



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 0599

BUENOS AIRES, 20 ENE 2015

VISTO el Expediente N° 1-47-21001-13-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO

Que por las presentes actuaciones la firma SCHERING PLOUGH S.A. solicita la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada INTRON-A PEG CLEARCLICK/PEGINTERFERON ALFA-2B, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE, autorizada por el Certificado N° 48817.

Que los prospectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16463, Decreto 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición N° 6077/97.

Que a fs. 301 a 302 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra un informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 0599

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase los nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada INTRON-A PEG CLEARCLICK/ PEGINTERFERON ALFA-2B, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE, autorizada por el Certificado N° 48817, propiedad de la firma SCHERING PLOUGH S.A., cuyos textos constan a fojas 151 a 173, 185 a 207, 219 a 241 para prospectos y fojas 174 a 184, 208 a 218 y 242 a 252 para información para el paciente, desglosándose las fojas 151 a 173 para prospecto y 174 a 184 para información para paciente.

ARTÍCULO 2º.- Sustitúyase en el anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3790/00 los prospectos e información para el paciente autorizados por las fojas aprobadas en el artículo 1º.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese 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° 48817 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 0599

ARTÍCULO 4°.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, información para el paciente y el Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-21001-13-1

DISPOSICION N°

0599


Dr. FEDERICO KASKI
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **0599** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48817 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SCHERING PLOUGH S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: INTRON-A PEG CLEARCLICK/ PEGINTERFERON ALFA-2B.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3790/00

Tramitado por expediente N° 1-47-6359-99-0

DATO CARACTERÍSTICOS:	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS	DISPOSICIÓN N° 6711/13	Fojas 151 a 173, 185 a 207, 219 a 241, desglosándose las fojas 151 a 173
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE	DISPOSICIÓN N° 6711/13	Fojas 174 a 184, 208 a 218 y 242 a 252, desglosándose fojas 174 a 184.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SCHERING PLOUGH S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 48817 en la Ciudad de Buenos Aires, a lasdel mes de **20 ENE 2015**

 Expediente N° 1-47-21001-13-1

DISPOSICION N°

0599

Intron-A® PEG CLEARCLICK®

Peginterferón alfa-2b

Polvo liofilizado para solución inyectable

Jeringa prellenada (Para administración SUBCUTÁNEA)

059g

Fabricado en Singapur

Venta Bajo Receta Archivada

Los interferones alfa, incluido INTRON-A® PEG, pueden causar o agravar desórdenes neuropsiquiátricos fatales o amenazantes para la vida, autoinmunes, isquémicos o infecciosos. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca con exámenes clínicos y de laboratorio periódicos. Pacientes con persistencia severa o empeoramiento de estos síntomas deben discontinuar la terapia. En muchos casos, pero no en todos, estos desórdenes mejoran luego de discontinuar la terapia con interferón.

Uso con ribavirina

La ribavirina puede causar defectos de nacimiento y muerte en no natos. Se debe tener extremo cuidado para evitar el embarazo en pacientes mujeres y en parejas de pacientes hombre. La ribavirina causa anemia hemolítica. La anemia asociada con la terapia de ribavirina puede resultar en un empeoramiento de la enfermedad cardíaca (Ver el prospecto de Ribavirina).

FORMULA**Sustancia activa:**

- Cada jeringa prellenada de **INTRON-A® PEG CLEARCLICK® 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 CLEARCLICK® 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 CLEARCLICK® 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 CLEARCLICK® 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 CLEARCLICK® 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 CLEARCLICK® 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 CLEARCLICK® proporciona 0,5 ml de solución que contienen 50, 80, 100, 120 y 150 mcg.

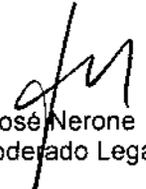
El volumen liberado por cada jeringa prellenada de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® es igual a 0,5 ml. Se incluye un sobrellenado de la jeringa para asegurar una adecuada entrega por parte del sistema de liberación.

ACCION TERAPEUTICA

Inmunomodulador, antiproliferativo, antiviral.

INDICACIONES


Cecilia Zelada
Co-Directora Técnica


José Nerone
Apoderado Legal

0599

152

Hepatitis C crónica (HCC):***Pacientes adultos:***

INTRON-A® PEG CLEARCLICK®, como parte del régimen combinado, está indicado para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes con enfermedad hepática compensada.

- INTRON-A® PEG CLEARCLICK® en combinación con ribavirina y un inhibidor de la proteasa NS3/A4 del virus de la Hepatitis C aprobado está indicado en pacientes adultos (18 años o mayores) con infección de VHC del genotipo I. (para más información ver el prospecto del inhibidor específico de la proteasa del VHC NS3/A4).
- INTRON-A® PEG CLEARCLICK® en combinación con ribavirina está indicado en pacientes con distintos genotipos al I, pacientes pediátricos (3-17 años de edad) o en pacientes con infección del genotipo I donde el uso de inhibidores selectivos de la proteasa NS3/A4 no se justifica en función de tolerabilidad, contraindicaciones u otro factor clínico.

INTRON-A® PEG CLEARCLICK® como monoterapia debe ser utilizado únicamente en el tratamiento de HCC en pacientes con enfermedad hepática compensada si hay contraindicaciones para el uso de ribavirina y está indicado el uso solamente en pacientes previamente no tratados. La terapia combinada provee respuestas sustancialmente mejores que la monoterapia.

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 peginterferón 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 por fermentación bacteriana a partir de un clon de E. coli que contiene un plásmido genéticamente modificado, hibridado con un gen de interferón alfa-2 proveniente de leucocitos humanos.

El interferón alfa 2b pegilado recombinante humano es un inductor de la respuesta antiviral inmune.

Los efectos farmacodinámicos del peginterferón alfa 2b incluyen inhibición de la replicación viral en células infectadas por el virus, la supresión de la progresión del ciclo de células/proliferación de células, inducción de la apoptosis, actividades anti-angiogénicas, y numerosas actividades inmunomoduladoras, tales como fortalecimiento de la actividad fagocítica de los macrófagos, activación de las células NK, estimulación de linfocitos T citotóxicos, y regulación de linfocitos T-helper.

INTRON-A® PEG incrementa las concentraciones de proteínas efectoras tales como neopterin sérica y la 2'5'oligoadenilato sintetasa, aumenta la temperatura corporal, y causa una disminución reversible del recuento de leucocitos y plaquetas. La correlación entre la farmacodinamia y farmacología *in vitro* e *in vivo* y los efectos clínicos es desconocida.

FARMACOCINETICA

Siguiendo una dosis única subcutánea de INTRON-A® PEG, la vida media de absorción promedio ($t_{1/2}$ Ka) fue de 4,6 horas. Las concentraciones séricas máximas se alcanzan 15-44 horas después de la dosis y se sostienen durante 48-72 horas luego de la misma. Las C_{max} y el AUC aumentaron de manera relacionada con la dosis.

Luego de dosis múltiples hay un aumento en la biodisponibilidad del INTRON-A® PEG. Las concentraciones promedio en la semana 48 de tratamiento (320 pg/mL; rango 0,2960) son aproximadamente 3 veces mayores que las concentraciones promedio de la semana 4 (94 pg/mL; rango 0, 416).

La vida media de eliminación promedio (desvío estándar) del peginterferón alfa-2b es de aproximadamente 40 horas (rango 22-60 horas), en pacientes con infección de VHC. El aclaramiento aparente es de aproximadamente 22,0 ml/h.kg. La eliminación renal da cuenta del 30% del aclaramiento del peginterferón alfa-2b.

La pegilación del interferón alfa 2b produce un producto (INTRON-A® PEG) cuyo aclaramiento es menor que el del interferón alfa 2b no pegilado. Cuando se compara con INTRON-A®, INTRON-A® PEG (1 mcg/Kg) tiene un aclaramiento aparente promedio 7 veces menor y una vida media 5 veces mayor, permitiendo reducir la frecuencia de la dosis. A dosis terapéuticamente efectivas, INTRON-A® PEG tiene aproximadamente 10 veces mayor C_{max} y 50 veces mayor AUC que el interferón alfa 2b.



Cecilia Zelada
Co-Directora Técnica



José Nerone
Apoderado Legal

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 Cmax, 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).

Género

Durante las 48 semanas de tratamiento con INTRON-A® PEG, no se observaron diferencias en el perfil farmacocinético entre hombres y mujeres con infección de hepatitis C crónica.

Pacientes menores de 18 años:

Se evaluó la farmacocinética de INTRON-A® PEG y ribavirina en pacientes pediátricos con hepatitis C crónica den entre 3 y 17 años de edad. En pacientes pediátricos recibiendo 60 mcg/m2/semana subcutáneamente, la exposición puede ser aproximadamente un 50% mayor que la observada en pacientes adultos recibiendo 1,5 mcg/Kg/semana. La farmacocinética de la ribavirina en este estudio fue similar a la reportada en un estudio previo de ribavirina combinada con INTRON-A® en sujetos pediátricos y adultos.

Pacientes ancianos (≥ 65 años):

No parece haber un efecto significativo de la edad sobre la farmacocinética del peginterferón alfa-2b. ®

Efecto de la comida sobre la absorción de ribavirina

Tanto el AUC como la Cmax aumentaron un 70% cuando la ribavirina fue administrada con un alimento rico en grasa (841 Kcal, 53,8 g grasa, 31,6 g proteína, y 57,4 g carbohidrato) en un estudio farmacocinético de dosis única. (Ver "Dosis y administración")

Interacción con drogas

Drogas metabolizadas por el Citocromo P-450

Se estudió la farmacocinética de drogas representativas metabolizadas por: CYP1A2 (caféina), CYP2C8/9 (tolbutamida), CYP2D6 (dextrometorfano), CYP3A4 (midazolam), N-acetiltransferasa (dapsona) en 22 sujetos con hepatitis C crónica que recibieron INTRON-A® PEG (1,5 mcg/Kg/semana) por 4 semanas. INTRON-A® PEG aumentó un 28% (promedio) la actividad del CYP2C8/9. También aumentó un 66% (promedio) la actividad del CYO2D6; sin embargo, el efecto fue variable, ya que 13 sujetos tuvieron un aumento, 5 una disminución y 4 sujetos no tuvieron cambios significativos (Ver "Interacciones")

No se observaron efectos significativos sobre la farmacocinética de las drogas metabolizadas por el CYP1A2, CYP3A4 o N-acetiltransferasa. No se evaluó el efecto del INTRON-A® PEG sobre la actividad del CYP2C19.

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.

Uso con ribavirina

Zidovudina, lamivudina y estavudina

La ribavirina ha demostrado inhibir la fosforilación de la zidovudina, lamivudina y estavudina in vitro. Sin embargo, en un estudio con otro interferón pegilado combinado con ribavirina, no se observó interacción farmacocinética o

Cecilia Zelada
Co-Directora Técnica

José Verone
Apoderado Legal

farmacodinámica cuando se co-administró lamivudina (n=18), estavudina (n=10) o zidovudina (n=6) como parte de un régimen multidroga para sujetos co-infectados con VIH/VHC.

Didanosina

La exposición a la didanosina o a su metabolito activo (dideoxiadenosina 5'trifosfato) se ve aumentada cuando se co-administra didanosina con ribavirina, lo que puede causar o empeorar la toxicidad clínica (Ver "Interacciones").

POSOLOGIA Y ADMINISTRACION:

Hepatitis C crónica:

El tratamiento con INTRON-A® PEG CLEARCLICK® 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 CLEARCLICK® 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 CLEARCLICK® Jeringa prellenada 1,5 microgramos/kg/. La dosis de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® Jeringa prellenada se basa en el peso corporal del paciente (TABLA 1).

La dosis recomendada de ribavirina en combinación con INTRON-A® PEG CLEARCLICK® es de 800 a 1400 mg, orales, según el peso del paciente, y deben tomarse con los alimentos. La ribavirina no debe tomarse en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 50 mL/min.

