIONES

Hepatitis C crónica:

Pacientes adultos:

INTRON-A® PEG REDIPEN® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica que sean positivos al ARN del virus de la hepatitis C (ARN-VHC), incluyendo los pacientes con cirrosis compensada y/o coinfectados por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) clínicamente estable.


 SCHERING-PLOUGH S.A.
 Virginia Mazzobre
 Co-Directora Técnica
 Matrícula Profesional Nº 15.874


 Schering-Plough S.A.
 Dr. Alfredo Wilkinson
 Apoderado

PA
 AS
 9

La mejor manera de utilizar INTRON-A® PEG REDIPEN® en esta indicación es en combinación con ribavirina. Esta combinación está indicada en pacientes que no hayan sido tratados previamente, incluyendo los pacientes con coinfección por VIH clínicamente estable y en pacientes que no han respondido al tratamiento previo de terapia de combinación de interferón alfa (pegilado o no pegilado) y ribavirina o interferón alfa en monoterapia.

El interferón en monoterapia, incluido INTRON-A® PEG REDIPEN®, está indicado principalmente en caso de intolerancia o contraindicación a la ribavirina.

Pacientes pediátricos a partir de 3 años de edad:

INTRON-A® PEG REDIPEN® está indicado, en régimen de combinación con ribavirina, en el tratamiento de niños a partir de 3 años de edad y adolescentes, con hepatitis C crónica, que no hayan sido tratados previamente, sin descompensación hepática, y que sean positivos para el ARN-VHC (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

ACCION FARMACOLOGICA

El peginterferón alfa-2b es un conjugado covalente de interferón recombinante alfa-2b con monometoxi polietileno glicol (PEG). El peso molecular promedio de la porción PEG de la molécula es 12.000 daltons. El peso molecular promedio de la molécula INTRON-A® PEG es aproximadamente 31.000 daltons. La actividad específica de peginterferon alfa-2b es aproximadamente $0,7 \times 10^8$ UI/ mg de proteína.

Interferón alfa-2b es una proteína soluble en agua con un peso molecular de 19.271 daltons producida por técnicas recombinantes del ADN.

Los estudios *in vitro* e *in vivo* sugieren que la actividad biológica del interferón alfa-2b pegilado deriva de su porción interferón alfa-2b.

Interferón alfa-2b: El interferón alfa-2b recombinante se obtiene a partir de un clon de E. coli que contiene un plásmido genéticamente modificado, hibridizado con un gen de interferón alfa-2 proveniente de leucocitos humanos.

Los interferones ejercen sus actividades celulares al conjugarse con receptores específicos de membrana en la superficie celular. Los estudios realizados con otros interferones han demostrado especificidad de especie. Sin embargo, ciertas especies de monos, por ejemplo, los monos Rhesus, son susceptibles a la estimulación farmacodinámica al ser expuestos a los interferones humanos tipo 1.

Una vez que se ha unido a la membrana celular, el interferón inicia una secuencia compleja de acontecimientos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se cree que este proceso es responsable, por lo menos en parte, de las diversas respuestas celulares al interferón, incluyendo la inhibición de la replicación viral en células infectadas por virus, la supresión de la proliferación celular, y actividades inmunomoduladoras (por ejemplo, el incremento de la actividad fagocítica de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos por las células destinatarias). Cualquiera o todas estas actividades pueden contribuir a los efectos terapéuticos del interferón.

El interferón alfa-2b recombinante también inhibe la replicación viral *in vitro* e *in vivo*. Aunque el mecanismo exacto de acción antiviral del interferón alfa-2b es desconocido, parece alterar el metabolismo de la célula huésped. Esta acción inhibe la replicación viral o, en caso de que la misma ocurra, los viriones resultantes no pueden abandonar la célula.

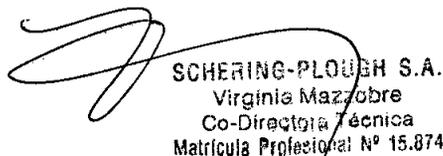
Peginterferón: La farmacodinamia del peginterferón alfa-2b fue evaluada en un ensayo clínico con dosis únicas crecientes en sujetos sanos, examinando los cambios en la temperatura oral y las concentraciones de proteínas efectoras tales como la neopterina sérica, así como el recuento de glóbulos blancos y neutrófilos. Los sujetos tratados con peginterferón alfa-2b evidenciaron elevaciones leves, vinculadas a la dosis, de la temperatura corporal y la concentración de neopterina, y reducciones en el recuento de células blancas y neutrófilos.

FARMACOCINETICA

El peginterferón alfa-2b es un derivado bien caracterizado del interferón alfa-2b modificado con polietileno glicol ("pegilado") y está compuesto principalmente por especies monopegiladas. La vida media plasmática del peginterferón alfa-2b es prolongada en comparación con la del interferón alfa-2b no pegilado. Los valores de la concentración máxima (Cmax) y el área bajo la curva (AUC) del interferón alfa-2b pegilado aumentan en forma proporcional a la dosis. Con posterioridad a la administración subcutánea, las concentraciones séricas máximas se alcanzan 15-44 horas después de la dosis y se sostienen durante 48-72 horas luego de la misma. El volumen de distribución aparente promedio es de 0,99 L/kg. Con la administración repetida se produce una acumulación de interferones inmunorreactivos. Sin embargo, sólo se detecta un modesto incremento de la actividad biológica medida por bioensayo.

La vida media de eliminación promedio (desvío estándar) del peginterferón alfa-2b es de aproximadamente 40 horas (13,3 horas), con un aclaramiento aparente de 22,0 ml/h.kg. Los mecanismos involucrados en la depuración de los interferones en el hombre aún no han sido completamente elucidados. No obstante, la

RAB
dy
A


 SCHERING-PLOUGH S.A.
 Virginia Mazzone
 Co-Directora Técnica
 Matrícula Profesional Nº 15.874


 Schering-Plough S.A.
 Dr. Alfredo Wilkinson
 Apoderado

eliminación renal da cuenta de una minoría (aproximadamente 30%) de la depuración aparente del peginterferón alfa-2b.

Factores neutralizantes de interferón: Se llevaron a cabo ensayos de factores neutralizantes de interferón en muestras de pacientes que recibieron peginterferón alfa-2b en el curso de un ensayo clínico. Los factores neutralizantes de interferón son anticuerpos que neutralizan la actividad antiviral del interferón. La incidencia clínica de factores neutralizantes en los pacientes que recibieron 0,5 microgramos/kg de peginterferón alfa-2b fue del 1,1 % y en los que recibieron 1,5 microgramos/kg fue del 2-3%.

Poblaciones especiales: Función renal: La depuración renal da cuenta del 30% de la depuración total del peginterferón alfa-2b. En un estudio con dosis únicas (1,0 microgramos/kg) en pacientes con insuficiencia renal, la C_{max}, el AUC y la vida media aumentaron en relación al grado de insuficiencia renal (ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES).

Con posterioridad a la administración de dosis múltiples de INTRON-A® PEG Inyectable (1 mcg/kg por semana administrados por vía subcutánea durante cuatro semanas) la depuración plasmática de INTRON-A® PEG disminuyó en promedio un 17% en los pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30-49 ml/min) y un 44% en los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina 10-29 ml/min), en comparación con los sujetos con función renal normal. La depuración fue similar en los pacientes con insuficiencia renal grave que no se encontraban en diálisis, que en los pacientes que estaban siendo hemodializados. La dosis de INTRON-A® PEG en monoterapia debe reducirse en los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (ver POSOLOGIA y ADMINISTRACION: Modificación de la dosis).

Función hepática: La farmacocinética del peginterferón alfa-2b no ha sido evaluada en pacientes con alteración grave de la función hepática. Por lo tanto, INTRON-A® PEG REDIPEN® Jeringa prellenada no debe utilizarse en estos pacientes.

Pacientes menores de 18 años: No se llevaron a cabo evaluaciones farmacocinéticas específicas en estos pacientes. INTRON-A® PEG REDIPEN® Jeringa prellenada está indicado para el tratamiento de la hepatitis C crónica únicamente en pacientes de 18 años o mayores.

Pacientes ancianos (≥ 65 años): No parece haber un efecto significativo de la edad sobre la farmacocinética del peginterferón alfa-2b. No obstante, al igual que en los pacientes más jóvenes se debe determinar la función renal antes de comenzar el tratamiento con INTRON-A® PEG REDIPEN®

Estudio de interacción medicamentosa con metadona: Se evaluó la farmacocinética de la administración concomitante de metadona e INTRON-A® PEG Solución Inyectable en 18 pacientes con hepatitis C crónica, que no habían sido tratados previamente con peginterferón alfa-2b, los que recibieron 1,5 mcg/kg/semana de INTRON-A® PEG por vía subcutánea. Todos los pacientes se encontraban en tratamiento de mantenimiento estable con metadona, y estaban recibiendo ≥ 40 mg/día desde antes de iniciar la terapia con INTRON-A® PEG. El AUC promedio de la metadona aumentó aproximadamente un 16% luego de 4 semanas de tratamiento con INTRON-A® PEG, en comparación con el valor basal.

POSOLOGIA Y ADMINISTRACION:

Hepatitis C crónica:

El tratamiento con INTRON-A® PEG REDIPEN® Jeringa Prellenada debe ser iniciado y supervisado únicamente por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con hepatitis C.

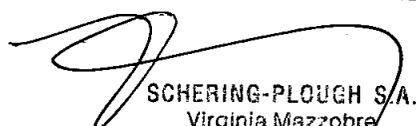
Dosis a administrar:

INTRON-A® PEG REDIPEN® deberá administrarse como una inyección subcutánea una vez a la semana. La dosis administrada en adultos depende de si se utiliza en combinación con ribavirina o en monoterapia.

Terapia combinada:

Pacientes adultos: INTRON-A®PEG REDIPEN® Jeringa prellenada 1,5 microgramos/kg/semana por vía subcutánea en combinación con ribavirina en cápsulas. La dosis de ribavirina que se utiliza en combinación con INTRON-A®PEG REDIPEN® Jeringa prellenada se basa en el peso corporal del paciente (TABLA 1). Las cápsulas de ribavirina se administran diariamente por vía oral, divididas en dos tomas con los alimentos (mañana y noche).