Lea el prospecto del inhibidor específico de la proteasa de VHC NS3/A4 para información referente al régimen de dosis y administración de ese medicamento en combinación con INTRON-A® PEG CLEARCLICK® y ribavirina

Peso Corporal (kg)	Intron-A PEG		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
51-60		0,5	800	4 ^a
61-65	120	0,4	800	4 ^a
66-75	120	0,4	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	*	*	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

*: Para pacientes de más de 105 Kg, la dosis de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® de 1,5 mcg/Kg/semana debe ser calculada en base al peso individual del paciente. Pueden ser necesarios 2 viales para proveer la dosis.

Duración del tratamiento – tratamiento con INTRON-A® PEG CLEARCLICK® y ribavirina - Pacientes no tratados previamente:

- o La duración del tratamiento para los pacientes con el genotipo 1 es de 48 semanas. Se debe considerar la discontinuación de la terapia en pacientes que no logran una disminución ≥ 2 log de ARN-VHC a las 12 semanas, o si el ARN-VH se mantiene detectable luego de 24 semanas de tratamiento. Los pacientes con genotipo 2 y 3 deben ser tratados por 24 semanas.

Cecilia Zelada
Co-Directora Técnica

José Nerone
Apoderado Legal

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

Para pacientes infectados con el genotipo 1, INTRON-A® PEG CLEARCLICK® y ribavirina sin inhibidor de la proteasa de VHC NS3/A4 debe utilizarse únicamente si existen contraindicaciones, intolerancia significativa u otro factor clínico que no justifique el uso del inhibidor de VHC NS3/A4. La duración del tratamiento para pacientes que fallaron previamente al tratamiento es de 48 semanas, cualquiera sea el genotipo. Los pacientes re-tratados que fallan en lograr un RNA-VHC indetectable a la semana 12 de tratamiento, o aquellos que el RNA-VHC permanece detectable a la semana 24 de tratamiento, es altamente probable que no logren SVR y se debe considerar la discontinuación del tratamiento.

Pacientes pediátricos a partir de 3 a 17 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 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) (Ver tabla 2). Los pacientes que cumplan 18 años durante el tratamiento deben mantenerse en el régimen pediátrico. La duración del tratamiento para pacientes con el genotipo 1 es de 48 semanas. Pacientes con el genotipo 2 y 3 deben ser tratados por 24 semanas.

Peso corporal (Kg)	Dosis diaria de Ribavirina	Nro. de cápsulas de ribavirina
<47	15 mg/Kg/día	usar solución oral
47-59	800 mg/Kg/día	2 x 200 mg por la mañana 2 x 200 mg por la noche
60-73	1000 mg/Kg/día	2 x 200 mg por la mañana 3 x 200 mg por la noche
>73	1200 mg/Kg/día	3 x 200 mg por la mañana 3 x 200 mg por la noche

Monoterapia:

La dosis recomendada de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® es de 1 mcg/Kg/semana vía subcutánea, durante 1 año, administrada el mismo día de la semana. Se debe considerar la discontinuación de la terapia en pacientes que no logran una reducción > 2log a la semana 12 de tratamiento, o aquellos que el nivel de ARN-VHC se mantiene detectable a la semana 24 del tratamiento. El volumen de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® a ser inyectado depende del peso del paciente (ver Tabla 3).

Peso corporal (kg)	Concentración del vial/de la jeringa prellenada	Cantidad a administrar (mcg)	Volumen a administrar (mL)
≤ 45	50 mcg/0,5 mL	40	0,4
46-56	50 mcg/0,5 mL	50	0,5
57-72	80 mcg/0,5 mL	64	0,4
73-88	80 mcg/0,5 mL	80	0,5
89-106	120 mcg/0,5 mL	96	0,4
107-136	120 mcg/0,5 mL	120	0,4
137-160	150 mcg/0,5 mL	150	0,5

Cecilia Zelada
Co-Directora Técnica

José Nerone
Apoderado Legal



0599

Reducción de dosis

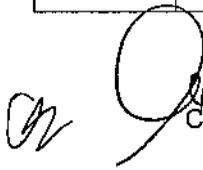
Si durante el curso de tratamiento con INTRON-A® PEG CLEARCLICK ® en monoterapia o en combinación con ribavirina se desarrollan efectos adversos o anormalidades de laboratorio severos, se debe modificar o discontinuar la dosis de cada producto si corresponde, hasta que los mismos desaparezcan. Si los eventos persisten o se desarrollan a pesar del ajuste de dosis, discontinuar el tratamiento. Ver las tablas 4 y 5 para una guía sobre la modificación de dosis y discontinuación del tratamiento. La reducción de dosis de INTRON-A® PEG CLEARCLICK ® en pacientes bajo tratamiento combinado se logra en 2 etapas desde la dosis inicial de 1,5 mcg/Kg/semana, luego 1,0 mcg/Kg/semana, hasta terminar en 0,5 mcg/Kg/semana, si fuera necesario. La reducción de dosis de INTRON-A® PEG CLEARCLICK ® en pacientes bajo tratamiento en monoterapia se logra desde la dosis inicial de 1,0 mcg/Kg/semana a 0,5 mcg/Kg/semana. La reducción de dosis de INTRON-A® PEG CLEARCLICK ® en pacientes adultos se debe lograr utilizando una concentración menor o administrando un menor volumen, tal como se muestra en las Tablas 6 o 7.

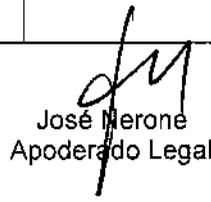
En el estudio 2 de terapia combinada en adultos, la reducción de dosis ocurrió en el 42% de los sujetos que recibieron INTRON-A® PEG CLEARCLICK ® 1,5 mcg/Kg/semana más 800 mg diarios de ribavirina, incluyendo 57% de esos sujetos pesando 60 Kg o menos. En el estudio 4, 16% de los sujetos tuvo una reducción de dosis de INTRON-A® PEG CLEARCLICK ® a 1,0 mcg/Kg/semana en combinación con ribavirina, con un 4% que requirió una reducción adicional de INTRON-A® PEG CLEARCLICK ® a 0,5 mcg/Kg/semana debido a los eventos adversos. (Ver "Reacciones adversas").

La reducción de dosis en pacientes pediátricos se logró al modificar la dosis recomendada en un proceso de 2 etapas desde la dosis inicial de 60 mcg/m²/semana, a 40 mcg/m²/semana, y luego a 20 mcg/m²/semana, si fue necesario. (Ver Tablas 4 y 5). En un ensayo de terapia combinada en pacientes pediátricos, se realizó la reducción de dosis en 25% de los sujetos que recibían INTRON-A® PEG CLEARCLICK ® 60 mcg/m²/semana más ribavirina 15 mg/Kg/día.

Tabla 4: Pautas para modificar o discontinuar INTRON-A® PEG CLEARCLICK ®

Severidad de la depresión	Manejo inicial (semanas 4-8)		Estado depresivo		
	Modificación de dosis	Visita programada	Se mantiene estable	Mejora	Empeora
Leve	Sin cambios	Evaluar semanalmente por visita o por teléfono	Continuar con esquema semanal	reanudar la visita normal	Ver depresión moderada/severa
Moderada	Adultos: Ajustar dosis Pediátricos: Bajar la dosis a 40 mcg/m ² /semana, luego a 20 mcg/m ² /semana si fuera necesario	Evaluar semanalmente (con visita por lo menos cada 2 semanas)	Considerar consulta psiquiátrica. Continuar con la reducción de dosis	Si los síntomas mejoran y se mantiene estable por 4 semanas, volver a la visita normal. Continuar reduciendo la dosis o volver a la dosis normal	Ver depresión severa
Severa	Discontinuar INTRON-A® PEG CLEARCLICK/ribavirina ® permanentemente	Consulta psiquiátrica inmediata	Terapia psiquiátrica según sea necesario		


Cecilia Zelada
Co-Directora Técnica


José Merone
Apoderado Legal

0599

Tabla 5: Pautas para Ajustar la Dosis de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® Terapia Combinada Basada en datos de laboratorio en pacientes adultos y pediátricos

TABLA 5 Pautas para Ajustar la Dosis de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® Terapia Combinada			
Valores de Laboratorio	Reducir solamente la dosis diaria de ribavirina (ver nota 1) si*:	Reducir solamente INTRON-A® PEG CLEARCLICK® (ver nota 2) si:	Interrumpir INTRON-A® PEG CLEARCLICK® Terapia Combinada si:
Hemoglobina en pacientes sin antecedentes de enfermedad cardíaca	8,5 a < 10 g/dl	–	< 8,5 g/dl
Glóbulos blancos	–	1,0 a < 1,5 x 10 ⁹ /l	< 1,0 x 10 ⁹ /l
Neutrófilos	–	0,5 a < 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Plaquetas	–	25 a < 50 x 10 ⁹ /l (adultos) 50 a < 70 x 10 ⁹ /l (niños y adolescentes)	< 25 x 10 ⁹ /l (adultos) < 50 x 10 ⁹ /l (niños y adolescentes)
Creatinina sérica	–	–	> 2 mg/dl (niños y adolescentes)
Reducir la dosis de INTRON-A® PEG CLEARCLICK a la mitad y la de ribavirina a 200 mg/día si:			
Hemoglobina en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca*‡	Disminución ≥ 2 g/dl de la hemoglobina en cualquier período de 4 semanas durante la terapia.		< 8,5 g/dl o < 12 g/dl después de 4 semanas con la dosis reducida

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: reducir la dosis a 0,5 mcg/Kg/semana.

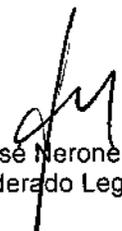
En niños y adolescentes, la primera reducción de dosis de INTRON-A® PEG es hasta 40 mcg/m²/semana, la segunda reducción de dosis de INTRON-A® PEG es hasta 20 mcg/m²/semana.

*Los pacientes pediátricos con enfermedad cardíaca preexistente que experimenten una disminución de la hemoglobina mayor o igual a 2g/dl durante las primeras 4 semanas de tratamiento deben tener una evaluación y examen hematológico semanal.

‡Estas pautas son para pacientes con enfermedad cardíaca estable. Los pacientes con antecedentes significativos o enfermedad cardíaca inestable deben ser tratados con terapia combinada de INTRON-A® PEG y ribavirina. (Ver "Precauciones y advertencias")



Cecilia Zelada
Co-Directora Técnica



José Nerone
Apoderado Legal

Tabla 6: reducción de dosis de INTRON-A® PEG (0,5 mcg/Kg/semana) para (1 mcg/Kg) en monoterapia en adultos

Peso corporal (Kg)	Concentración de INTRON-A PEG Usada	Cantidad (mcg) de INTRON-A® PEG administrada	Volumen (mL) de INTRON-A® PEG a administrar
≤ 45	50 mcg/0,5 mL	20	0,2
46-56	50 mcg/0,5 mL	25	0,25
57-72	50 mcg/0,5 mL	30	0,3
73-88	50 mcg/0,5 mL	40	0,4
89-106	50 mcg/0,5 mL	50	0,5
107-136	80 mcg/0,5 mL	64	0,4
≥137	80 mcg/0,5 mL	80	0,5

TABLA 7
Reducción en dos pasos de la dosis de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® en la terapia de combinación en adultos

Primera reducción de dosis hasta 1 mcg/Kg de INTRON-A® PEG CLEARCLICK®				Segunda reducción de dosis hasta 0,5 mcg/Kg de INTRON-A® PEG CLEARCLICK®			
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
51-60		50	0,50	51-60		30	0,3
61-75	80 mcg por 0,5 ml	64	0,4	61-75	50 mcg por 0,5 ml	35	0,35
76-85		80	0,5	76-85		45	0,45
86-104	120 mcg por 0,5 ml	96	0,4	86-104	50 mcg por 0,5 ml	50	0,5
105-125		108	0,45	105-125		64	0,4
>125	150 mcg por 0,5 ml	135	0,45	> 102	80 mcg por 0,5 ml	72	0,45

* Se debe utilizar 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%. Si la función renal disminuye durante el tratamiento, la administración de INTRON-A® PEG debe discontinuarse.