Peso Corporal (kg)	Peg Intron		Ribavirina Cápsulas	
	Jeringa prellenada/ Concentración (mcg/0,5 ml)	Administración 1 vez/semana (ml)	Dosis total diaria (mg)	Nº de cápsulas de ribavirina (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^a
40-50	80	0,4	800	4 ^a


 SCHERING-PLOUGH S.A.
 Virginia Mazzobre
 Co-Directora Técnica
 Matrícula Profesional Nº 15.874


 Schering-Plough S.A.
 Dr. Alfredo Wilkinson
 Apoderado

RA
dv
M

51-64	80	0,5	800	4 ^a
65-75	100	0,5	1000	5 ^b
76-80	120	0,5	1000	5 ^b
81-85	120	0,5	1200	6 ^c
86-105	150	0,5	1200	6 ^c
> 105	150	0,5	1400	7 ^d

a: 2 por la mañana, 2 por la noche

b: 2 por la mañana, 3 por la noche

c: 3 por la mañana, 3 por la noche

d: 3 por la mañana, 4 por la noche

Duración del tratamiento - Pacientes no tratados previamente:

Predictibilidad de la respuesta virológica sostenida: Es altamente improbable que los pacientes infectados con virus genotipo 1 que no alcanzaron una respuesta virológica en la semana 4 ó 12, se vuelvan respondedores con una respuesta virológica sostenida.

- **Genotipo 1:**

- En los pacientes que presentan una respuesta virológica en la semana 12, el tratamiento debe continuarse durante otro período de 9 meses (es decir, por un total de 48 semanas).
- Los pacientes con niveles detectables de ARN-VHC pero con disminución ≥ 2 log desde la visita inicial a la semana 12 de tratamiento, se deberá volver a evaluar a la semana 24 de tratamiento y, si los niveles de ARN-VHC son indetectables, deberán continuar con el curso completo de la terapia (es decir, un total de 48 semanas). Sin embargo, si los niveles de ARN-VHC son todavía detectables a la semana 24 de tratamiento, deberá considerarse la suspensión de la terapia.
- En los pacientes del subgrupo infectado con virus del genotipo 1 y baja carga viral (< 600.000 UI/ml), que se vuelven ARN-VHC negativos en la semana 4 del tratamiento y se mantienen ARN-VHC negativos en la semana 24, la terapia puede interrumpirse después de este curso de tratamiento de 24 semanas, o continuarse durante 24 semanas adicionales (es decir, una duración total del tratamiento de 48 semanas). No obstante, una duración total del tratamiento de 24 semanas se puede asociar con un mayor riesgo de recaída que una duración del tratamiento de 48 semanas.

- **Genotipos 2 ó 3:**

- Se recomienda que todos los pacientes sean tratados durante 24 semanas, con excepción de los pacientes coinfectados con VIH/VHC que deben recibir tratamiento durante 48 semanas.

- **Genotipo 4:**

- En general, los pacientes infectados con genotipo 4 se consideran más difíciles de tratar y los datos de estudios limitados (n=66) indican que los mismos son compatibles con una duración del tratamiento como la del genotipo 1.

Duración del tratamiento - Coinfección VIH/VHC: La duración recomendada del tratamiento en los pacientes coinfectados con VIH/VHC es de 48 semanas, independientemente del genotipo.

Predictibilidad de la respuesta y de la falta de respuesta en la coinfección VIH/VHC:

Una respuesta virológica temprana en la semana 12, definida por una disminución de la carga viral de 2 log o niveles indetectables de VHC-ARN, ha demostrado ser predictiva de una respuesta sostenida. El valor predictivo negativo de la respuesta sostenida en pacientes coinfectados con VIH/VHC tratados con INTRON-A® PEG/Ribavirina fue del 99% (67/68; Estudio 1). Se observó un valor predictivo positivo del 50% (52/104; Estudio 1) en los pacientes coinfectados con VIH/VHC que recibieron tratamiento combinado.

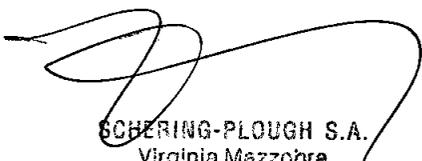
Duración del tratamiento - Retratamiento de los fracasos a los tratamientos previos (Pacientes con recaídas y no respondedores):

Predictibilidad de la respuesta virológica sostenida: Todos los pacientes que sufrieron recaídas y los que no respondieron, independientemente del genotipo, que presentaron niveles indetectables de VHC-ARN en la semana 12, deben recibir 48 semanas de tratamiento. Es altamente improbable que los pacientes que volvieron a tratarse y no alcanzaron una respuesta virológica en la semana 12, pasen a ser respondedores con una respuesta virológica sostenida.

No se ha estudiado una repetición del tratamiento de más de 48 semanas con la terapia de combinación de interferon alfa-2b pegilado y ribavirina en pacientes no respondedores con genotipo 1.

Pacientes pediátricos a partir de 3 años de edad: La dosificación en niños y adolescentes se determina para INTRON-A® PEG por la superficie corporal y para ribavirina por el peso corporal. La dosis

RAA
dr
n


 SCHERING-PLOUGH S.A.
 Virginia Mazzone
 Co-Directora Técnica
 Matrícula Profesional Nº 15.874


 Schering-Plough S.A.
 Dr. Alfredo Wilkinson
 Apoderado

recomendada por vía subcutánea de INTRON-A® PEG es de 60 mcg/m²/semana en combinación con ribavirina 15 mg/kg/día por vía oral dividida en dos dosis administradas con alimentos (mañana y noche).

Duración del tratamiento:

• **Genotipo 1:**

- La duración recomendada del tratamiento es de 1 año. Por extrapolación de los datos clínicos sobre el tratamiento de combinación con interferón estándar en pacientes pediátricos (valor de predicción negativo del 96 % para interferón alfa-2b/ribavirina), los pacientes que no muestran una respuesta virológica a las 12 semanas es poco probable que lleguen a tener una respuesta virológica sostenida. Por lo tanto, se recomienda que los niños y adolescentes que estén recibiendo la combinación de INTRON-A® PEG /ribavirina interrumpan el tratamiento si sus niveles de ARN-VHC en la semana 12 disminuyen < 2 log₁₀ en comparación con los niveles antes del tratamiento, o si presentan niveles detectables de ARN-VHC en la semana 24 de tratamiento.

• **Genotipos 2 ó 3:**

- La duración recomendada del tratamiento es de 24 semanas.

• **Genotipo 4:**

- Solamente se trataron 5 niños y adolescentes con Genotipo 4 en el ensayo clínico con INTRON-A® PEG /ribavirina. La duración recomendada del tratamiento es de 1 año. Se recomienda que los niños y adolescentes que estén recibiendo la combinación de INTRON-A® PEG /ribavirina interrumpan el tratamiento si sus niveles de ARN-VHC en la semana 12 disminuyen < 2 log₁₀ en comparación con los niveles antes del tratamiento, o si presentan niveles detectables de ARNVHC en la semana 24 de tratamiento.

Monoterapia:

La monoterapia con INTRON-A® PEG REDIPEN® Jeringa prellenada se administra por vía subcutánea, a la dosis de 0,5 ó 1,0 microgramos/kg, una vez por semana.

La concentración más baja disponible del vial o de la jeringa prellenada es de 50 mcg/0,5 ml; por lo tanto en los pacientes a los que se les prescriba 0,5 mcg/kg/semana, la dosis se debe ajustar por volumen tal y como se describe en la **Tabla 2**.

Para la dosis de 1,0 mcg/kg, se pueden hacer ajustes de volumen similares o se pueden alternar los viales de las distintas concentraciones tal y como se describe en la **Tabla 2**. No se ha estudiado INTRON-A® PEG REDIPEN® en monoterapia en pacientes coinfectados con VHC/VIH.

Tabla 2. Dosificación para monoterapia

Peso corporal (kg)	0,5 mcg/kg		1,0 mcg/kg	
	Concentración del vial/de la jeringa prellenada (mcg/0,5 ml)	Administrar una vez a la semana (ml)	Concentración del vial/de la jeringa prellenada (mcg/0,5 ml)	Administrar una vez a la semana (ml)
30-35	50*	0,15	50	0,3
36-45	50*	0,2	50	0,4
46-56	50*	0,25	50	0,5
57-72	50	0,3	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
106-120**	80	0,4	120	0,5

* Se debe utilizar el vial. El volumen mínimo administrado por la jeringa prellenada es 0,3 ml.
 ** Para pacientes de peso > 120 kg, la dosis de INTRON-A® PEG deberá calcularse en base al peso individual del paciente.

Duración del tratamiento:

En los pacientes que presenten respuesta virológica a la semana 12, se deberá continuar el tratamiento durante por lo menos otro periodo de tres meses (esto es, un total de seis meses). La decisión de ampliar la terapia a un año de tratamiento deberá basarse en factores pronósticos (por ejemplo, genotipo, edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente).

Modificación de la dosis en todos los pacientes:

Si durante el curso de tratamiento con INTRON-A® PEG REDIPEN® en monoterapia o en combinación con ribavirina se desarrollan efectos adversos o anomalías de laboratorio severos, se debe modificar la dosis de cada producto si corresponde, hasta que los mismos desaparezcan. Como la adherencia al tratamiento puede tener importancia en el resultado de la terapia, la dosis deberá ajustarse lo máximo

RA

CV




SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional Nº 15.874

Schering-Plough S.A.
Dr. Alfredo Wilkinson
Apoderado

posible a la dosis estándar recomendada. En los ensayos clínicos se han desarrollado pautas para modificar la dosis

Pautas para Ajustar la Dosis de INTRON-A® PEG REDIPEN® Terapia Combinada:

TABLA 2a			
Pautas para Ajustar la Dosis de INTRON-A® PEG REDIPEN® Terapia Combinada			
Valores de Laboratorio	Reducir solamente la dosis diaria de ribavirina (ver nota 1) si*:	Reducir solamente INTRON-A® PEG REDIPEN® (ver nota 2) si:	Interrumpir INTRON-A® PEG REDIPEN® Terapia Combinada si:
Hemoglobina	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Adultos: Hemoglobina en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca estable Niños y adolescentes: no aplicable	Disminución ≥ 2 g/dl de la hemoglobina en cualquier período de 4 semanas durante la terapia (reducción permanente de la dosis)		< 12 g/dl después de 4 semanas con la dosis reducida
Glóbulos blancos	-	< $1,5 \times 10^9/l$	< $1,0 \times 10^9/l$
Neutrófilos	-	< $0,75 \times 10^9/l$	< $0,5 \times 10^9/l$
Plaquetas	-	< $50 \times 10^9/l$ (adultos) < $70 \times 10^9/l$ (niños y adolescentes)	< $25 \times 10^9/l$ (adultos) < $50 \times 10^9/l$ (niños y adolescentes)
Bilirrubina directa	-	-	2,5 x LSN**
Bilirrubina indirecta	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (durante > 4 semanas)
Creatinina sérica	-	-	> 2 mg/dl
Aclaramiento de creatinina	-	-	Suspenda el tratamiento con ribavirina si $Cl_{Cr} < 50$ ml/min
(ALT/AST)			2 x valor basal y > 10 x LSN**

* Los pacientes en los que la dosis de ribavirina se reduce a 600 mg/día deben recibir una cápsula de 200 mg por la mañana y dos cápsulas de 200 mg por la noche

** Límite superior normal.

Nota 1: En pacientes adultos, la primera reducción de dosis de ribavirina es de 200 mg diarios (excepto en pacientes que estén recibiendo 1.400 mg, cuya reducción deberá ser de 400 mg diarios).

Si es necesario, habrá una segunda reducción de la dosis de ribavirina de 200 mg diarios adicionales. Los pacientes cuya dosis de ribavirina se reduzca a 600 mg diarios reciben una cápsula de 200 mg por la mañana y dos cápsulas de 200 mg por la tarde.

En niños y adolescentes, la primera reducción de dosis de ribavirina es hasta 12 mg/kg/día, la segunda reducción de dosis de ribavirina es hasta 8 mg/kg/día.

Nota 2: En pacientes adultos, la primera reducción de dosis de INTRON-A® PEG es hasta 1 mcg/kg/semana. Si es necesario, habrá una segunda reducción de la dosis de INTRON-A® PEG hasta 0,5 mcg/kg/semana. Para pacientes con INTRON-A® PEG en monoterapia: consultar la sección de normas para la reducción de dosis en monoterapia.

En niños y adolescentes, la primera reducción de dosis de INTRON-A® PEG es hasta 40 mcg/m²/semana, la segunda reducción de dosis de INTRON-A® PEG es hasta 20 mcg/m²/semana.

La reducción de la dosis de INTRON-A® PEG en adultos se puede lograr mediante la reducción del volumen prescrito o mediante la utilización de una concentración de dosis más baja tal y como se describe en la **Tabla 2b**. La reducción de la dosis de INTRON-A® PEG en niños y adolescentes se logra mediante la modificación de la dosis recomendada en un proceso con dos pasos a partir de la dosis inicial de 60 mcg/m²/semana, reduciendo a 40 mcg/m²/semana, después, si es necesario, a 20 mcg/m²/semana.

TABLA 2b	
Reducción en dos pasos de la dosis de INTRON-A® PEG REDIPEN® en la terapia de combinación en adultos	
Primera reducción de dosis hasta 1 mcg/Kg de INTRON-A® PEG REDIPEN®	Segunda reducción de dosis hasta 0,5 mcg/Kg de INTRON-A® PEG REDIPEN®

Peso corporal en Kg.	Concentración De INTRON-A® PEG a utilizar	Cantidad de INTRON-A® PEG a administrar (mcg)	Volumen De INTRON-A® PEG a administrar (ml)	Peso corporal en Kg.	Concentración De INTRON-A® PEG a utilizar	Cantidad de INTRON-A® PEG a administrar (mcg)	Volumen De INTRON-A® PEG a administrar (ml)
< 40	50 mcg por 0,5 ml	35	0,35	< 40	50 mcg por 0,5 ml*	20	0,2
40-50		45	0,45	40-50		25	0,25
51-64	80 mcg por 0,5 ml	56	0,35	51-64	50 mcg por 0,5 ml	30	0,3
65-75		72	0,45	65-75		35	0,35
76-85		80	0,5	76-85		45	0,45
86-105	120 mcg por 0,5 ml	96	0,4	86-105	80 mcg por 0,5 ml	50	0,5
> 105		108	0,45	> 105		64	0,4

* Se debe utilizar vial. El volumen mínimo administrado por la pluma es 0,3 ml.

Pautas para Ajustar la Dosis de INTRON-A® PEG REDIPEN® en monoterapia en adultos:

Las normas de modificación de la dosis para pacientes adultos que utilizan INTRON-A® PEG en monoterapia se describen en la **Tabla 3a**.

TABLA 3a		
Pautas para Ajustar la Dosis de INTRON-A® PEG REDIPEN® en monoterapia en adultos basadas en parámetros de laboratorio		
Valores de Laboratorio	Reducir INTRON-A® PEG REDIPEN® a la mitad de la dosis si:	Interrumpir el tratamiento con INTRON-A® PEG REDIPEN® si:
Neutrófilos	< 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,75 x 10 ⁹ /l
Plaquetas	< 50 x 10 ⁹ /l	< 25 x 10 ⁹ /l

La reducción de la dosis en pacientes adultos que utilizan 0,5 mcg/kg de INTRON-A® PEG en monoterapia debe lograrse mediante la reducción a la mitad del volumen prescrito. Utilícese el vial de 50 mcg/0,5 ml si es necesario, ya que la jeringa prellenada administra un volumen mínimo de 0,3 ml.

En pacientes adultos que utilizan 1,0 mcg/kg de INTRON-A® PEG en monoterapia, la reducción de la dosis se puede lograr mediante la reducción a la mitad del volumen prescrito o mediante la utilización de una concentración de dosis más baja tal y como se describe en la **Tabla 3b**.

Tabla 3b - Dosis reducida de INTRON-A® PEG REDIPEN® para el régimen de monoterapia de 1,0 mcg/kg en adultos				
Peso corporal (kg)	Dosis reducida deseada (mcg)	Concentración del vial/de la jeringa prellenada (mcg/0,5 ml)	Administrar una vez a la semana (ml)	Cantidad administrada (mcg)
30-35	15	50*	0,15	15
36-45	20	50*	0,20	20
46-56	25	50*	0,25	25
57-72	32	50	0,3	30
73-89	40	50	0,4	40
90-106	50	50	0,5	50
> 106	60	80	0,4	64

* Se debe utilizar el vial. El volumen mínimo administrado por la pluma es 0,3 ml.

Poblaciones especiales:

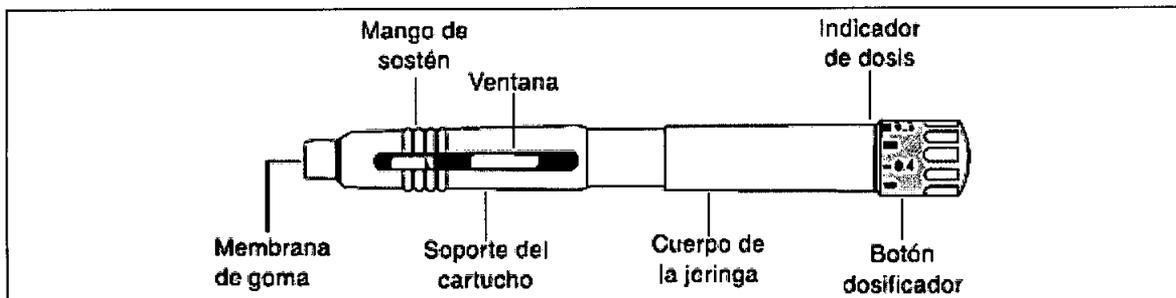
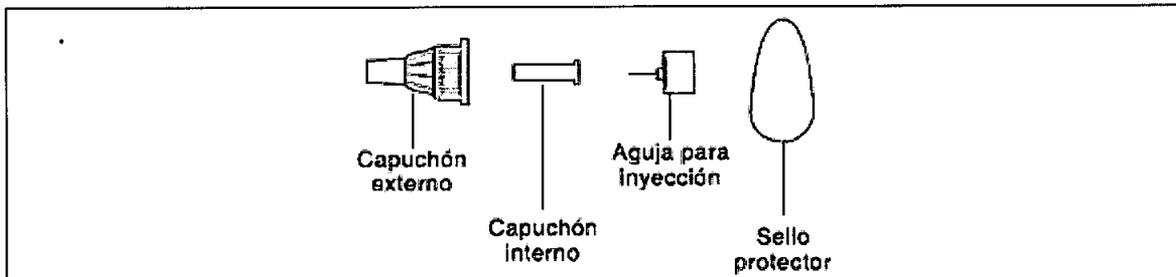
Uso en insuficiencia renal:

Monoterapia: En los pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30-50 ml/min) la dosis inicial de INTRON-A® PEG debe reducirse en un 25%. Los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina 10-29 ml/min), incluidos los que se encuentran en hemodiálisis, deben reducir la dosis inicial de INTRON-A® PEG en un 50%. No se dispone de datos sobre el uso de INTRON-A® PEG en pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 ml/minuto. Los pacientes con insuficiencia renal severa.

Antes de la administración, retirar **INTRON-A* PEG REDIPEN* Jeringa Prellenada** de la heladera para permitir que el solvente alcance la temperatura ambiente (no más de 25° C).

Tal como ocurre con todos los productos farmacológicos parenterales, examinar visualmente la solución reconstituida antes de su administración. No utilizar en caso de presentarse decoloración. Descartar todo resto no utilizado de solución. **INTRON-A* PEG REDIPEN*** no debe mezclarse con otros productos medicinales inyectables. Estabilidad de la solución reconstituida: La estabilidad de la solución reconstituida ha sido demostrada durante 24 horas entre 2°C y 8°C. En caso de no utilizarse de inmediato, **INTRON-A* PEG REDIPEN* Jeringa Prellenada** debe conservarse en la heladera (2°C - 8°C) y utilizarse dentro de las 24 horas.

CÓMO UTILIZAR LA JERINGA PRELLENADA DE INTRON-A* PEG REDIPEN*



Las siguientes instrucciones le explican cómo inyectarse Ud. mismo con la jeringa prellenada monodosis de **INTRON-A* PEG REDIPEN***. Lea las mismas cuidadosamente y sígalas paso a paso. Su médico le indicará cómo autoadministrarse la dosis. No lo haga a menos de estar seguro de conocer el procedimiento y los requisitos previos para la autoinyección.

La jeringa prellenada de **INTRON-A* PEG REDIPEN*** es para ser utilizada por una sola persona y no debe ser compartida. Utilice la aguja de inyección y las toallitas limpiadoras provistas en el envase únicamente con **INTRON-A* PEG REDIPEN***. Asegúrese que la solución contenida en la jeringa esté a temperatura ambiente en el momento de la inyección. Su médico le habrá informado sobre la dosis requerida para su tratamiento.

PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN

Es importante que Ud. mantenga la jeringa prellenada de **INTRON-A* PEG REDIPEN*** en posición vertical (ver Fig.1) durante la preparación de la solución, a menos que se le haya instruido de otro modo.

– Retire el **INTRON-A* PEG REDIPEN*** del refrigerador. Deje que el medicamento alcance la temperatura ambiente.