Terapia combinada: Los pacientes con depuración de creatinina < 50 ml/min no deben ser tratados con INTRON-A® PEG en combinación con ribavirina (ver CONTRAINDICACIONES). Cuando INTRON-A® PEG Inyectable se administra en combinación con REBETOL®, los pacientes con deterioro de la función renal y/o aquellos mayores de 50 años deben ser más cuidadosamente controlados en lo que respecta al desarrollo de anemia.

Cecilia Zelada
Co-Directora Técnica

Jose Merone
Apoderado Legal

Preparación y Administración: INTRON-A® PEG CLEARCLICK® Jeringa Prellenada contiene el peginterferón alfa-2b en polvo, en concentraciones de 50, 80, 100, 120 y 150 microgramos, y el solvente (agua calidad inyectable), disponibles para un solo uso. El polvo y el solvente están contenidos en un cartucho que contiene dos cámaras. Cuando el cartucho es activado, el polvo se reconstituye con el solvente, para la administración de hasta 0,5 ml de la solución reconstituida. Durante la preparación de la solución se pierde un pequeño volumen cuando se mide e inyecta la dosis. Por lo tanto, cada unidad contiene una cantidad en exceso de solvente y de polvo de peginterferón alfa-2b para asegurar la entrega de la dosis indicada en la etiqueta en 0,5 ml de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® Jeringa Prellenada. La solución reconstituida de cada una de las presentaciones mencionadas posee una concentración de 80, 120, y 150 microgramos / 0,5 ml. La concentración que figura en la etiqueta estará contenida en 0,5 ml de solución reconstituida.

INTRON-A® PEG CLEARCLICK® Jeringa Prellenada puede ser administrado por vía subcutánea una vez que se reconstituyó el polvo de acuerdo a las instrucciones, se colocó la aguja en la jeringa y se ajustó la jeringa prellenada para liberar la dosis indicada. Un conjunto completo e ilustrado de instrucciones se proporciona al final de este inserto. Ver aparte **INSTRUCCIONES PARA EL USO DE INTRON-A® PEG CLEARCLICK® Jeringa Prellenada.**

Antes de la administración, retirar INTRON-A® PEG CLEARCLICK® 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 CLEARCLICK® 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 CLEARCLICK® Jeringa Prellenada debe conservarse en la heladera (2°C - 8°C) y utilizarse dentro de las 24 horas.

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

- Hipersensibilidad conocida a la sustancia activa, a algún interferón o cualquiera de los excipientes, tales como urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxis, Síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidermal tóxica.
- Hepatitis autoinmune
- Disfunción hepática severa (puntuación de Child-Pugh ≥ 6 [Clase B y C]) en pacientes con HCC cirróticos previo o durante el tratamiento.

La terapia combinada INTRON-A® PEG CLEARCLICK®/ribavirina adicionalmente está contraindicado en:

- Mujeres embarazadas. El tratamiento con ribavirina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La ribavirina está contraindicada en mujeres que están o pudieran estar embarazadas. Si se utiliza la ribavirina durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, la paciente debe ser informada sobre el riesgo potencial sobre el feto (Ver: "Uso en poblaciones especiales")
- Los hombres cuyas parejas femeninas se encuentran embarazadas.
- Pacientes con hemoglobinopatías (por ejemplo: Talasemia mayor, anemia de células falciformes).
- Pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml / minuto

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Los pacientes deben ser monitoreados por las siguientes condiciones, algunas de las cuales pueden amenazar con la vida. Los pacientes con síntomas o signos severos persistentes deben discontinuar el tratamiento.

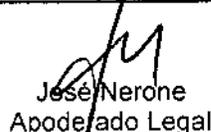
Uso con ribavirina

Embarazo

La ribavirina puede causar defectos de nacimiento y muerte en no natos. La terapia con ribavirina no debe ser iniciada hasta no tener un reporte negativo de un estudio de embarazo inmediatamente anterior al inicio de la terapia. Los pacientes deben utilizar al menos 2 métodos anticonceptivos durante el tratamiento y realizar exámenes de embarazo mensuales durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores a terminar el tratamiento. (Ver recuadro de advertencia; "Contraindicaciones", "Información para el paciente" y el prospecto de ribavirina")



Cecilia Zelada
Co-Directora Técnica



José Nerone
Apodado Legal

Anemia

La ribavirina causó anemia hemolítica en 10% de los sujetos tratados con INTRON-A® PEG y ribavirina dentro de las semanas 1 y 4 de inicio del tratamiento. De forma previa al tratamiento y a las semanas 2 y 4, o más frecuentemente si se indica clínicamente, se deben realizar exámenes completos de sangre. La anemia asociada con el tratamiento con ribavirina puede resultar en un empeoramiento de la enfermedad cardíaca. Puede ser necesaria la disminución de la dosis o la suspensión del tratamiento. (Ver: "Dosis y administración")

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, recaída en adicción a las drogas/sobredosis. Otros efectos sobre el SNC observados incluyen comportamiento agresivo, en ocasiones dirigido hacia los demás, psicosis incluyendo alucinaciones, desorden bipolar y manía. Estos efectos adversos ocurrieron en pacientes adultos que recibieron las dosis recomendadas, así como en los tratados con dosis mayores de interferón alfa.

INTRON-A® PEG CLEARCLICK ® debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de desórdenes psiquiátricos.

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 aparición o el desarrollo de los síntomas neuropsiquiátrico y el consumo drogas de abuso.

Se debe aconsejar a los pacientes reportar inmediatamente al médico sobre cualquier síntoma de depresión o ideación suicida. El médico debe monitorear a todos los pacientes por evidencias de depresión u otro síntoma psiquiátrico. Si el paciente desarrolla síntomas psiquiátricos, incluyendo depresión clínica, se recomienda monitorear cuidadosamente al paciente durante el tratamiento y los siguientes 6 meses a la discontinuación. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o se identifica ideación suicida o comportamiento agresivo hacia otros, se recomienda discontinuar el tratamiento con INTRON-A® PEG CLEARCLICK ®, y el seguimiento del paciente por un psiquiatra, si es apropiado. En casos graves, INTRON-A® PEG CLEARCLICK ® debe ser discontinuado inmediatamente junto con la intervención del psiquiatra. (Ver "Dosis y administración"). En algunos pacientes, usualmente mayores, tratados con dosis altas de interferón alfa 2b, se han observado casos de encefalopatía.

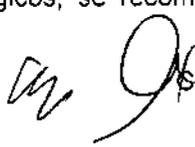
Sistema cardiovascular: Se han reportado en pacientes en tratamiento con INTRON-A® PEG CLEARCLICK ® eventos cardiovasculares, incluyendo hipotensión, arritmia, taquicardia, cardiomiopatía, angina pectoris e infarto de miocardio. INTRON-A® PEG CLEARCLICK ® debe ser usado cuidadosamente en pacientes con enfermedad cardíaca. Pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y arritmia que requieran terapia con INTRON-A® PEG CLEARCLICK ® deben ser monitoreados cuidadosamente (Ver "Precauciones y Advertencias, pruebas de laboratorio"). Pacientes con un historial significativo o enfermedad cardíaca inestable no deben ser tratados con la terapia combinada INTRON-A® PEG CLEARCLICK ®/ribavirina.

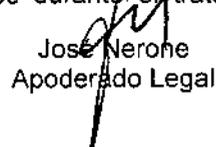
Desórdenes endócrinos

INTRON-A® PEG CLEARCLICK ® causa o agrava el hipo e hipertiroidismo. En pacientes tratados con INTRON-A® PEG CLEARCLICK ® se observó hiperglicemia. En pacientes tratados con interferones alfa, incluido INTRON-A® PEG CLEARCLICK ®, se observó diabetes mellitus, incluyendo casos de inicio de Diabetes tipo I. Los pacientes con estos síntomas que no puedan ser tratados efectivamente con medicación no deben comenzar el tratamiento con INTRON-A® PEG CLEARCLICK ®. Los pacientes que desarrollan estas condiciones durante el tratamiento y no pueden ser controlados con medicación no deben continuar con el tratamiento con INTRON-A® PEG CLEARCLICK ®.

Desórdenes oftalmológicos:

El tratamiento con peginterferón alfa u otro interferón alfa puede inducir o agravar la disminución o pérdida de la visión, retinopatías incluyendo edema macular, trombosis de la arteria o vena retinal, hemorragias de retina, exudados algodonosos, neuritis óptica, papiledema y desprendimiento serio de retina. Se debe llevar a cabo un examen ocular basal en todos los pacientes. 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

 Cecilia Zelada
Co-Directora Técnica

 Jose Nerone
Apoderado Legal

pacientes que padezcan afecciones que puedan asociarse con una retinopatía, tales como diabetes mellitus o hipertensión. Cualquier enfermo que manifieste síntomas oculares, deberá someterse rápidamente a un examen ocular completo. 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.

Desórdenes cerebrovasculares

Se han observado eventos cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos en pacientes tratados con terapias de interferones alfa, incluyendo INTRON-A® PEG CLEARCLICK ®. Estos eventos ocurrieron en pacientes sin o con pocos factores de riesgo reportados de ACV, incluyendo pacientes menores de 45 años de edad. Dado que estos son reportes espontáneos, no se puede realizar una estimación de la frecuencia, y es difícil de establecer la relación causal de la terapia con interferón y los eventos.

Toxicidad en medula ósea

INTRON-A® PEG CLEARCLICK ® suprime la función de la medula ósea, resultando a veces en citopenias. Se debe discontinuar INTRON-A® PEG CLEARCLICK ® en pacientes que desarrollan disminuciones severas en el recuento de neutrófilos o plaquetas. (Ver: "dosis y administración"). La ribavirina puede potenciar la neutropenia inducida por interferón alfa. Muy raramente se puede relacionar a los interferones alfa con anemia aplásica.

Desórdenes autoinmunes

Se han reportado desarrollo o exacerbación de desórdenes autoinmunes (por ejemplo: tiroiditis, purpura trombótica trombocitopénica, purpura trombótica idiopática, artritis reumatoidea, nefritis intersticial, lupus eritematoso sistémico y psoriasis) en pacientes recibiendo INTRON-A® PEG CLEARCLICK ®. INTRON-A® PEG CLEARCLICK ® debe utilizarse cuidadosamente en pacientes con desórdenes autoinmunes.

Pancreatitis

Se ha observado pancreatitis fatal y no fatal en pacientes tratados con interferón alfa. La terapia con INTRON-A® PEG CLEARCLICK ® debe ser suspendida si se observan signos y síntomas sugestivos de pancreatitis y en pacientes con diagnóstico de pancreatitis.

Colitis

Se ha observado colitis ulcerativa o hemorrágica/isquémica fatal y no fatal en pacientes tratados con interferón alfa dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. Las manifestaciones típicas son: dolor abdominal, diarrea con sangre y fiebre. La terapia con INTRON-A® PEG CLEARCLICK ® debe ser suspendida en pacientes que desarrollan estos signos y síntomas. La colitis normalmente resuelve entre 1 y 3 semanas de la discontinuación del interferón alfa.

Desórdenes pulmonares

La terapia con INTRON-A® PEG CLEARCLICK ® puede inducir o agravar la disnea, infiltrado pulmonar, neumonía, bronquiolitis obliterante, neumonitis intersticial, hipertensión pulmonar y sarcoidosis, algunos resultantes en falla respiratoria o muerte del paciente. Con la re-exposición a INTRON-A® PEG CLEARCLICK ® se ha observado recurrencia de la falla respiratoria. Se debe suspender el tratamiento con INTRON-A® PEG CLEARCLICK ® en pacientes en los que se observe desarrollo de infiltrados pulmonares o incapacidad en la función pulmonar. Los pacientes que reanuden el tratamiento con interferón deben ser cuidadosamente monitoreados.