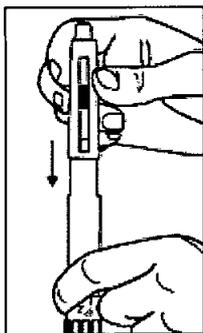


Figura 1

- Lave sus manos con agua y jabón.
- Mantenga el **INTRON-A* PEG REDIPEN*** en posición vertical sobre una superficie plana, no resbaladiza. Es preferible que lo sujete por el mango de sostén.
- Para mezclar el polvo y el líquido, presione las dos mitades entre sí firmemente, hasta oír el click de la jeringa prellenada.
- Espere durante varios segundos hasta que el polvo se haya disuelto completamente.
- Invierta suavemente la jeringa hacia un lado y el otro dos veces. No la agite.
- Manteniendo el **INTRON-A* PEG REDIPEN*** en posición vertical, verifique a través de la ventana que la solución reconstituida de **INTRON-A* PEG** sea de aspecto claro antes de su uso. Si no es clara, no la utilice y consulte a su médico o farmacéutico.
- Coloque el **INTRON-A* PEG REDIPEN*** en el soporte provisto en el envase.
- Desinfecte la membrana de goma de la jeringa prellenada con una de las toallitas limpiadoras provistas en el envase.
- Desprenda el sello protector de la aguja de inyección.

- Mientras mantiene el INTRON-A* PEG REDIPEN* en posición vertical en el soporte, coloque cuidadosamente la aguja de inyección en la jeringa prellenada, asegurándola en su sitio mediante un leve movimiento de rosca.

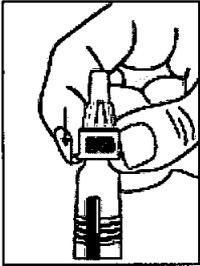


Figura 2

Mantenga la jeringa prellenada orientada hacia arriba.

- No retire aún el capuchón externo de la aguja.
- Ud. podrá observar que algo de líquido se escurre por debajo del capuchón, dado que el aire ha sido expulsado de la jeringa.
- Aguarde alrededor de 5 segundos hasta que este proceso se complete.

PREPARACIÓN DE LA DOSIS

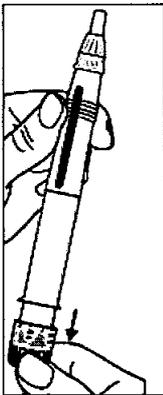


Figura 3

- Retire el INTRON-A* PEG REDIPEN* del soporte.
- Sosteniendo el INTRON-A* PEG REDIPEN*, retire el botón dosificador todo lo que le permita el mecanismo, hasta que advierta un aro negro en la jeringa.
- Nota: No pulse aún el botón dosificador. Usted recién lo podrá pulsar cuando esté listo para autoinyectarse el INTRON-A* PEG.

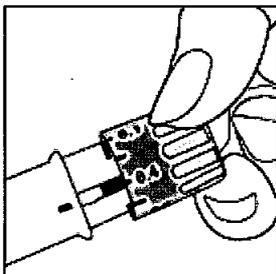


Figura 4

- Gire el botón dosificador hasta que el número correspondiente a la dosis prescrita se alinee con el indicador de dosis.

INYECCIÓN DE LA SOLUCIÓN

- Elija el sitio de inyección. Su médico le habrá indicado qué sitios pueden ser seleccionados (por ejemplo, muslo o abdomen).

Nota: Cambie el sitio de inyección con cada nueva aplicación.

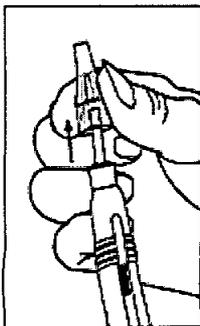


Figura 5

- Limpie la piel del sitio de inyección con la segunda toallita limpiadora.
- Retire el capuchón externo de la aguja.
- Puede hallarse algo de líquido alrededor del capuchón interno de la aguja. Este líquido no es parte de la dosis, sino que es una cantidad extra. Su presencia es normal, ya que se prevé su eliminación por la expulsión del aire a través de la aguja.
- Una vez que el sitio de inyección se ha secado, retire cuidadosamente el capuchón interno de la aguja, exponiéndola.

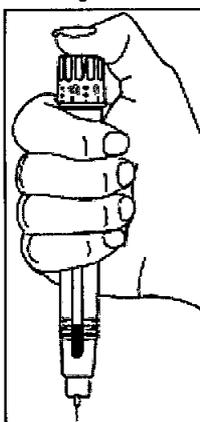


Figura 6

- Sostenga el INTRON-A* PEG REDIPEN* con sus dedos alrededor del cuerpo de la jeringa y su pulgar sobre el botón dosificador.
- Con la otra mano, pellizque un sector de piel laxa.
- Inserte la aguja en el citado pliegue, con un ángulo de 45° a 90°.
- Pulse lenta y firmemente el botón dosificador hasta alcanzar su límite de desplazamiento.
- Mantenga la presión sobre el botón dosificador durante 5 segundos más, para asegurar que haya administrado la dosis completa.
- Retire la aguja de la piel.

- Si fuera necesario, presione el sitio de inyección con un apósito durante unos pocos segundos.
- No frote ni masajee el sitio de inyección. En caso de sangrado, cubra con un apósito adhesivo.
- Descarte en forma segura la jeringa prellenada de INTRON-A* PEG REDIPEN* con su aguja en un contenedor rígido cerrado.

Incompatibilidades: INTRON-A® PEG REDIPEN® Jeringa Prellenada sólo debe reconstituirse con el solvente provisto y no debe mezclarse con otros productos medicinales (ver Preparación y Administración).

CONTRAINDICACIONES:

INTRON-A®PEG REDIPEN® está contraindicado en aquellos pacientes con:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa, a algún interferón o cualquiera de los excipientes.
- Mujeres embarazadas. El tratamiento combinado con INTRON- A* PEG REDIPEN Jeringa Prellenada no debe iniciarse hasta no disponer de un informe con resultados negativos de una prueba de embarazo obtenida inmediatamente antes de iniciar la terapia.
- Los hombres cuyas parejas femeninas se encuentran embarazadas no deben ser tratados con INTRON-A® PEG REDIPEN Jeringa Prellenada cuando el mismo se utilice en combinación con ribavirina.
- Mujeres durante el período de lactancia.
- Antecedentes de enfermedad cardíaca preexistente grave, incluyendo cardiopatía inestable o no controlada, durante los seis meses previos (ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS).
- Estados patológicos debilitantes graves.
- Pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml / minuto cuando se usa en combinación con ribavirina.
- Hepatitis autoinmune o antecedentes de enfermedad autoinmune.
- Disfunción hepática severa o cirrosis hepática descompensada.
- Enfermedad tiroidea preexistente, a menos que pueda controlarse con el tratamiento convencional.
- Epilepsia y/o compromiso de la función del sistema nervioso central.
- Pacientes coinfectados con VHC/VIH con cirrosis y una puntuación de Child-Pugh ≥ 6 .
- Pacientes pediátricos: Existencia o historia de un proceso psiquiátrico severo, en especial depresión severa, ideación suicida o intento de suicidio.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Psiquiátricas y del Sistema Nervioso Central (SNC):

Durante la terapia combinada con INTRON-A® PEG en algunos pacientes se han observado efectos graves sobre el SNC, particularmente depresión, ideas de suicidio, suicidio o intentos de suicidio. Otros efectos sobre el SNC observados incluyen comportamiento agresivo, en ocasiones dirigido hacia los demás, psicosis incluyendo alucinaciones, confusión y alteraciones del estado mental. Estos efectos adversos ocurrieron en pacientes adultos que recibieron las dosis recomendadas, así como en los tratados con dosis mayores de interferón alfa. En algunos pacientes se ha detectado embotamiento más significativo y coma, incluyendo casos de encefalopatía, principalmente en los sujetos de edad avanzada, tratados con dosis altas de interferón alfa. Aunque estos efectos por lo general son reversibles, en algunos pacientes la resolución completa se alcanzó al cabo de tres semanas. Muy raramente, se registraron convulsiones con dosis elevadas de interferón alfa.

Si un paciente desarrolla enfermedades psiquiátricas o problemas sobre el SNC, incluida depresión clínica, se recomienda que el mismo sea cuidadosamente vigilado por el médico tratante, durante el tratamiento y en el período de seguimiento de 6 meses. Si aparecen síntomas de este tipo, el médico tratante debe tener presente la potencial gravedad de estos efectos indeseables. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o si se detecta ideación suicida o comportamiento agresivo hacia los demás, se debe interrumpir la terapia con INTRON-A® PEG REDIPEN® y continuar la observación del paciente con la participación de un psiquiatra según corresponda.

Pacientes que tienen o han tenido afecciones psiquiátricas graves: Si se considera necesario el tratamiento con INTRON-A® PEG REDIPEN® Jeringa Prellenada en pacientes adultos que tienen o han tenido afecciones psiquiátricas graves, el mismo solamente debe iniciarse cuando se haya asegurado un diagnóstico y manejo terapéutico individual apropiado del desorden psiquiátrico.

El uso de INTRON-A® PEG está contraindicado en niños y adolescentes que padezcan o tengan una historia de problemas psiquiátricos graves. Entre los niños y adolescentes tratados con interferón alfa 2-b en combinación con ribavirina, se notificaron casos de ideación suicida o intentos de suicidio con mayor frecuencia que en comparación con pacientes adultos (2,4 % vs 1 %) durante el tratamiento y durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Al igual que en pacientes adultos, los niños y adolescentes experimentaron otras reacciones psiquiátricas adversas (por ejemplo depresión, labilidad emocional y somnolencia).

RA
CZ
M



SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 15.874



Schering-Plough S.A.
Dr. Alfredo Wilkinson
Apoderado

El tratamiento con interferones puede estar asociado con síntomas exacerbados de los trastornos psiquiátricos en los pacientes infectados por el VHC con desórdenes psiquiátricos y el uso de drogas de abuso. Si el tratamiento con interferones se considera necesario en pacientes con historia previa o la existencia de enfermedad psiquiátrica o con trastornos por consumo de drogas de abuso, con el fin de lograr la adhesión con éxito al tratamiento con interferones, se requiere estrategias de selección individualizada y seguimiento constante de los síntomas psiquiátricos, para el manejo adecuado de estos síntomas y el uso de drogas de abuso. Se recomienda la intervención temprana en la re aparición o el desarrollo de los síntomas neuropsiquiátrico y el consumo drogas de abuso.

Si se observan efectos neuropsiquiátricos graves, particularmente depresión, el tratamiento con INTRON-A® PEG debe interrumpirse.

Crecimiento y desarrollo (niños y adolescentes): Durante el curso del tratamiento, con una duración de hasta 48 semanas en pacientes con edades comprendidas entre 3 y 17 años, fue frecuente la pérdida de peso y la inhibición del crecimiento. Los datos a largo plazo disponibles en niños tratados con el tratamiento de combinación con interferón estándar y ribavirina también sugieren un retraso sustancial en el crecimiento (disminución > 15 en el percentil de altura comparado con el percentil basal) en el 21 % de los niños aunque hubiesen estado sin recibir tratamiento durante más de 5 años.

Evaluación del beneficio/riesgo caso a caso en niños:

Se debe valorar cuidadosamente el beneficio esperado del tratamiento frente a los resultados de seguridad observados en niños y adolescentes en los ensayos clínicos.

- Es importante considerar que el tratamiento de combinación indujo inhibición del crecimiento, cuya reversión no está clara.
- Este riesgo se debe valorar frente a las características de la enfermedad del niño, tales como aparición de progresión de la enfermedad (principalmente fibrosis), comorbilidades que pueden influir negativamente sobre la progresión de la enfermedad (tales como coinfección por VIH), así como factores pronósticos de respuesta (genotipo del VHC y carga viral).

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

Sistema cardiovascular: Tal como ocurre con el interferón alfa, los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales, que reciban tratamiento con INTRON-A® PEG, deben vigilarse estrechamente. En aquellos pacientes con anomalías cardíacas previas, se recomienda obtener ECG antes y durante la terapia. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) normalmente responden a la terapia convencional, pero pueden requerir la suspensión del tratamiento con INTRON-A® PEG.

Hipersensibilidad aguda: Raramente se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia), durante el tratamiento con interferón alfa-2b. En caso de ocurrir reacciones de este tipo durante la terapia con INTRON-A® PEG, suspender el fármaco e instituir un tratamiento médico apropiado de inmediato. Las erupciones cutáneas pasajeras no requieren una interrupción de la terapia.

Función hepática: Tal como ocurre durante el tratamiento con cualquier interferón, interrumpir la administración de INTRON-A® PEG en los pacientes que presenten prolongación de los marcadores de la coagulación, ya que podrían estar indicando una descompensación hepática.

Función renal: Vigilar cuidadosamente a los pacientes con insuficiencia renal en busca de signos y síntomas de toxicidad. INTRON-A® PEG no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal crónica o depuración de creatinina inferior a 50 ml/min (ver CONTRAINDICACIONES).

Rechazo al trasplante de hígado / riñón: No se ha estudiado la seguridad y eficacia de INTRON-A® PEG REDIPEN® Jeringa prellenada administrado solo o en combinación con ribavirina para el tratamiento de la hepatitis C en los pacientes receptores de un trasplante de hígado u otro órgano. Los datos preliminares indican que el tratamiento con interferón alfa puede asociarse con un porcentaje elevado de rechazo al trasplante renal. También se ha comunicado rechazo al trasplante hepático, pero no se ha establecido una asociación causal con el tratamiento con interferón alfa.

Fiebre: Aunque la fiebre puede estar asociada con el síndrome de tipo gripal frecuentemente comunicado durante cualquier tratamiento con interferón, se deben descartar otras causas de fiebre persistente.

Hidratación: Mantener una hidratación adecuada en los pacientes que reciben tratamiento con INTRON-A® PEG, ya que en algunos enfermos tratados con interferones alfa se ha observado hipotensión relacionada con la depleción de líquidos. El reemplazo de los fluidos puede llegar a ser necesario.

Cambios pulmonares: En raras ocasiones se han observado infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, ocasionalmente fatales, en pacientes tratados con interferón alfa. Debe obtenerse una

RA
CS
M



 SCHERING-PLOUGH S.A.
 Virginia Mazzobre
 Co-Directora Técnica
 Matrícula Profesional Nº 15.874



 Schering-Plough S.A.
 Dr. Alfredo Wilkinson
 Apoderado

radiografía de tórax en cualquier paciente que desarrolle fiebre, tos, disnea u otros síntomas respiratorios. Si la misma muestra infiltrados pulmonares o si existen evidencias de menoscabo de la función pulmonar, el paciente debe vigilarse estrechamente y, si corresponde, el tratamiento con INTRON-A® PEG debe suspenderse. La rápida interrupción de la terapia, y el tratamiento con corticosteroides parecen asociarse con la resolución de los efectos adversos pulmonares.

Enfermedad autoinmune: Durante el tratamiento con interferones alfa se ha comunicado el desarrollo de autoanticuerpos. Las manifestaciones clínicas de enfermedad autoinmune durante la terapia con interferón pueden observarse con mayor frecuencia en los pacientes predispuestos al desarrollo de trastornos autoinmunes.

Cambios oculares: En raras ocasiones, después del tratamiento con interferones alfa se han informado trastornos oculares, incluyendo hemorragias retinianas, exudados algodonosos y obstrucción de la vena o arteria de la retina (ver REACCIONES ADVERSAS). Se debe llevar a cabo un examen ocular basal en todos los pacientes. Cualquier enfermo que manifieste síntomas oculares, incluyendo pérdida de la agudeza visual o del campo visual, deberá someterse rápidamente a un examen ocular completo. Debido a que estos eventos oculares pueden ocurrir en conjunción con otros cuadros patológicos, se recomiendan exámenes visuales periódicos durante el tratamiento con INTRON-A® PEG en los pacientes que padezcan afecciones que puedan asociarse con una retinopatía, tales como diabetes mellitus o hipertensión. Se debe considerar la suspensión del tratamiento con INTRON-A® PEG en todos los pacientes que desarrollen trastornos oculares nuevos o empeoramiento de los ya existentes.

Cambios tiroideos: Infrecuentemente, los pacientes tratados con interferón alfa por una hepatitis C crónica han desarrollado anomalías tiroideas, ya sea hipotiroidismo o hipertiroidismo. Determinar los valores de TSH si, durante el curso del tratamiento, un paciente desarrolla síntomas compatibles con una posible disfunción tiroidea. En presencia de una alteración de este tipo, el tratamiento con INTRON-A® PEG REDIPEN® Jeringa Prellenada puede continuarse si resulta posible mantener los niveles de TSH dentro del rango normal con la medicación.

Trastornos dentales y periodontales: Se han comunicado trastornos dentales y periodontales en pacientes que estaban recibiendo tratamiento combinado con ribavirina y peginterferón. Adicionalmente, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento prolongado con REBETOL® en combinación con peginterferón alfa-2b. Los pacientes deben cepillarse adecuadamente los dientes dos veces por día y realizar exámenes dentales en forma periódica. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. En caso de que esto ocurra, se debe advertir a los mismos que a continuación se enjuaguen cuidadosamente la boca.

Alteraciones metabólicas: Se han observado hipertrigliceridemia y agravación de la hipertrigliceridemia, en ocasiones severa. Por lo tanto, se recomienda el control de los niveles de lípidos.

Coinfección VIH/VHC:

Toxicidad mitocondrial y acidosis láctica: Los pacientes coinfectados con VIH y que reciban Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) pueden presentar mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica. Se deberá tener precaución al añadir INTRON-A® PEG y ribavirina a la TARGA (ver prospecto de la ribavirina).

Descompensación hepática en pacientes coinfectados con VHC/VIH con cirrosis avanzada: Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada que reciban TARGA pueden presentar mayor riesgo de descompensación hepática y muerte. La adición del tratamiento con interferones alfa solo o en combinación con ribavirina puede aumentar el riesgo en este subgrupo de pacientes. Otros factores basales en pacientes coinfectados que pueden ir asociados con un mayor riesgo de descompensación hepática incluyen el tratamiento con didanosina y concentraciones séricas elevadas de bilirrubina.

Los pacientes coinfectados que reciban tanto tratamiento antirretroviral como tratamiento frente a la hepatitis deben ser controlados estrechamente, evaluando su puntuación de Child-Pugh durante el tratamiento. Los pacientes que desarrollen descompensación hepática deben suspender inmediatamente el tratamiento frente a la hepatitis y se debe reevaluar el tratamiento antirretroviral.

Alteraciones hematológicas en pacientes coinfectados con VHC/VIH: Los pacientes coinfectados con VHC/VIH que estén recibiendo tratamiento con peginterferón alfa-2b/ribavirina y TARGA pueden presentar mayor riesgo de desarrollar alteraciones hematológicas (como neutropenia, trombocitopenia y anemia) en comparación con los pacientes mono infectados con VHC. Aunque la mayoría de ellas se pueden resolver mediante la reducción de dosis, se debe realizar un estrecho seguimiento de los parámetros hematológicos en esta población de pacientes.

Los pacientes tratados con INTRON-A® PEG y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina presentan mayor riesgo de desarrollar anemia por lo tanto no se recomienda el uso concomitante de esta combinación con zidovudina.

Pacientes con niveles bajos de CD4: En pacientes coinfectados con VHC/VIH, los datos disponibles sobre eficacia y seguridad son limitados (N = 25) en pacientes con niveles de CD4 menores de 200

RA
C
9



SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional Nº 15.874



Schering-Plough S.A.
Dr. Alfredo Wilkinson
Apoderado

células/microlitros. Por lo tanto se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con niveles bajos de CD4.

Consulte el correspondiente prospecto de los medicamentos antirretrovirales que se administren conjuntamente con la terapia frente VHC para el conocimiento y manejo de las toxicidades específicas de cada producto y la posibilidad de toxicidades comunes con INTRON-A® PEG y ribavirina.

Otras: Debido a informes de exacerbación de la psoriasis y sarcoidosis preexistentes con la administración de interferón alfa, el empleo de INTRON-A® PEG en pacientes con psoriasis o sarcoidosis únicamente se recomienda si el beneficio posible justifica el riesgo potencial.

Pruebas de laboratorio: Se recomienda realizar pruebas hematológicas estándar, análisis químicos sanguíneos y un test de función tiroidea en todos los pacientes, antes de comenzar el tratamiento. Los valores basales aceptables, que pueden ser considerados como guía antes de iniciar el tratamiento con INTRON-A® PEG son:

- Plaquetas: $\geq 100.000/mm^3$
- Recuento de neutrófilos: $\geq 1.500/mm^3$
- Concentración de TSH: dentro del límite normal

Las evaluaciones de laboratorio deben repetirse en las semanas 2 y 4 del tratamiento, y luego periódicamente, según sea clínicamente apropiado. Los niveles de ARN-VHC deben medirse periódicamente durante el tratamiento.