Debido a la fiebre o a los síntomas simil-gripe asociados con la administración INTRON-A® PEG CLEARCLICK ®, debe utilizarse cuidadosamente en pacientes con condiciones médicas debilitantes, tal como aquellos con antecedentes de enfermedad pulmonar (por ejemplo: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

Función hepática

Los pacientes con hepatitis C crónica con cirrosis pueden estar en riesgo de descompensación hepática y muerte cuando son tratados con interferón alfa, incluyendo INTRON-A® PEG CLEARCLICK ®. Los pacientes con hepatitis C crónica cirrótica co-infectados con VIH recibiendo altas dosis de terapia antiretroviral activa e interferón alfa con o sin ribavirina parecen tener un riesgo aumentado para desarrollar la descompensación hepática comparado con los pacientes que no reciben terapia antiretroviral. Durante el tratamiento, se debe monitorear cuidadosamente el estado clínico y la función hepática del paciente, y el tratamiento con INTRON-A® PEG CLEARCLICK ® debe ser discontinuado inmediatamente si se observa descompensación hepática (puntaje de Child-Pugh mayor a 6) (Ver: "Contraindicaciones")

Cecilia Zelada
Co-Directora Técnica

José Nerone
Apoderado Legal

162

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal que recibieron productos con interferón alfa, incluyendo INTRON-A® PEG CLEARCLICK®, se observó un aumento en los niveles de creatinina sérica. Los pacientes con función renal alterada deben ser cuidadosamente monitoreados por signos y síntomas de toxicidad del interferón, incluyendo aumentos de la creatinina sérica, y la dosis de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® debe ser ajustada o discontinuada (Ver: "farmacología clínica" y "dosis y administración"). La monoterapia con INTRON-A® PEG CLEARCLICK® debe utilizarse cuidadosamente en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor a 50 mL/min; el riesgo potencial debe ser evaluado contra el beneficio potencial para el paciente. La terapia combinada con ribavirina no debe ser utilizada en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 50 mL/min (Ver prospecto de ribavirina)

Hipersensibilidad

Raramente se han observado durante la terapia con interferón alfa: reacciones de hipersensibilidad serias y agudas (por ejemplo: urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia) y erupciones cutáneas (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidermal tóxica). Si estas reacciones ocurren durante la terapia con INTRON-A® PEG CLEARCLICK®, el tratamiento debe ser discontinuado y se debe aplicar la terapia apropiada inmediatamente. Las erupciones transitorias no necesitan suspensión del tratamiento,

Pruebas de laboratorio

INTRON-A® PEG CLEARCLICK® en monoterapia o combinado con ribavirina puede causar un descenso severo en el recuento de neutrófilos y plaquetas, y anomalías hematológicas, endócrinas (por ejemplo, TSH) y hepáticas. En el 10% de los pacientes tratados con INTRON-A® PEG CLEARCLICK® se observó un aumento transitorio de ALT (2 a 5 veces el nivel basal), y no fue asociado con deterioro de otras funciones hepáticas. El nivel de triglicéridos aumenta frecuentemente en pacientes en tratamiento con interferón alfa, incluido INTRON-A® PEG CLEARCLICK® y deben ser monitoreados periódicamente.

Los pacientes en que reciban tratamiento con INTRON-A® PEG CLEARCLICK® en monoterapia o terapia combinada con ribavirina deben realizarse un análisis hematológico basal antes de comenzar el tratamiento y periódicamente luego de iniciarlo. En un ensayo clínico en adultos, se realizó un recuento hematológico basal (incluyendo hemoglobina, neutrófilos y plaquetas) y químico (incluyendo ALT, AST, bilirrubina y ácido úrico) y luego se realizaron mediciones a las semanas 2, 4, 8 y 12 semanas de tratamiento, o más frecuentemente si aparecían anomalías. En pacientes pediátricos, se evaluaron los mismos parámetros de laboratorio con la evaluación adicional de hemoglobina a la semana 6 de tratamiento. Se midieron los niveles de TSH a la semana 12 de tratamiento. Se debe medir el VHC-RNA periódicamente durante el tratamiento. (Ver: "dosis y administración").

Los pacientes que presenten anomalías cardíacas pre-existentes deben realizarse un electrocardiograma de forma previa a iniciar el tratamiento con INTRON-A® PEG CLEARCLICK®/ribavirina.

Desórdenes dentales y peridentales

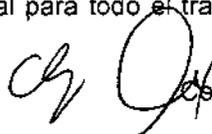
Fueron reportados desórdenes dentales y peridentales en pacientes en tratamiento combinado con INTRON-A® PEG CLEARCLICK®/ribavirina. Adicionalmente, la boca seca puede tener un efecto dañino sobre la dentadura y las membranas mucosas de la boca durante el tratamiento prolongado con Ribavirina combinada con INTRON-A® PEG CLEARCLICK®. Los pacientes deben cepillarse los dientes exhaustivamente dos veces al día y realizarse chequeos dentales regulares. El paciente debe ser aconsejado de enjuagarse la boca exhaustivamente luego de los vómitos, si los tuviera.

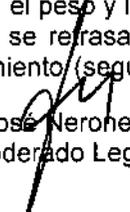
Triglicéridos

Se ha observado aumento del nivel de triglicéridos en pacientes tratados con interferón alfa, incluida la terapia con INTRON-A® PEG CLEARCLICK®. La hipertrigliceridemia puede desencadenar en pancreatitis (Ver: "advertencias y precauciones"). El nivel elevado de triglicéridos debe manejarse de forma clínicamente apropiada. Se debe considerar la discontinuación de la terapia con INTRON-A® PEG CLEARCLICK® en pacientes con síntomas potenciales de pancreatitis, tal como dolor abdominal, náusea o vómitos, y nivel persistentemente elevado de triglicéridos (por ejemplo: nivel de triglicéridos mayor de 1000 mg/dL)

Impacto en el crecimiento – Uso pediátrico

La información sobre el efecto de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® más ribavirina sobre el crecimiento proviene de un estudio clínico abierto en 3 sujetos de 17 años de edad, donde los cambios de peso y la altura se compararon con la información de la población de Estados Unidos. Generalmente, el peso y la altura ganada por los sujetos pediátricos tratados con INTRON-A® PEG CLEARCLICK® más ribavirina se retrasa respecto a lo previsto para la población general para todo el tratamiento. Luego de 6 meses post-tratamiento (seguimiento semana 24), los sujetos tuvieron


Cecilia Zelada
CS-Directora Técnica


Jose Nerone
Apoderado Legal

una aumento de peso rebote y recuperaron su peso a un percentil 53, por encima del promedio de la población general y similar al previsto para su peso basal promedio (percentil 57). Luego de 6 meses post-tratamiento, la altura ganada se estabilizó y los sujetos tratados con INTRON-A® PEG CLEARCLICK® más ribavirina tuvieron una altura promedio de percentil 44, la cual fue menor que la promedio de la población general y menor que la altura basal promedio (percentil 51). En el 70% de los sujetos, se observó una inhibición severa en la velocidad del crecimiento (menos de percentil 3) durante el tratamiento. De los sujetos que experimentaron inhibición severa del crecimiento, el 20% continuó con la velocidad inhibida del crecimiento luego de 6 meses después de terminar el tratamiento. Entre los niños estudiados, los grupos de 3-11 años de edad y de 12-17 años de edad tuvieron similar decrecimiento en el percentil de altura, de aproximadamente 5 percentiles luego de 6 meses post-tratamiento; la ganancia de peso continuó siendo similar al percentil basal promedio. La caída en los percentiles de altura y peso en las niñas de entre 3 y 11 años, tratadas por 48 semanas a la dosis promedio más alta (13 y 7, respectivamente), mientras que las niñas de 12 a 17 años de edad continuaron con sus percentiles basales promedio luego de 6 meses post-tratamiento.

Neuropatía periférica

Se reportó neuropatía periférica cuando se administraron interferones alfa junto con telbivudina. En un estudio clínico, se observó un aumento en el riesgo y severidad de neuropatía periférica con el uso combinado de telbivudina e interferón alfa 2a pegilado, comparado con el uso de tebivudina monoterapia. La seguridad y eficacia de la tebivudina en combinación con interferones para el tratamiento de la hepatitis B no ha sido demostrada.

Interacciones farmacológicas:

Drogas metabolizadas por el Citocromo P-450

Cuando se administra INTRON-A® PEG con otras medicaciones metabolizadas por el CYP2C8/9 (por ejemplo warfarina y fenitoína) o CYP2D6 (por ejemplo flecainida), el efecto terapéutico de esos sustratos puede verse disminuido (Ver: "Acción Farmacológica").

Metadona:

INTRON-A® PEG puede aumentar las concentraciones de metadona (Ver: "Acción Farmacológica"). El significado clínico de este hallazgo es desconocido; Sin embargo, los pacientes deben ser monitoreados por signos y síntomas de aumento del efecto narcótico.

Uso con ribavirina (Análogos de los nucleósidos):

En pacientes co-infectados con hepatitis C crónica cirrótica y VIH tratados con terapia combinada antiretroviral para el VIH y con interferón alfa y ribavirina, han ocurrido casos de descompensación hepática (algunos fatales). La adición del tratamiento con interferones alfa solos o con ribavirina puede aumentar el riesgo en este subgrupo de pacientes. Los pacientes que reciben interferón con ribavirina e inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTRs) deben ser monitoreados de cerca por toxicidades asociadas con el tratamiento, especialmente descompensación hepática y anemia. La discontinuación del INTR puede ser considerada médicamente apropiada (Ver el prospecto para cada INTR). La discontinuación o reducción de dosis del interferón, ribavirina o de ambos también debe ser considerada si se observa un empeoramiento de la toxicidad (por ejemplo: Child-Pugh mayor a 6).

Estavudina, Lamivudina y Zidovudina

La ribavirina ha demostrado inhibir in vitro la fosforilación de análogos de pirimidina, tales como la lamivudina, la zidovudina y la estavudina. En otro estudio con otro interferón alfa pegilado, no hubo evidencia de interacción farmacocinética o farmacodinámica, cuando se coadministró ribavirina con zidovudina, lamivudina o estavudina en sujetos co-infectados con VIH/VHC (Ver "Acción Farmacológica").

Los sujetos co-infectados con VIH/VHC que se les administró zidovudina combinada con interferón alfa pegilado y ribavirina desarrollaron neutropenia severa (menos de 500) y anemia severa (hemoglobina menor a 8 g/dL) más frecuentemente que sujetos similares que no recibieron zidovudina.

Didanosina

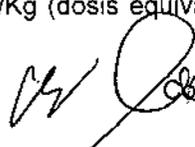
No se recomienda la co-administración de ribavirina y didanosina. En los ensayos clínicos se reportaron casos de falla hepática fatal, así como también neuropatía, pancreatitis, e hiperlactemia/acidosis láctica sintomática (ver "Acción Farmacológica").

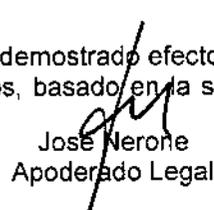
Uso en poblaciones especiales

Uso durante el embarazo y la lactancia:

Monoterapia:

Embarazo Categoría C. El interferón alfa-2b no pegilado ha demostrado efectos abortivos en primates a dosis de 15 y 30 MUI/Kg (dosis equivalente a 5 a 10 MUI/Kg en humanos, basado en la superficie corporal para un adulto de 60


Cecilia Zelada
Co-Directora Técnica


José Verone
Apoderado Legal

Kg)). Es probable que INTRON-A® PEG CLEARCLICK ® Jeringa prellenada también provoque este efecto. No existen datos adecuados sobre el uso de la droga en mujeres embarazadas. INTRON-A® PEG debe ser utilizado en mujeres embarazadas solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial feto.