Efectos sobre la capacidad de conducir y de utilizar maquinarias: Advertir a los pacientes que desarrollen fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento con INTRON-A® PEG, que eviten conducir vehículos u operar maquinarias.

Interacciones farmacológicas: En un ensayo farmacocinético, en el que se utilizaron dosis múltiples, no se detectaron interacciones farmacocinéticas entre peginterferón alfa-2b y ribavirina.

Los resultados de un estudio de sondeo con dosis-múltiples para evaluar sustratos de P450 en pacientes con hepatitis C crónica, que recibieron interferón alfa-2b pegilado (1,5 mcg/kg) una vez por semana durante cuatro semanas, no demostraron cambios en la actividad de CYP1A2, CYP3A4 o N-acetiltransferasa. Se observó un incremento en la actividad de CYP2C8/9 y de CYP2D6. Se recomienda precaución cuando se administre interferón alfa-2b con fármacos que se metabolizan a través de CYP2C8/9 y CYP2D6, especialmente aquellos con índices terapéuticos estrechos.

Metadona: En pacientes con hepatitis C crónica que estaban en terapia de mantenimiento estable con metadona y que no habían recibido previamente peginterferón alfa-2b, la adición de 1,5 microgramos/kg/semana de INTRON-A® PEG por vía subcutánea durante 4 semanas aumentó el AUC de R-metadona en aproximadamente un 15 % (95 % de IC para una estimación del intervalo de AUC de 103 - 128 %). Se desconoce la importancia clínica de este hecho; no obstante, se debe controlar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de un aumento del efecto sedante, así como de depresión respiratoria. Se debe considerar el riesgo de prolongación del intervalo QTc, especialmente en pacientes que estén recibiendo dosis altas de metadona.

Coinfección VIH/VHC:

Análogos de los nucleósidos: La ribavirina ha demostrado inhibir *in vitro* la fosforilación de la zidovudina y la estavudina. Se desconoce el significado clínico de estos hallazgos. Sin embargo, estos hallazgos *in vitro* incrementan la posibilidad de que el uso concomitante de ribavirina con zidovudina o con estavudina pueda dar lugar a un aumento de la viremia plasmática VIH. Por lo tanto, se recomienda vigilar estrechamente los niveles plasmáticos de VIH-ARN en los pacientes tratados con ribavirina en combinación con alguno de estos dos agentes. Si los niveles de VIH-ARN aumentan, debe revisarse el empleo concomitante de ribavirina con inhibidores de la transcriptasa reversa (ver prospecto interno de ribavirina).

El uso de análogos de nucleósidos, solos o en combinación con otros nucleósidos, ha dado lugar a acidosis láctica. Farmacológicamente, la ribavirina incrementa los metabolitos fosforilados de los nucleósidos de purina *in vitro*. Esta actividad podría potenciar el riesgo de acidosis láctica inducido por los análogos de nucleósidos purínicos (por ejemplo, didanosina o abacavir). No se recomienda la co-administración de ribavirina y didanosina. Se han comunicado casos de toxicidad mitocondrial, en particular acidosis láctica y pancreatitis, algunos de los cuales resultaron fatales (ver prospecto interno de ribavirina).

Los pacientes coinfectados con VIH que reciben Terapia Anti-Retroviral Altamente Activa (HAART) pueden presentar mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica. Se recomienda precaución cuando se incorpore INTRON-A®PEG Inyectable y ribavirina a la HAART.

Uso durante el embarazo y la lactancia:

Monoterapia: El interferón alfa-2b ha demostrado efectos abortivos en primates. Es probable que INTRON-A® PEG REDIPEN® Jeringa prellenada también provoque este efecto. Debido a que no existen datos adecuados sobre el uso de la droga en mujeres embarazadas, no se recomienda el empleo de INTRON-A® PEG durante la gestación.

RA
ds
W


 SCHERING-PLOUGH S.A.
 Virginia Mazzobre
 Co-Directora Técnica
 Matrícula Profesional Nº 15.874


 Schering-Plough S.A.
 Dr. Alfredo Wilkinson
 Apoderado

El empleo de INTRON-A® PEG en mujeres fértiles solamente se recomienda si las mismas utilizan un método anticonceptivo efectivo durante el período de tratamiento.

Se desconoce si los componentes de este fármaco se excretan en la leche humana. Por lo tanto se deberá decidir si se discontinúa el tratamiento o la lactancia, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Terapia combinada: INTRON-A® PEG en combinación con ribavirina no debe utilizarse durante el embarazo.

En todas las especies animales sometidas a estudios adecuados la ribavirina ha demostrado un significativo potencial teratogénico y/o embriocida, manifestado incluso a dosis tan bajas como una vigésima parte de la dosis recomendada en humanos. Se han observado malformaciones en cráneo, paladar, ojo, mandíbula, extremidades, esqueleto y tracto gastrointestinal. La incidencia y severidad de los efectos teratogénicos se incrementó al aumentar la dosis de ribavirina. Se redujo la supervivencia de los fetos y de las crías.

Pacientes de sexo femenino: La ribavirina no debe ser utilizada por mujeres embarazadas (ver CONTRAINDICACIONES). Se recomienda extrema precaución para evitar el embarazo en las pacientes mujeres. La terapia con ribavirina no debe iniciarse hasta que se haya obtenido un informe negativo de una prueba de embarazo, practicada inmediatamente antes de comenzar el tratamiento. Las mujeres fértiles y sus parejas deben utilizar un método anticonceptivo eficaz cada uno durante el tratamiento y en los 6 meses siguientes a su finalización; durante este tiempo se deben efectuar pruebas de embarazo convencionales mensuales. En caso de producirse la gestación durante el tratamiento o en los 6 meses siguientes a la interrupción del mismo, se debe advertir a la paciente acerca del importante riesgo teratogénico que representa la ribavirina para el feto.

Pacientes de sexo masculino y sus parejas femeninas: Se recomienda extremo cuidado para evitar el embarazo en las parejas de los pacientes varones que estén recibiendo ribavirina. La ribavirina se acumula en el interior de las células y se elimina del organismo muy lentamente. En los estudios realizados en animales, la ribavirina produjo alteraciones en el espermatozoides a dosis inferiores a la dosis clínica. Se desconoce si la ribavirina contenida en el espermatozoides ejercerá sus conocidos efectos teratogénicos en la fertilización del óvulo. En consecuencia, se debe aconsejar a los pacientes varones y a sus parejas femeninas en edad fértil que utilicen cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con ribavirina y durante los 6 meses posteriores a la finalización del mismo. Solamente se recomienda el empleo de INTRON-A® PEG en combinación con ribavirina en mujeres fértiles cuando estén utilizando un método anticonceptivo eficaz durante el período de tratamiento.

Lactancia: Se desconoce si el interferón alfa-2b pegilado en combinación con ribavirina se excreta en la leche humana. Dado el potencial para producir reacciones adversas en los lactantes, se deberá interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS:

Adultos

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentes notificadas durante ensayos clínicos en adultos con INTRON-A® PEG en combinación con ribavirina, observadas en más de la mitad de los pacientes del estudio, fueron fatiga, cefalea y reacción en el punto de inyección. Otras reacciones adversas notificadas en más del 25 % de los pacientes fueron náuseas, escalofríos, insomnio, anemia, pirexia, mialgia, astenia, dolor, alopecia, anorexia, pérdida de peso, depresión, erupción e irritabilidad.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron generalmente de gravedad leve a moderada y se controlaron sin la necesidad de modificar las dosis o suspender la terapia. La fatiga, alopecia, prurito, náuseas, anorexia, peso disminuido, irritabilidad e insomnio se producen con una tasa notablemente inferior en pacientes tratados con INTRON-A® PEG en monoterapia en comparación con los tratados con la terapia de combinación (ver **Tabla 4**).

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento se notificaron en ensayos clínicos o a través de la vigilancia postcomercialización en pacientes tratados con peginterferón alfa-2b, incluyendo INTRON-A® PEG en monoterapia o terapia con INTRON-A® PEG /ribavirina. Estas reacciones se enumeran en la **tabla 4** según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia (muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 4 - Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos o a través de la vigilancia postcomercialización en pacientes tratados con peginterferón alfa-2b, incluyendo INTRON-A® PEG en monoterapia o INTRON-A® PEG + ribavirina.

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes:

Infección viral*, faringitis*

Tabla 4 - Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos o a través de la vigilancia postcomercialización en pacientes tratados con peginterferón alfa-2b, incluyendo INTRON-A® PEG en monoterapia o INTRON-A® PEG + ribavirina.	
Frecuentes:	Infección bacteriana (incluyendo sepsis), infección fúngica, influenza, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, herpes simple, sinusitis, otitis media, rinitis
Poco frecuentes:	Infección en la zona de inyección, infección del tracto respiratorio inferior
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Anemia, neutropenia.
Frecuentes:	Anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatía.
Muy raras:	Anemia aplásica.
Frecuencia no conocida:	Aplasia eritrocitaria pura.
Trastornos del sistema inmunológico:	
Poco frecuentes:	Hipersensibilidad a fármaco
Raras:	Sarcoidosis
Frecuencia no conocida:	Reacciones de hipersensibilidad aguda como angioedema, anafilaxis y reacciones anafilácticas que incluyen shock anafiláctico, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica, lupus eritematoso sistémico
Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Hipotiroidismo, hipertiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Anorexia
Frecuentes:	Hipocalcemia, hiperuricemia, deshidratación, apetito aumentado
Poco frecuentes:	Diabetes mellitus, hipertrigliceridemia
Raras:	Cetoacidosis diabética
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes:	Depresión, ansiedad*, labilidad emocional*, concentración alterada, insomnio
Frecuentes:	Agresión, agitación, reacción de ira, alteración del humor, comportamiento anormal, nerviosismo, trastorno del sueño, libido disminuida, apatía, sueños anormales, llanto
Poco frecuentes:	Suicidio, intento de suicidio, ideación suicida, psicosis, alucinación, crisis de angustia
Raras:	Trastorno bipolar
Frecuencia no conocida:	Ideación homicida, manía
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea, mareo
Frecuentes:	Amnesia, alteración de la memoria, síncope, migraña, ataxia, confusión, neuralgia, parestesia, hipoestesia, hiperestesia, hipertonia, somnolencia, alteración de la atención, temblor, disgeusia
Poco frecuentes:	Neuropatía, neuropatía periférica
Raras:	Convulsión
Muy raras:	Hemorragia cerebrovascular, isquemia cerebrovascular, encefalopatía
Frecuencia no conocida:	Parálisis facial, mononeuropatías
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Deterioro visual, visión borrosa, fotofobia, conjuntivitis, irritación ocular, trastornos lacrimales, dolor ocular, ojo seco

RIA
 a
 a)

Tabla 4 - Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos o a través de la vigilancia postcomercialización en pacientes tratados con peginterferón alfa-2b, incluyendo INTRON-A® PEG en monoterapia o INTRON-A® PEG + ribavirina.