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

Terapia combinada con ribavirina:

Embarazo categoría X.

En todas las especies animales sometidas a estudios adecuados la ribavirina ha demostrado un significativo potencial teratogénico y/o embriocida. La terapia con ribavirina está contraindicada en mujeres embarazadas o en parejas masculinas de mujeres embarazadas (ver "Contraindicaciones" y prospecto de la ribavirina)

Lactancia: Se desconoce si el interferón alfa-2b pegilado en combinación con ribavirina se excreta en la leche humana. Estudios en ratones han demostrado que los interferones de ratón se excretan por leche materna. Dado el potencial para producir reacciones adversas en los lactantes, se deberá interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento o discontinuar la terapia con INTRON-A® PEG, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 3 años no ha sido establecida. Los ensayos clínicos en sujetos pediátricos menores de 3 años de edad no son considerados factibles debido al pequeño número de pacientes de esta edad que requieren tratamiento para HCC.

Uso geriátrico

El general, los pacientes más jóvenes tienden a responder mejor que los pacientes mayores a las terapias con interferón. Los ensayos clínicos con INTRON-A® PEG solo o combinado con ribavirina no incluyeron un número suficiente de sujetos mayores de 65 años como para determinar si responden de forma distinta a los sujetos más jóvenes. El tratamiento con interferones alfa, incluyendo INTRON-A® PEG, está asociado con eventos adversos neuropsiquiátricos, cardíacos, pulmonares, GI y sistémicos. Dado que estos eventos adversos pueden ser más severos en pacientes mayores, se debe tener precaución cuando se use INTRON-A® PEG en esta población. Esta droga es eliminada sustancialmente por riñón. Dado que los pacientes mayores suelen tener la función renal disminuida, el riesgo de toxicidad a esta droga puede estar incrementado en estos pacientes con la función renal afectada.

Receptores de trasplantes de órganos

La seguridad y eficacia de INTRON-A® PEG solo o combinado con ribavirina para el tratamiento de la hepatitis C en pacientes receptores de trasplante de hígado o de otro órgano no se ha estudiado. En un pequeño centro único (n=16) pacientes que recibieron trasplante renal y recibieron interferón alfa y ribavirina desarrollaron falla renal más frecuentemente de los esperado según la experiencia previa del centro con pacientes receptores de riñón que no recibieron la terapia combinada. No es clara la relación de la falla renal con el rechazo del riñón trasplantado,

Co-infección con VIH o VHB

La seguridad y eficacia de INTRON-A® PEG/ribavirina para el tratamiento de pacientes con VHC co-infectados con VIH o VHB no se ha establecido

Carcinogénesis, mutagénesis e infertilidad

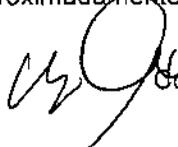
Carcinogénesis y mutagénesis

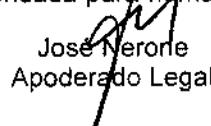
No se estudió el potencial carcinogénico de INTRON-A® PEG. Ni INTRON-A® PEG ni ninguno de sus componentes, interferón o metoxipoli-etilenglicol causó daño al ADN cuando se evaluó en una batería estándar de ensayos mutagénicos, en presencia y ausencia de activación metabólica.

Uso con ribavirina: Ver el prospecto de la ribavirina para advertencias adicionales relevantes a la terapia con INTRON-A® PEG combinada.

Infertilidad

INTRON-A® PEG puede deteriorar la fertilidad humana. Se observaron ciclos menstruales irregulares en monos cynomolgus hembras que recibieron INTRON-A® PEG en inyección subcutánea de 4239 mcg/m² día por medio por un mes (aproximadamente 345 veces la dosis semanal recomendada para humanos según la superficie corporal). Estos

 Cecilia Zelada
Co-Directora Técnica

 José Verorle
Apoderado Legal

efectos incluyeron disminución de los niveles séricos de estradiol y progesterona, sugestivo de anovulación. Los ciclos menstruales normales y los niveles séricos hormonales se recuperaron en estos animales 2 a 3 semanas posteriores a la cesación del tratamiento con INTRON-A® PEG. Una dosis de 262 mcg/m² día por medio (aproximadamente 21 veces la dosis humana semanal), no produjo efectos sobre la duración del ciclo o el estado de las hormonas reproductivas. No se estudió el efecto de INTRON-A® PEG sobre la fertilidad masculina.

REACCIONES ADVERSAS:

Los estudios clínicos con INTRON-A® PEG sólo o combinado con ribavirina fueron llevados a cabo en más de 6900 pacientes entre 3 y 75 años de edad.

En aproximadamente 12% de los sujetos en el estudio clínico con INTRON-A® PEG con o sin ribavirina ocurrieron reacciones adversas serias (Ver el recuadro de advertencia, Precauciones y advertencias). Los eventos adversos serios más comunes ocurridos en pacientes tratados con INTRON-A® PEG y ribavirina fueron depresión e ideación suicida (Ver "Precauciones y advertencias"), ocurriendo cada uno con una frecuencia menor al 1%. Los eventos adversos fatales ocurridos en sujetos tratados con INTRON-A® PEG y ribavirina fueron infarto cardíaco, ideación suicida e intento de suicidio (Ver "Advertencias y precauciones", ocurriendo todos en menos del 1% de los sujetos.

Más del 96% de los sujetos en los estudios clínicos experimentaron 1 o más eventos adversos. Los eventos adversos más comúnmente reportados en sujetos adultos recibiendo INTRON-A® PEG y ribavirina fueron: Inflamación/reacción en el sitio de inyección, fatiga/astenia, dolor de cabeza, rigores, fiebre, náusea, mialgia e irritabilidad/labilidad emocional. Los eventos adversos más comúnmente reportados en sujetos pediátricos, de 3 años en adelante, fueron: pirexia, dolor de cabeza, vómitos, neutropenia, fatiga, anorexia, eritema en el sitio de inyección y dolor abdominal.

Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos son llevados a cabo en un amplio rango de condiciones, las tasas de eventos adversos observadas en los estudios clínicos con una droga no pueden ser comparadas directamente con las tasas de los estudios clínicos de otra droga, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Adultos

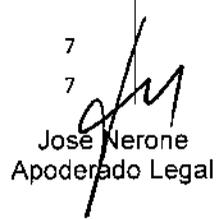
El estudio 1 comparó INTRON-A® PEG monoterapia con INTRON-A® monoterapia. El estudio 2 comparó la terapia combinada de INTRON-A® PEG/ribavirina con la terapia combinada de INTRON-A®/ribavirina. En estos estudios clínicos casi todos los pacientes experimentaron uno o más eventos adversos. El estudio 3 comparó la combinación INTRON-A® PEG/ribavirina dosis en función del peso con INTRON-A® PEG/ribavirina a dosis fija. El estudio 4 comparó dos dosis de INTRON-A® PEG (1,5 mcg/Kg/semana y 1 mcg/Kg/semana) en combinación con ribavirina y un tercer tratamiento recibiendo peginterferón alfa 2a (180mcg/semana) y ribavirina (1000-1200 mg/día).

En la tabla 8 se muestran los eventos adversos ocurridos en los estudios 1 y 2 con una incidencia mayor al 5%, por grupo tratado. Debido a diferencias potenciales en el procedimiento de comprobación, no se debe realizar la tasa comparativa de reacciones adversas a través de los estudio. En la Tabla 9 se resumen las reacciones adversas relacionadas al tratamiento del estudio 4 que ocurrieron con una incidencia mayor o igual al 10%.

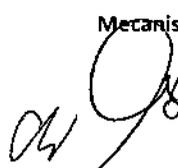
tabla 8: Eventos adversos que ocurrieron en más del 5% de los sujetos*

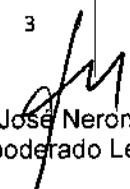
Reacción adversa	Porcentaje de sujetos reportando reacciones adversas			
	Estudio 1		Estudio 2	
	INTRON-A® PEG 1mcg/Kg N=297	INTRON-A® 3 MUI N=303	INTRON-A® PEG 1,5 mcg/Kg/Ribavirina N=511	INTRON-A® / Ribavirina N=505
Sitio de aplicación				
Sitio de inyección	47	20	75	49
Inflamación/reacción				
Sist. Nerv. Autónomo				
Boca seca	6	7	12	8
Aumento sudoración	6	7	11	7

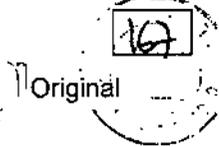
 Cecilia Zelada
Co-Directora Técnica

 José Nerone
Apoderado Legal

Enrojecimiento	6	3	4	3
Cuerpo entero				
Fatiga/astenia	52	54	66	63
Dolor de cabeza	56	52	62	58
Rigores	23	19	48	41
Fiebre	22	12	46	33
Pérdida de peso	11	13	29	20
Dolor en el cuadrante superior	8	8	12	6
Dolor de pecho	6	4	8	7
Malestar	7	6	4	6
Sist. Nerv. Central/perif.				
Mareo	12	10	21	17
Endócrino				
Hipotiroidismo	5	3	5	4
Gastrointestinal				
Nausea	26	20	43	33
Anorexia	20	17	32	27
Diarrea	18	16	22	17
Vómitos	7	6	14	12
Dolor abdominal	15	11	13	13
Dispepsia	6	7	9	8
Constipación	1	3	5	5
Desórdenes hematológicos				
Neutropenia	6	2	26	14
Anemia	0	0	12	17
Leucopenia	<1	0	6	5
Trombocitopenia	7	<1	5	2
Sistema hepático y biliar				
Hepatomegalia	6	5	4	4
Musculoesquelético				
Mialgia	54	53	56	50
Artralgia	23	27	34	28
Dolor musculoesquelético	28	22	21	19
Psiquiátricos				
Insomnio	23	23	40	41
Depresión	29	25	31	34
Ansiedad/Irritabilidad/ labilidad emocional	28	34		47
Problemas de concentración	10	8	17	21
Agitación	2	2	8	5
Nerviosismo	4	3	6	6
Reproducción femenina				
Desórdenes menstruales	4	3	7	6
Mecanismo de resistencia				

 Cecilia Zelada
Co-Directora Técnica

 José Nerone
Apoderado Legal



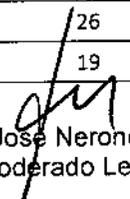
Infección viral	11	10	12	12
Infección fúngica	<1	3	6	1
Sistema respiratorio				
Disnea	4	2	26	24
Tos	8	5	23	16
Faringitis	10	7	12	13
Rinitis	2	2	8	6
Sinusitis	7	7	6	5
Piel y apéndices				
Alopecia	22	22	36	32
Prurito	12	8	29	28
Rash	6	7	24	23
Piel seca	11	9	24	23
Sentidos especiales, otros				
Trastorno del gusto	<1	2	9	4
Desordenes de visión				
Visión borrosa	2	3	5	6
Conjuntivitis	4	2	4	5

* Sujetos reportando una o más reacciones adversas. Un sujeto puede haber reportado más de una reacción adversa dentro de una misma categoría de sistema/órgano

tabla 9: Reacciones adversas relacionadas al tratamiento (incidencia mayor o igual a 10%) por frecuencia decreciente

Reacción adversa	% de sujetos reportando una reacción adversa relacionada al tratamiento		
	Estudio 4		
	INTRON-A® PEG 1,5 mcg/Kg/Ribavirina N=1019	INTRON-A® PEG 1mcg/Kg/ Ribavirina N=1016	Pegintron alfa 2a con ribavirina N=1035
Fatiga	67	68	64
Dolor de cabeza	50	47	41
Nausea	40	35	34
Escalofríos	39	36	23
Insomnio	38	37	41
Anemia	35	30	34
Pirexia	35	32	21
Reacción en sitio de inyección	34	35	23
Anorexia	29	25	21
Rash	29	25	34
Mialgia	27	26	22
Neutropenia	26	19	31


Cecilia Zelada
Co-Directora Técnica


José Nerone
Apoderado Legal

Irritabilidad	25	25	25
Depresión	25	19	20
Alopecia	23	20	17
Disnea	21	20	22
Artralgia	21	22	22
Prurito	18	15	19
Enfermedad símil influenza	16	15	15
Mareos	16	14	13
Diarrea	15	16	14
Tos	15	16	17
Descenso de peso	13	10	10
Vómitos	12	10	9
Dolor inespecífico	12	13	9
Piel seca	11	11	12
Ansiedad	11	11	10
Dolor abdominal	10	10	10
Leucopenia	9	7	10

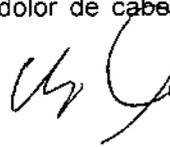
El perfil de reacciones adversas en el Estudio 3, que comparó INTRON-A® PEG/ribavirina dosis en función del peso con INTRON-A® PEG/ribavirina a dosis fija, reveló un aumento de la anemia con el tratamiento de dosis dependiente del peso (29% Vs 19% para el tratamiento con dosis en función del peso y a dosis fija, respectivamente). Sin embargo, la mayoría de los casos de anemia fueron leves y respondieron con la reducción de dosis.

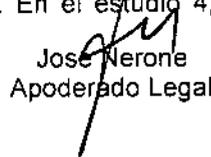
La incidencia de eventos adversos serios fue comparable en todos los estudios clínicos. En el estudio 1 con INTRON-A® PEG monoterapia la incidencia de reacciones adversas serias fue similar (alrededor del 12%) en todos los grupos tratados. En el Estudio 2, la incidencia de reacciones adversas serias fue del 17% en los grupos de INTRON-A® PEG/ribavirina comparada con un 14% en el grupo de INTRON-A®/ribavirina. En el Estudio 3, hubo una incidencia similar de reacciones adversas serias reportadas en ambos grupos.

En muchos casos, pero no en todos, las reacciones adversas se resolvieron luego de la reducción de dosis o la discontinuación de la terapia. Algunos sujetos experimentaron continuidad o nuevos eventos adversos durante los 6 meses de seguimiento.

Durante los estudios clínicos o durante el seguimiento post-tratamiento hubieron 31 sujetos fallecidos. En el Estudio 1, hubo 1 suicidio en un sujeto recibiendo INTRON-A® PEG monoterapia y 2 muertes en sujetos recibiendo INTRON-A® monoterapia (1 asesinato/suicidio y 1 muerte súbita). En el Estudio 2, hubo un suicidio en un sujeto recibiendo INTRON-A® PEG/ribavirina en terapia combinada y una muerte en un sujeto en el grupo que recibía INTRON-A®/ribavirina (accidente vehicular). En el Estudio 3, hubo 14 muertes, 2 probablemente fueron suicidios y una fue una muerte sin explicación en un sujeto con antecedentes de depresión. En el estudio 4, hubieron 12 muertes, 6 de las cuales ocurrieron en sujetos recibiendo terapia combinada de INTRON-A® PEG/ribavirina; 5 tratados con INTRON-A® PEG 1,5 mcg/Ribavirina (N=1019) y 1 tratado con INTRON-A® PEG 1 mcg/ribavirina (N=1016); y 6 de los cuales recibían Interferón alfa 2a/ribavirina (N=1035). Hubo 3 suicidios que ocurrieron durante el seguimiento fuera de tratamiento en sujetos que recibían terapia combinada de INTRON-A® PEG (1,5 mcg/Kg)/ribavirina.

En los estudios 1 y 2, el 10% y 14% de los sujetos que recibieron INTRON-A® PEG, solo o combinado con ribavirina, discontinuaron la terapia, en comparación con el 6% de los pacientes tratados con INTRON-A® solo o 13% tratados con INTRON-A® combinado con ribavirina. De forma similar, en el Estudio 3, el 15% de los sujetos que recibieron INTRON-A® PEG combinado con ribavirina a dosis dependiente del peso y 14% de los sujetos que recibieron INTRON-A® PEG combinado con ribavirina a dosis fija discontinuaron la terapia debido a una reacción adversa. Las razones más comunes para discontinuar la terapia fueron los efectos adversos psiquiátricos, sistémicos (por ejemplo fatiga, dolor de cabeza) o gastrointestinales del interferón. En el estudio 4, el 13% de los sujetos que recibieron

 Cecilia Zelada
Co-Directora Técnica

 Jose Verone
Apoderado Legal



INTRON-A® PEG 1,5 mcg/ribavirina, el 10% de los que recibieron INTRON-A® PEG combinado 1 mcg/ribavirina y el 13% de los que recibieron interferón alfa 2a/ribavirina, discontinuaron el tratamiento por los eventos adversos.

En el estudio 2, en el 42% de los pacientes tratados con INTRON-A® PEG 1,5 mcg/ribavirina y en el 34% de los que recibieron INTRON-A® combinado con ribavirina, se redujo la dosis debido a los eventos adversos. La mayoría de los sujetos que pesaban 60 Kg o menos que recibieron INTRON-A® PEG 1,5 mcg/ribavirina requirieron reducir la dosis. La reducción del interferón estuvo relacionado con la dosis (INTRON-A® PEG 1,5 mcg/Kg más que INTRON-A® PEG 0,5 mcg/Kg o INTRON-A®) 40%, 27% y 28%, respectivamente. La reducción de dosis de ribavirina fue similar en todos los grupos, 33% a 35%. Las razones más comunes para la reducción de dosis fueron: neutropenia (18%) o anemia (9%). Otras razones comunes incluyeron depresión, fatiga, náusea y trombocitopenia. En el estudio 3, las modificaciones de dosis debidas a eventos adversos ocurrieron más frecuentemente en los sujetos con dosis dependiente del peso comparado con los de dosis fija (29% y 23%, respectivamente). En el estudio 4, 16% de los sujetos tratados con INTRON-A® PEG 1 mcg/ribavirina tuvieron una reducción de dosis, con un 4% adicional que requirieron una segunda reducción de INTRON-A® PEG a 0,5 mcg/Kg debido a los eventos adversos, comparado al 15% de los sujetos tratados con interferón alfa 2a/ribavirina, que requirieron una reducción de dosis a 135 mcg/semana con ribavirina, con un 7% adicional que requirió una segunda reducción de dosis a 90 mcg/semana con ribavirina.

En los estudios de terapia combinada de INTRON-A® PEG/ribavirina los eventos adversos más comunes fueron psiquiátricos, los cuales ocurrieron en el 77% de los sujetos en el Estudio 2 y 68% a 69% en el Estudio 3. Estas reacciones adversas psiquiátricas incluyeron más comúnmente: depresión, irritabilidad, e insomnio, reportadas cada una en aproximadamente del 30% al 40% de los sujetos en todos los grupos tratados. En el 2% de los sujetos de todos los grupos durante el tratamiento o durante el seguimiento una vez terminado el tratamiento, ocurrieron comportamientos suicidas (ideación, intento y suicidio) (Ver "Advertencias y Precauciones"). En el Estudio 4, las reacciones adversas psiquiátricas ocurrieron en el 58% de los sujetos en tratamiento con INTRON-A® PEG 1,5 mcg/ribavirina, el 55% de los sujetos tratados con INTRON-A® PEG 1,0 mcg/ribavirina y el 57% de los sujetos tratados con interferón alfa 2a/ribavirina.

INTRON-A® PEG indujo fatiga o dolor de cabeza en aproximadamente 2/3 de los sujetos, con fiebre o rigores en aproximadamente la mitad de los sujetos. La severidad de algunos de estos síntomas sistémicos (por ejemplo fiebre y dolor de cabeza) tendieron a disminuir a medida que proseguía el tratamiento. En los Estudios 1 y 2, la inflamación/reacción del sitio de inyección ocurrió en aproximadamente el doble de incidencia con INTRON-A® PEG comparado con INTRON-A®. Sin embargo, el dolor en el sitio de inyección fue infrecuente (2-3%) en todos los grupos. En el Estudio 3, hubo una incidencia global del 23% al 24% para reacciones e inflamación en el sitio de inyección.

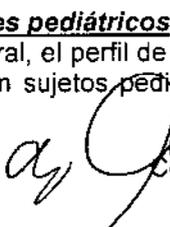
En el Estudio 2, muchos sujetos continuaron experimentando eventos adversos por muchos meses luego de discontinuar la terapia. Hacia el final del período de seguimiento de 6 meses luego de finalizado el tratamiento, la incidencia de continuación de los eventos adversos por clase en el grupo de INTRON-A® PEG 1,5/Ribavirina fue 33% (psiquiátrico), 20% (musculoesquelético), y 10% (endócrino y gastrointestinal). En aproximadamente el 10% - 15% de los sujetos la pérdida de peso, fatiga y dolor de cabeza, no se había resuelto.

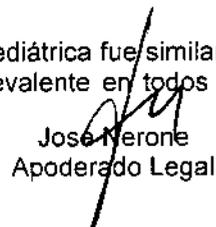
En el Estudio 2 las reacciones adversas serias individuales ocurrieron con una frecuencia menor o igual al 1% e incluyeron intento de suicidio, ideación suicida, depresión severa; psicosis, reacción agresiva, recaída en adicción a drogas/sobredosis; parálisis nerviosa (facial, oculomotora), cardiomiopatía, infarto de miocardio, angina, derrame pericárdico, isquemia retinal, trombosis de retina arterial o venosa, ceguera, disminución de la agudeza visual, neuritis óptica, ataque isquémico transitorio, arritmia supraventricular, pérdida de la conciencia, neutropenia, infección (sepsis, neumonía, abscesos, celulitis), enfisema, bronquiolitis obliterante, derrame pleural, gastroenteritis, pancreatitis, gota, hiperglicemia, hipertiroidismo e hipotiroidismo, trombocitopenia autoinmune con o sin purpura, artritis reumatoidea, nefritis intersticial, síndrome simil-lupus, sarcoidosis, psoriasis agravada, urticaria, necrosis en el sitio de inyección, vasculitis y fototoxicidad.

Los sujetos que recibieron INTRON-A® PEG/ribavirina como tratamiento luego de haber fracasado previamente en un tratamiento con interferones combinados reportaron eventos adversos similares a aquellos asociados previamente con la terapia durante los ensayos clínicos en sujetos no tratados previamente.

Pacientes pediátricos

En general, el perfil de reacciones adversas en población pediátrica fue similar al observado en adultos. En el ensayo clínico en sujetos pediátricos, la reacción adversa más prevalente en todos los sujetos fue piroxia (80%), dolor de


Cecilia Zelada
Co-Directora Técnica


José Verone
Apoderado Legal

cabeza (62%), neutropenia (33%), fatiga (30%), anorexia (29%), eritema en el sitio de inyección (29%) y vómitos (27%). La mayoría de los eventos adversos reportados en el ensayo fueron de severidad leve a moderada. Reacciones adversas serias fueron reportadas en 7% (8/107) de todos 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%). Reacciones adversas importantes que ocurrieron en los sujetos fueron: nerviosismo (7%; 7/107), agresividad (3%, 3/107), ira (2%, 2/107), y depresión (1%, 1/107). 5 sujetos recibieron tratamiento con levotiroxina; 3 con hipotiroidismo clínico y 2 con elevación asintomática de la TSH.

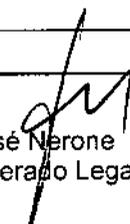
En el 25% de la población se requirió ajuste de dosis, más comúnmente por anemia, neutropenia y pérdida de peso. 2 sujetos (2%; 2/107) discontinuaron el tratamiento como resultado a una reacción adversa.