Poco frecuentes:	Exudados retinianos
Raras:	Pérdida de la agudeza visual o del campo visual, hemorragia retiniana, retinopatía, oclusión arterial retiniana, oclusión venosa retiniana neuritis óptica, papiledema, edema macular
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes:	Audición alterada/perdida, acúfenos, vértigo
Poco frecuentes:	Dolor de oídos
Trastornos cardiacos	
Frecuentes:	Palpitaciones, taquicardia
Poco frecuentes:	Infarto de miocardio
Raras:	Insuficiencia cardiaca congestiva, cardiomiopatía, arritmia, pericarditis
Muy raras:	Isquemia cardiaca
Frecuencia no conocida:	Derrame pericárdico
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipotensión, hipertensión, rubefacción
Raras:	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes:	Disnea*, tos*
Frecuentes:	Disfonía, epistaxis, trastorno respiratorio, congestión de las vías respiratorias, congestión sinusal, congestión nasal, rinorrea, secreción aumentada de vías aéreas superiores, dolor faringolaríngeo
Muy raras:	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Vómitos *, náuseas, dolor abdominal, diarrea, boca seca*
Frecuentes:	Dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estomatitis, ulceración de la boca, glosodinia, hemorragia gingival, estreñimiento, flatulencia, hemorroides, queilitis, distensión abdominal, gingivitis, glositis, trastorno de diente
Poco frecuentes:	Pancreatitis, dolor bucal
Raras:	Colitis isquémica
Muy raras:	Colitis ulcerosa
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Hiperbilirrubinemia, hepatomegalia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Alopecia, prurito*, piel seca*, erupción*
Frecuentes:	Psoriasis, reacción de fotosensibilidad, erupción maculopapular, dermatitis, erupción eritematosa, eczema, sudores nocturnos, hiperhidrosis, acné, furúnculo, eritema, urticaria, textura anormal del pelo, trastorno de las uñas
Raras:	Sarcoidosis cutánea
Muy raras:	Síndrome de Stevens- Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Mialgia, artralgia, dolor musculoesquelético
Frecuentes:	Artritis, dolor de espalda, espasmos musculares, dolor en una extremidad
Poco frecuentes:	Dolor óseo, debilidad muscular
Raras:	Rabdomiolisis, miositis, artritis reumatoide

RPA
 CS
 B)

Tabla 4 - Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos o a través de la vigilancia postcomercialización en pacientes tratados con peginterferón alfa-2b, incluyendo INTRON-A® PEG en monoterapia o INTRON-A® PEG + ribavirina.

Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Micciones frecuentes, poliuria, anomalía de la orina
Raras:	Fallo renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes:	Amenorrea, dolor de mama, menorragia, trastorno menstrual, trastorno ovárico, trastorno vaginal, disfunción sexual, prostatitis, disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Reacción en la zona de inyección *, inflamación de la zona de inyección, fatiga, astenia, irritabilidad, escalofrío, fiebre, enfermedad de tipo gripal, dolor
Frecuentes:	Dolor torácico, malestar torácico, dolor en la zona de inyección, malestar general, edema de cara, edema periférico, sensación anormal, sed
Raras:	Necrosis en la zona de inyección
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Peso disminuido
*Estas reacciones adversas fueron frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) en ensayos clínicos en los pacientes tratados con INTRON-A® PEG en monoterapia.	

La mayoría de los casos de neutropenia y trombocitopenia fueron leves (grados 1 ó 2 de la OMS). Hubo algunos casos de neutropenia más severa en pacientes tratados con las dosis recomendadas de INTRON-A® PEG en combinación con ribavirina (grado 3 de la OMS: 39 de 186 [21 %]; y grado 4 de la OMS: 13 de 186 [7 %]).

En un ensayo clínico, aproximadamente el 1,2 % de los pacientes tratados con INTRON-A® PEG o interferón alfa-2b en combinación con ribavirina notificaron durante el tratamiento efectos psiquiátricos con amenaza para la vida. Estos efectos incluyeron ideación suicida e intento de suicidio.

Los efectos adversos cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos. En raras ocasiones, se ha notificado el desarrollo de una miocardiopatía, que puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento con interferón alfa, en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca.

Las alteraciones oftalmológicas que se han notificado raramente con los interferones alfa incluyen retinopatías (tales como edema macular), hemorragias retinianas, oclusión venosa o arterial retiniana, exudados retinianos, pérdida de la agudeza o del campo visual, neuritis óptica y edema papilar.

Con los interferones alfa se han notificado una amplia variedad de alteraciones autoinmunes y alteraciones mediadas por el sistema inmune tales como alteraciones tiroideas, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, vasculitis, neuropatías tales como mononeuropatías y síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Pacientes coinfectados con VIH/VHC:

En los pacientes coinfectados con VHC/VIH que recibieron INTRON-A® PEG en combinación con ribavirina, las otras reacciones adversas (que no se notificaron en pacientes mono infectados) que se han notificado en los estudios con una frecuencia > 5 % fueron: candidiasis oral (14 %), lipodistrofia adquirida (13 %), disminución de linfocitos CD4 (8 %), disminución del apetito (8 %), aumento de gamma-glutamilttransferasa (9 %), dolor de espalda (5 %), aumento de amilasa sanguínea (6 %), aumento del ácido láctico sanguíneo (5 %), hepatitis citolítica (6 %), aumento de lipasa (6 %) y dolor en las extremidades (6 %).

Toxicidad mitocondrial: Se ha notificado toxicidad mitocondrial y acidosis láctica en pacientes VIH-positivos tratados con un régimen de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa asociado con ribavirina para la coinfección con VHC.

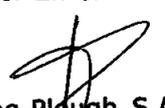
Valores de laboratorio en los pacientes coinfectados con VIH/VHC:

Aunque las toxicidades hemáticas por neutropenia, trombocitopenia y anemia ocurrieron más frecuentemente en los pacientes coinfectados con VIH/VHC, la mayoría pudieron controlarse a través de la modificación de la dosis, y raramente requirieron una discontinuación prematura del tratamiento. En el

RA



 SCHERING-PLOUGH S.A.
 Virginia Mazzobre
 Co-Directora Técnica
 Matrícula Profesional N° 15.974


 Schering-Plough S.A.
 Dr. Alfredo Wilkinson
 Apoderado

estudio más extenso (Estudio 1) se observó un descenso en el recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 500 células/mm³ en el 4% (8/194) de los pacientes y una disminución de las plaquetas por debajo de 50000/mm³ en el 48% (8/194) de los pacientes que recibieron peginterferón alfa-2b en combinación con ribavirina. Se comunicaron casos de anemia (hemoglobina < 9,4 g/dl) en el 11% (22/194) de los pacientes tratados con peginterferón alfa-2b en combinación con ribavirina.

Por favor, consultar la ficha técnica de los productos medicinales antirretrovirales que se utilizan concomitantemente con el tratamiento del VHC, a fin de conocer y manejar las toxicidades específicas de cada uno de ellos y la potencial superposición de esas toxicidades con las del **INTRON-A® PEG** en combinación con ribavirina.

Disminución de linfocitos CD4:

El tratamiento con **INTRON-A® PEG** en combinación con ribavirina se asoció con disminuciones en el recuento absoluto de células CD4+ dentro de las primeras 4 semanas sin una reducción en el porcentaje de células CD4+. La disminución en el recuento de células CD4+ fue reversible tras la reducción de dosis o la suspensión del tratamiento. El uso de **INTRON-A® PEG** en combinación con ribavirina no tuvo impacto negativo observable sobre el control de la viremia de VIH durante el tratamiento o el seguimiento. Los datos disponibles sobre eficacia y seguridad son limitados (N = 25) en pacientes coinfectados con recuentos de células CD4+ < 200/μl.

Consulte el correspondiente Resumen de las Características del Producto de los medicamentos antirretrovirales que se administren conjuntamente con la terapia frente VHC para el conocimiento y manejo de las toxicidades específicas de cada producto y la posibilidad de toxicidades comunes con **INTRON-A® PEG** en combinación con ribavirina.

Pacientes pediátricos

En un ensayo clínico con 107 niños y adolescentes (3 a 17 años de edad) tratados con la terapia de combinación de **INTRON-A® PEG** y ribavirina, se requirieron modificaciones de dosis en el 25 % de los pacientes, más frecuentemente por anemia, neutropenia y pérdida de peso. En general, el perfil de reacciones adversas en niños y adolescentes fue similar al observado en adultos, aunque específicamente en pediatría se plantea el hecho de producirse la inhibición del crecimiento. Durante el tratamiento de combinación hasta 48 semanas con **INTRON-A® PEG** y ribavirina, se observa inhibición del crecimiento, cuya reversión no está clara (ver sección 4.4). La pérdida de peso y la inhibición del crecimiento fueron muy frecuentes durante el tratamiento (al final del tratamiento, la media de la disminución basal del peso y del percentil de altura fueron de 15 percentiles y 8 percentiles respectivamente) y se inhibió la velocidad de crecimiento (< 3er percentil en el 70 % de los pacientes).

Al final de las 24 semanas del seguimiento después del tratamiento, la media de la disminución basal en los percentiles de peso y altura fueron todavía de 3 percentiles y 7 percentiles respectivamente, y el 20 % de los niños continuaron teniendo un crecimiento inhibido (velocidad de crecimiento < al 3er percentil). En base a los datos provisionales de la fase de seguimiento a largo plazo de este ensayo, el 22 % (16/74) de los niños presentaron una disminución en el percentil de altura > de 15 percentil es percentil 15, de los cuales 3 (4 %) niños presentaron una disminución > de 30 percentiles 30 a pesar de no haber recibido tratamiento durante más de 1 año. En concreto, la disminución en la media del percentil de altura tras 1 año de seguimiento a largo plazo fue más destacada en niños de edad prepuberal.