En la Tabla 10 se muestran las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia mayor o igual al 10% de los sujetos en el ensayo clínico pediátrico

Tabla 10: Porcentaje de sujetos pediátricos con reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (en la menos 10% de todos los sujetos)

Sistema de órganos Termino preferido	Total de sujetos N=107
Desórdenes del sistema sanguíneo y linfático	
Neutropenia	33%
Anemia	11%
Leucopenia	10%
Desórdenes gastrointestinales	
Dolor abdominal	21%
Dolor abdominal superior	12%
Vómitos	27%
Nauseas	18%
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	
Pirexia	80%
Fatiga	30%
Eritema en el sitio de inyección	29%
Escalofrios	21%
Astenia	15%
Irritabilidad	14%
Investigaciones	
Descenso de peso	19%
Desórdenes del metabolismo y nutricionales	
Anorexia	29%
Disminución del apetito	22%
Desórdenes musculoesquelético y del tejido conectivo	
Artralgia	17%
Mialgia	17%
Desórdenes del sistema Nervioso	
Dolor de cabeza	62%
Mareo	14%
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo	
Alopecia	17%


Cecilia Zelada
Co-Directora Técnica


José Nerone
Apoderado Legal

0599

Valores de laboratorio**Adultos**

A continuación se describen cambios en parámetros de laboratorio seleccionados durante el tratamiento con INTRON-A® PEG solo o en terapia combinada con ribavirina. Descenso de la hemoglobina, neutrófilos y plaquetas pueden requerir reducción de dosis o discontinuación permanente de la terapia. (Ver: "Dosis y administración" y "Advertencias y precauciones").

Hemoglobina: En aproximadamente el 30% de los sujetos del Estudio 2, la hemoglobina disminuyó a niveles por debajo de 11g/dL. En el Estudio 3, el 47% de los sujetos recibiendo ribavirina a dosis dependiente del peso y el 33% de los que recibían ribavirina a dosis fija tuvieron una disminución de la hemoglobina a un nivel inferior a 11 g/dL. Reducciones por debajo de 9 g/dL ocurrieron más frecuentemente en sujetos recibiendo ribavirina a dosis dependiente del peso comparativamente con la dosis fija (4% y 2%, respectivamente). En el Estudio 2, se requirió modificación de dosis en el 9% de los sujetos en tratamiento con INTRON-A® PEG/ribavirina y el 13% de los sujetos en tratamiento con INTRON-A®/ribavirina. En el estudio 4, los sujetos recibiendo INTRON-A® PEG (1,5 mcg/Kg)/Ribavirina tuvieron disminuciones en los niveles de hemoglobina a valores entre 8,5 y 10 g/dL (28%) y a valores menores a 8,5 g/dL (3%), mientras que de los sujetos que recibieron interferón alfa 2a/ribavirina tuvieron descensos el 26% y el 4% de los sujetos, respectivamente. Los niveles de hemoglobina se estabilizaron en promedio a la semana 4-6 de tratamiento. El patrón típico observado fue de descenso de los niveles de hemoglobina a la semana 4 de tratamiento seguido de una estabilización y una meseta, la cual se mantuvo hasta el final del tratamiento. En el ensayo con INTRON-A® PEG en monoterapia, el descenso de hemoglobina fue generalmente leve y raramente se necesitó modificaciones de dosis (Ver: "Dosis y administración")

Neutrófilos: Se observó disminución en el recuento de neutrófilos en la mayoría de los sujetos tratados con INTRON-A® PEG solo (70%) o en terapia combinada con ribavirina (85%) en el Estudio 2 e INTRON-A®/ribavirina (60%). El 1% de los pacientes tratados con INTRON-A® PEG monoterapia, el 2% de los tratados con INTRON-A®/ribavirina, y aproximadamente el 4% de los tratados con INTRON-A® PEG/ribavirina tuvieron una neutropenia severa amenazante para la vida (menos de $0,5 \times 10^9/L$). El 2% de los que recibieron INTRON-A® PEG monoterapia y el 18% de los que recibieron INTRON-A® PEG/ribavirina requirieron modificación de la dosis de interferón. Unos pocos sujetos (menos del 1%) requirieron discontinuación permanente del tratamiento. El recuento de neutrófilos generalmente retornó a los niveles pre-tratamiento luego de 4 semanas de discontinuar la terapia. (Ver: "Dosis y Administración")

Plaquetas: El recuento de plaquetas disminuyó por debajo de $100.000/mm^3$ en aproximadamente el 20% de los sujetos tratados con INTRON-A® PEG monoterapia o combinado con ribavirina y en el 6% de los sujetos tratados con INTRON-A®/ribavirina. En el 4% de los sujetos ocurrieron descensos severos (menos de $50.000/mm^3$) del recuento de plaquetas. Los pacientes pueden requerir discontinuación o disminución de la dosis como resultado del descenso del recuento de plaquetas. (Ver: "Dosis y Administración"). En el Estudio 2, los pacientes tratados con INTRON-A® e INTRON-A® PEG requirieron modificación de la dosis del 1% y el 3%, respectivamente. El recuento de plaquetas generalmente retornó a los niveles pre-tratamiento luego de 4 semanas de discontinuada la terapia.

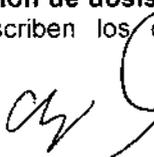
Triglicéridos: Se observó un nivel de triglicéridos elevado en pacientes tratados con interferón alfa, incluido INTRON-A® PEG. (Ver: "Advertencias y Precauciones")

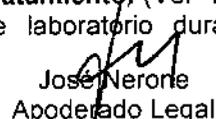
Función tiroidea: El desarrollo de anomalías en la TSH, con o sin manifestaciones clínicas, está asociado a la terapia con interferón. En el Estudio 2, tanto en los sujetos tratados con INTRON-A® como con INTRON-A® PEG se observó un desorden tiroideo clínicamente aparente, con similar incidencia (5% para hipotiroidismo y 3% para hipertiroidismo). Los sujetos desarrollaron anomalías tiroideas tanto durante el tratamiento como durante el período de seguimiento post-tratamiento. Al finalizar el período de seguimiento, el 7% de los sujetos continuaba con valores anormales de TSH (Ver: "Advertencias y precauciones")

Bilirrubina y ácido úrico: En el Estudio 2, del 10% al 14% de los sujetos desarrollaron hiperbilirrubinemia y del 33% al 38% desarrollaron hiperglicemia asociada con hemólisis. 6 sujetos desarrollaron gota leve a moderada.

Sujetos pediátricos

Descensos en la hemoglobina, recuento de glóbulos blancos, plaquetas y neutrófilos pueden requerir reducción de dosis o discontinuación permanente del tratamiento. (Ver "Dosis y administración"). En la Tabla 11 se describen los cambios en determinados valores de laboratorio durante el tratamiento con INTRON-A®


Cecilia Zelada
Co-Directora Técnica


José Nerone
Apoderado Legal

PEG/ribavirina de los 107 sujetos pediátricos. La mayoría de los cambios en los valores de laboratorio en este estudio fueron leves o moderados.

Tabla 11: Parámetros de laboratorio anormales durante la fase de tratamiento con INTRON-A® PEG/ribavirina en sujetos que no recibieron tratamiento previo

Parámetro de laboratorio*	Total de sujetos N=107
Hemoglobina (g/dL)	
9,5 a <11,0	30%
8,0 a <9,5	2%
Recuento de glóbulos blancos (x 10⁹/L)	
2,0-2,9	39%
1,5 a <2,0	3%
Plaquetas (x 10⁹/L)	
70-100	1%
50 a <70	-
25 a <50	1%
Neutrófilos (x 10⁹/L)	
1,0-1,5	35%
0,75 a <1,0	26%
0,5 a <0,75	13%
<0,5	3%
Bilirrubina total	
1,26-2,59 x LNS	7%
Evidencia de falla hepática	-

*La tabla resumen la peor categoría observada dentro del período por sujeto por análisis de laboratorio. Solo se incluyeron los sujetos con la menos un valor de tratamiento

LNS= Límite Normal Superior

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, hay un riesgo potencial de inmunogenicidad. Aproximadamente el 2% de los sujetos que recibieron INTRON-A® PEG (32/1759) o INTRON-A® (11/728) con o sin ribavirina desarrollaron un bajo título (menor o igual a 160) de anticuerpos neutralizantes a INTRON-A® PEG o INTRON-A®. Se desconoce la importancia clínica y patológica de la aparición de anticuerpos sérico-neutralizantes. La incidencia de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia de anticuerpos observada (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por diversos factores, incluyendo metodología del ensayo, manejo manual, tiempos en la recolección de muestras, medicación concomitante, enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos de INTRON-A® PEG con la incidencia de anticuerpos de otros productos puede ser engañosa.

Experiencia post-marketing

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post-comercialización de INTRON-A® PEG. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente desde una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar confiablemente la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Desórdenes sanguíneos y del sistema linfático: Aplasia pura de células rojas, Púrpura trombótica trombocitopénica.

Desórdenes cardíacos: Palpitaciones.

Desórdenes del oído y laberinto: Pérdida de audición, vértigo, discapacidad auditiva.

Desórdenes endócrinos: Cetoacidosis diabética, diabetes.

Desórdenes del ojo: Síndrome de Vogt-Koyanagi-harada, desprendimiento de retina seroso.

Cecilia Zelada
Co-Directora Técnica

Jose Veloz
Apoderado Legal

Desórdenes gastrointestinales: Estomatitis aftosa.

Desórdenes generales y del sitio de inyección: Condiciones asténicas (incluyendo astenia, malestar, fatiga).

Desórdenes del sistema inmune: Casos de reacciones de hipersensibilidad aguda (incluyendo anafilaxia, angioedema, urticaria), Síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidermal tóxica, Lupus sistémico eritematoso, eritema multiforme.

Infecciones e infestaciones: Infección bacteriana incluyendo sepsis.

Desórdenes metabólicos y nutricionales: Deshidratación, hipertrigliceridemia.

Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo: rabdomiolisis, miositis.

Desórdenes del sistema nervioso: Convulsiones, pérdida de la memoria, neuropatía periférica, parestesia, migraña.

Desórdenes psiquiátricos: ideación homicida.

Desórdenes respiratorios, torácico y del mediastino: Hipertensión pulmonar.

Desórdenes renales y urinarios: falla renal, insuficiencia renal.

Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo: Psoriasis.

Desórdenes vasculares: Hipertensión, hipotensión.

SOBREDOSIS:

La experiencia con sobredosis es limitada.

En los estudios clínicos, unos pocos sujetos recibieron accidentalmente dosis mayores a las prescritas. No hubieron instancias en que un sujeto en monoterapia o en combinación durante los ensayos clínicos recibiera una dosis mayor a 10,5 veces la dosis prescrita de INTRON-A® PEG.

La dosis máxima recibida por un paciente fue de 3,45 mcg/Kg/semana por un período de aproximadamente 12 semanas. La sobredosis máxima conocida de ribavirina fue una ingestión intencional de 10 g (50 cápsulas de 200 mg). No hubo reacciones serias atribuidas a estas sobredosis. En casos de sobredosis, se recomienda el tratamiento sintomático y la observación cercana del paciente.

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 CLEARCLICK® Jeringa Prellenada 50 microgramos, 80 microgramos, 100 microgramos, 120 microgramos y 150 microgramos:

- 1 jeringa prellenada.
- 1 aguja estéril.
- 2 toallitas limpiadoras embebidas con alcohol.

CONSERVACIÓN:

Conservar en heladera (2°C a 8°C). Una vez reconstituida la solución debe ser utilizada inmediatamente, pero puede ser almacenada hasta por 24 horas conservando en heladera (2°C a 8°C). La solución reconstituida no contiene conservantes, y es transparente y sin color. NO CONGELAR. Mantener lejos del calor.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA. INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MEDICO.

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

Schering Plough S.A. Av. San Martín 1750, Florida, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Cecilia B. Zelada, Farmacéutica.

Fabricado por:

MSD International GmbH, 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.

CCDS-MK-4031-072013

Última revisión ANMAT:.....