En este estudio, las reacciones adversas con mayor prevalencia en todos los pacientes fueron pirexia (80 %), dolor de cabeza, (62 %), neutropenia (33 %), fatiga (30 %), anorexia (29 %) y erupción en el área de inyección (29 %). Sólo 1 paciente interrumpió el tratamiento como consecuencia de una reacción adversa (trombocitopenia). La mayoría de las reacciones adversas notificadas en el estudio fueron de una severidad media o moderada. Las reacciones adversas graves fueron notificadas en el 7 % (8/107) de los pacientes e incluyeron dolor en el sitio de inyección (1 %), dolor en las extremidades (1 %), dolor de cabeza (1 %), neutropenia (1 %), y pirexia (4 %). Importantes reacciones adversas emergentes al tratamiento que ocurrieron en esta población de pacientes fue nerviosismo (8 %), agresión (3 %), irritabilidad (2 %), depresión/estado de ánimo deprimido (4 %) e hipotiroidismo (3 %) y 5 pacientes recibieron tratamiento con levotiroxina para el hipotiroidismo/TSH elevada.

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, fueron notificadas en el estudio en niños y adolescentes, tratados con **INTRON-A® PEG** en combinación con ribavirina. Estas reacciones se enumeran en la **Tabla 5** de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema y frecuencia (muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a < 1/10), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a < 1/100), raras ($\geq 1/10.000$ a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

RAK
CS

97


 SCHERING-PLOUGH S.A.
 Virginia Mazzone
 Co-Directora Técnica
 Matrícula Profesional Nº 15.874


 Schering-Plough S.A.
 Dr. Alfredo Wilkinson
 Apoderado

Tabla 5 - Reacciones adversas muy frecuentes, frecuentes y poco frecuentes notificadas en el estudio en niños y adolescentes, tratados con INTRON-A® PEG en combinación con ribavirina.	
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Infección por hongos, influenza, herpes oral, otitis media, faringitis estreptocócica, nasofaringitis, sinusitis
Poco frecuentes:	Neumonía, ascariasis, enterobiasis, herpes zoster, celulitis, infección del tracto urinario, gastroenteritis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Anemia, leucopenia, neutropenia
Frecuentes:	Trombocitopenia, linfadenopatía
Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Anorexia, apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Ideación suicida(\$), intento de suicidio(\$), depresión, agresión, labilidad afectiva, reacción de ira, agitación, ansiedad, alteración del humor, inquietud, nerviosismo, insomnio
Poco frecuentes:	Comportamiento anormal, estado de ánimo deprimido, trastorno emocional, miedo, pesadilla
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea, mareo
Frecuentes:	Disgeusia, síncope, alteración de la atención, somnolencia, sueño deficiente
Poco frecuentes:	Neuralgia, letargia, parestesia, hipoestesia, hiperactividad psicomotora, temblor
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Dolor ocular
Poco frecuentes:	Hemorragia conjuntival, prurito en el ojo, queratitis, visión borrosa, fotofobia
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes:	Vértigo
Trastornos cardíacos	
Frecuentes:	Palpitaciones, taquicardia
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Rubefacción
Poco frecuentes:	Hipotensión, Palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Tos, epistaxis, dolor faringolaríngeo
Poco frecuentes:	Sibilancia, molestia nasal, rinorrea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, vómitos, náuseas
Frecuentes:	Diarrea, estomatitis aftosa, queilosis, ulceración de la boca, molestias en el estómago, dolor bucal
Poco frecuentes:	Dispepsia, gingivitis
Trastornos hepato biliares	
Poco frecuentes:	Hepatomegalia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Alopecia, piel seca
Frecuentes:	Prurito, erupción, erupción eritematosa, eczema, acné, eritema
Poco frecuentes:	Reacción de fotosensibilidad, erupción maculopapular, exfoliación de la piel, trastorno

Tabla 5 - Reacciones adversas muy frecuentes, frecuentes y poco frecuentes notificadas en el estudio en niños y adolescentes, tratados con INTRON-A® PEG en combinación con ribavirina.	
	de la pigmentación, dermatitis atópica, cambio de color de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Mialgia, artralgia
Frecuentes:	Dolor musculoesquelético, dolor en una extremidad, dolor de espalda
Poco frecuentes:	Contractura muscular, sacudidas musculares
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes:	Proteinuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Mujer: Dismenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Eritema en la zona de inyección, fatiga, pirexia, escalofríos, enfermedad de tipo gripal, astenia, dolor, malestar general, irritabilidad
Frecuentes:	Reacción en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, erupción en la área de inyección, sequedad en el lugar de inyección, dolor en la zona de inyección, sensación de frío
Poco frecuentes:	Dolor torácico, malestar torácico, dolor facial
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Disminución de la tasa de crecimiento (disminución de altura y/o peso por edad)
Frecuentes:	Tirotropina elevada en sangre, tiroglobulina aumentada
Poco frecuentes:	Anticuerpos anti-tiroideos positivos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Poco frecuentes:	Contusión
(\$) efecto de clase de los productos que contienen interferón-alfa – notificados en terapia estándar con interferón en adultos y pacientes pediátricos; notificado con INTRON-A® PEG en pacientes adultos.	

La mayoría de los cambios en los valores de laboratorio en los ensayos clínicos con INTRON-A® PEG /ribavirina fueron de suaves a moderados. Una disminución en hemoglobina, leucocitos, plaquetas, neutrófilos y un incremento en la bilirrubina puede requerir una reducción en la dosis o una suspensión permanente de la terapia (ver sección 4.2). Mientras los cambios en los valores de laboratorio se observaron en algunos pacientes tratados con INTRON-A® PEG empleado en combinación con ribavirina en el ensayo clínico, los valores volvieron a los niveles basales en unas pocas semanas después del final de la terapia.

SOBREDOSIS:

Se han reportado dosis de hasta 10,5 veces la dosis prevista. La dosis diaria máxima notificada es de 1200 mcg/día en un día. En general, las reacciones adversas observadas en los casos de sobredosis con INTRON-A® PEG son consistentes con el perfil de seguridad conocido de INTRON-A® PEG; sin embargo, la gravedad de los eventos puede aumentar. Los métodos estandar para incrementar la eliminación del medicamento, por ejemplo la diálisis, no han demostrado ser útiles. No hay antídoto específico para INTRON-A® PEG disponible; por lo tanto, el tratamiento sintomático y observación estrecha del paciente se recomienda en casos de sobredosis. Se les aconseja a los médicos consultar con un Servicio de Información Toxicológica disponible.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 /2247; Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACION:

INTRON-A®PEG REDIPEN® Jeringa Prellenada 50 microgramos:

1 jeringa prellenada conteniendo 50 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b una vez reconstituido, 1 aguja estéril y apirógena y 2 toallitas limpiadoras.


SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 15.874


Schering-Plough S.A.
Dr. Alfredo Wilkinson
Apoderado

4 jeringa prellenada conteniendo 50 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b una vez reconstituido, 4 aguja estéril y apirógena y 4 toallitas limpiadoras.

6 jeringa prellenada conteniendo 50 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b una vez reconstituido, 6 aguja estéril y apirógena y 12 toallitas limpiadoras.

12 jeringa prellenada conteniendo 50 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b una vez reconstituido, 12 aguja estéril y apirógena y 24 toallitas limpiadoras.

INTRON-A®PEG REDIPEN® Jeringa Prellenada 80 microgramos:

1 jeringa prellenada conteniendo 80 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b una vez reconstituido, 1 aguja estéril y apirógena y 2 toallitas limpiadoras.

4 jeringa prellenada conteniendo 80 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b una vez reconstituido, 4 aguja estéril y apirógena y 8 toallitas limpiadoras.

6 jeringa prellenada conteniendo 80 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b una vez reconstituido, 6 aguja estéril y apirógena y 12 toallitas limpiadoras.

12 jeringa prellenada conteniendo 80 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b una vez reconstituido, 12 aguja estéril y apirógena y 24 toallitas limpiadoras.

INTRON-A®PEG REDIPEN® Jeringa Prellenada 100 microgramos:

1 jeringa prellenada conteniendo 100 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b una vez reconstituido, 1 aguja estéril y apirógena y 2 toallitas limpiadoras.

4 jeringa prellenada conteniendo 100 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b una vez reconstituido, 4 aguja estéril y apirógena y 8 toallitas limpiadoras.

6 jeringa prellenada conteniendo 100 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b una vez reconstituido, 6 aguja estéril y apirógena y 12 toallitas limpiadoras.

12 jeringa prellenada conteniendo 100 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b una vez reconstituido, 12 aguja estéril y apirógena y 24 toallitas limpiadoras.

INTRON-A®PEG REDIPEN® Jeringa Prellenada 120 microgramos:

1 jeringa prellenada conteniendo 120 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b una vez reconstituido, 1 aguja estéril y apirógena y 2 toallitas limpiadoras.

4 jeringa prellenada conteniendo 120 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b una vez reconstituido, 4 aguja estéril y apirógena y 8 toallitas limpiadoras.

6 jeringa prellenada conteniendo 120 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b una vez reconstituido, 6 aguja estéril y apirógena y 12 toallitas limpiadoras.

12 jeringa prellenada conteniendo 120 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b una vez reconstituido, 12 aguja estéril y apirógena y 24 toallitas limpiadoras.

INTRON-A®PEG REDIPEN® Jeringa Prellenada 150 microgramos:

1 jeringa prellenada conteniendo 150 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b una vez reconstituido, 1 aguja estéril y apirógena y 2 toallitas limpiadoras.

4 jeringa prellenada conteniendo 150 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b una vez reconstituido, 4 aguja estéril y apirógena y 8 toallitas limpiadoras.

6 jeringa prellenada conteniendo 150 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b una vez reconstituido, 12 aguja estéril y apirógena y 24 toallitas limpiadoras.

12 jeringa prellenada conteniendo 150 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b una vez reconstituido, 12 aguja estéril y apirógena y 24 toallitas limpiadoras.

CONSERVACIÓN:

Conservar en heladera (2°C a 8°C). Una vez reconstituido el liofilizado podrá ser utilizado dentro de las 24 horas conservando en heladera (2°C a 8°C).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 48.817.

Elaborado por Schering-Plough Ltd. Singapore Branch-Biotech Facility, 60 Tuas West Drive, Singapur 638413.

Acondicionado en Schering-Plough Labo N.V., Industriepark 30, 2220 Heist-op-den-Berg, Bélgica.

Alternativamente en Schering-Plough Ltd., Mildnhall, Bury St. Edmunds, Suffolk IP28 7AX, Reino Unido.

SCHERING-PLOUGH S.A. Av. San Martín 4550, Lomas del Mirador, Prov. de Buenos Aires.

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

Fecha de última revisión:

® Marca registrada

RA

CS




 SCHERING-PLOUGH S.A.
 Virginia Mazzobri
 Co-Directora Técnica
 Matrícula Profesional N° 15.874


 Schering-Plough S.A.
 Dr. Alfredo Wilkinson
 Apoderado