Cecilia Zelada
Co-Directora Técnica

José Nerone
Apoderado Legal

0599

**Información Para El Paciente
Acerca de INTRON-A® PEG CLEARCLICK®**

Por favor, lea este prospecto cuidadosamente antes que usted comience a tomar su medicamento, aun cuando usted haya recién renovado su prescripción. Cierta información de la parte superior del prospecto anterior puede haber cambiado.

Recuerde que su médico le ha indicado este medicamento sólo para usted. Nunca se lo dé a nadie más.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

¿Qué es INTRON-A® PEG CLEARCLICK®?

INTRON-A® PEG CLEARCLICK® (interferón alfa-2b) modifica la respuesta del sistema inmune del organismo para ayudar en la lucha frente a infecciones y enfermedades graves. 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.

INTRON-A® PEG CLEARCLICK® se utiliza, en combinación con ribavirina (REBETOL®), en niños a partir de 3 años de edad y adolescentes que no han sido tratados previamente por hepatitis C crónica.

¿Qué debo saber antes de tomar INTRON-A® PEG CLEARCLICK®?

¿Quién no debe tomar INTRON-A® PEG CLEARCLICK®?

No tome INTRON-A® PEG:

- Si es alérgico al interferón o cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si presenta una enfermedad cardíaca grave.
- Si presenta una disfunción renal o hepática.
- Si tiene ciertos tipos de hepatitis (Autoinmune).
- Con ribavirina, si está embarazada o planea estarlo.

¿Qué le debo decir a mi médico antes de tomar INTRON-A® PEG CLEARCLICK®?

Infórmele a su médico sobre cualquiera de lo siguiente que corresponda para usted:

- Si está siendo tratado por un trastorno mental grave o ha sido tratado previamente.
- Si tiene o ha tenido problemas cardíacos, incluyendo ataques al corazón o presión alta.
- Si padece algún tipo de enfermedad autoinmune, tal como psoriasis, lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoidea.
- Si padece o ha padecido problemas hemorrágicos o coágulos sanguíneos.
- Si tiene o ha tenido un recuento bajo de glóbulos rojos.
- Ha sido adicto a las drogas o al alcohol
- Si padece de alguna enfermedad en el hígado (otra además de hepatitis C).
- Si padece o ha padecido alguna enfermedad en los pulmones, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- Si tiene problemas en la tiroides.
- Si tiene diabetes.
- Si tiene colitis (inflamación del intestino)
- Si padece de alguna condición que le ha suprimido el sistema inmune, como cáncer.
- Si padece de hepatitis B.

Cecilia Zelada
Co-Directora Técnica

Jose Berone
Apoderado Legal

0599

- Si está infectado con VIH.
- Si tiene problemas en los riñones.
- Si tiene un nivel alto de triglicéridos en sangre.
- Si ha sido trasplantado y está tomando medicación que impide que su cuerpo lo rechace.
- Si tiene algún otro problema médica/enfermedad.
- Si está embarazada o planea estarlo. INTRON-A® PEG puede dañar su bebe. Usted debe utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con INTRON-A® PEG. Hable con su médico sobre opciones para el control de la natalidad para Usted durante el tratamiento con INTRON-A® PEG. Cuénteles a su médico si queda embarazada durante el tratamiento con INTRON-A® PEG.
- Si está amamantando o planea hacerlo. No se sabe si INTRON-A® PEG pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si Usted usará INTRON-A® PEG o si amamantará.

Cuénteles a su médico sobre todas las medicaciones que toma, incluyendo medicación bajo receta o de venta libre, vitaminas o suplementos de hierbas. INTRON-A® PEG y ciertas medicinas pueden afectarse unas a otras y causar efectos adversos.

Cuénteles específicamente a su médico si usted toma el medicamento para la hepatitis B teobivudina.

Conozca los medicamentos que toma. Lleve una lista de ellos y muéstrela a su médico y farmacéutico cuando tome una nueva medicación.

Uso en niños

INTRON-A® PEG CLEARCLICK® puede ser administrado en combinación con ribavirina en pacientes pediátricos a partir de 3 años de edad.

Uso en las personas de edad avanzada

Se debe determinar la función renal antes de comenzar el tratamiento con INTRON-A® PEG al igual que en pacientes jóvenes.

Uso durante el embarazo y la lactancia

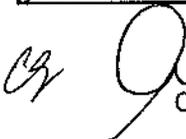
Se recomienda extrema precaución para evitar el embarazo en las pacientes mujeres. La terapia con ribavirina no debe iniciarse hasta que se haya obtenido un informe negativo de una prueba de embarazo, practicada inmediatamente antes de comenzar el tratamiento. Las mujeres fértiles y sus parejas deben 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. **La ribavirina es altamente teratógena y puede producir defectos en el feto y causar la muerte.**

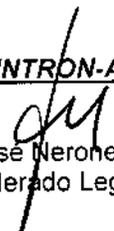
Se desconoce si el interferón alfa-2b en combinación con ribavirina se excreta en la leche humana. Dado el potencial para producir reacciones adversas en los lactantes, se deberá interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento.

¿Puedo tomar INTRON-A® PEG CLEARCLICK® con otros medicamentos?

INTRON-A® PEG puede potenciar los efectos de sustancias que deprimen su sistema nervioso, provocando posiblemente somnolencia. Por tanto, consulte con su médico o farmacéutico acerca del consumo de bebidas alcohólicas o de la toma de medicamentos para dormir, sedantes o analgésicos mayores. Informe a su médico si está tomando teofilina o aminofilina para el asma, y acerca de cualquier otro medicamento que esté tomando, o que ha tomado recientemente, incluso no recetado, ya que puede que sea preciso el ajuste de la dosis de algunos medicamentos mientras esté recibiendo tratamiento con INTRON-A® PEG.

¿Puedo manejar u operar maquinarias mientras tomo INTRON-A® PEG CLEARCLICK®?

 Cecilia Zelada
Co-Directora Técnica

 José Nerone
Apoderado Legal

No conduzca o maneje máquinas si el uso de este medicamento le produce somnolencia, cansancio o confusión.

¿Cómo debo tomar INTRON-A® PEG CLEARCLICK®?

INTRON-A® PEG CLEARCLICK® Jeringa Prellenada contiene el peginterferón alfa-2b en polvo, en concentraciones de 50, 80, 100, 120 y 150 microgramos, y el solvente (agua calidad inyectable), disponibles para un solo uso. El polvo y el solvente están contenidos en un cartucho que contiene dos cámaras. Cuando el cartucho es activado, el polvo se reconstituye con el solvente, para la administración de hasta 0,5 ml de la solución reconstituida.

INTRON-A® PEG CLEARCLICK® Jeringa Prellenada puede ser administrado por vía subcutánea una vez que se reconstituyó el polvo de acuerdo a las instrucciones, se colocó la aguja en la jeringa y se ajustó la jeringa prellenada para liberar la dosis indicada, ver aparte **INSTRUCCIONES PARA EL USO DE INTRON-A® PEG CLEARCLICK® Jeringa Prellenada**).

¿Qué debo hacer en caso de una sobredosis?

Si usted toma más de la dosis indicada, póngase en contacto con su médico de inmediato.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros toxicológicos:

- HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694.
- HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648/4658-7777.

¿Qué efectos indeseables puede tener INTRON-A® PEG CLEARCLICK®?

Al igual que todos los medicamentos, INTRON-A® PEG CLEARCLICK® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica.

Psiquiatría y sistema nervioso central:

Algunas personas pueden sufrir depresión cuando toman INTRON-A® PEG CLEARCLICK® solo o en combinación con ribavirina, y en algunos casos, algunas de ellas tuvieron pensamientos de atacar a otros, pensamientos suicidas o comportamiento agresivo. Algunos pacientes han llegado a suicidarse. Solicite atención de urgencia si nota que se está deprimiendo o que tiene pensamientos suicidas o cambios en su comportamiento. Puede que necesite pedir ayuda a un miembro de su familia o a un amigo íntimo para que le ayude a estar alerta ante síntomas de depresión o cambios en su comportamiento.

Los niños y adolescentes son particularmente propensos a desarrollar depresión cuando son tratados con INTRON-A® PEG CLEARCLICK® y ribavirina. Contacte inmediatamente con el médico o busque tratamiento de urgencia si muestran cualquier síntoma de comportamiento inusual, se sienten deprimidos, o sienten deseos de autolesionarse o de dañar a los demás.

Crecimiento y desarrollo (niños y adolescentes):

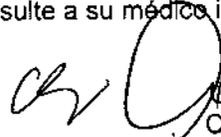
Durante el año de tratamiento con INTRON-A® PEG CLEARCLICK® en combinación con ribavirina, algunos niños y adolescentes no crecieron ni ganaron tanto peso como el esperado. Algunos niños no alcanzaron la altura esperada durante 10-12 años después de acabar el tratamiento.

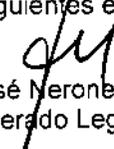
Si se produce alguno de los siguientes efectos adversos, interrumpa el tratamiento con INTRON-A® PEG CLEARCLICK® e informe inmediatamente a su médico o acuda a la sala de urgencias del hospital más cercano:

- hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que pueda provocar dificultad para tragar o respirar; ronchas cutáneas; desmayo.

Todos son efectos adversos muy graves. Si los presenta, podría haber desarrollado una reacción alérgica grave a INTRON-A® PEG CLEARCLICK®. Podría necesitar atención médica urgente u hospitalización. Estos efectos adversos tan graves son muy escasos.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:


Cecilia Zelada
Co-Directora Técnica


José Nerone
Apoderado Legal

- dolor de pecho o tos persistente y severa; latidos cardíacos irregulares o rápidos; dificultad para respirar, confusión, dificultad para permanecer alerta, sensación de entumecimiento u hormigueo o dolor en las manos o pies; crisis epiléptica (convulsiones); trastornos del sueño, de la capacidad de pensar o de la concentración; estado mental alterado; pensamientos suicidas, intento de suicidio, comportamiento alterado o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas), alucinaciones; fuerte dolor de estómago; heces negras o alquitranadas; sangre en heces o en orina, hemorragia nasal intensa; piel cérea o muy pálida, nivel elevado de azúcar en sangre, aparición de fiebre o escalofríos tras unas semanas de tratamiento, dolor lumbar bajo o dolor de costado, dificultad al orinar, trastornos oculares, de la visión o de la audición, pérdida auditiva, enrojecimiento intenso o doloroso o úlceras en su piel o mucosas.

Estos pueden indicar efectos adversos graves que pueden requerir atención médica urgente. Su médico le mandará análisis de sangre para asegurar que su número de glóbulos blancos (células que combaten la infección) y de glóbulos rojos (células que transportan hierro y oxígeno), plaquetas (células que coagulan la sangre) y otros valores de laboratorio se encuentran en niveles aceptables. Se han comunicado casos de reducción moderada normalmente reversible de los tres componentes de la sangre: glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas.

Al comienzo del tratamiento con INTRON-A® PEG CLEARCLICK®, puede experimentar una reacción de tipo gripal, con fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolores musculares, dolor articular y escalofríos/rigidez. Si presentara estos síntomas es posible que su médico le recete paracetamol.

Los posibles efectos adversos enumerados a continuación se agrupan por frecuencia de aparición:

- Muy frecuentes** (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes)
- Frecuentes** (afectan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)
- Poco frecuentes** (afectan entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)
- Raros** (afectan entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
- Muy raros** (afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)
- Frecuencia no conocida** (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

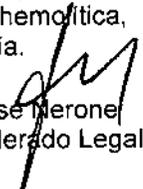
Efectos adversos comunicados muy frecuentemente

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático** Anemia, leucopenia, neutropenia
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición** Anorexia, apetito disminuido
- **Trastornos del sistema nervioso** Cefalea, mareo
- **Trastornos gastrointestinales** Dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, vómitos, náuseas
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** Alopecia, piel seca
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** Mialgia, artralgia
- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** Eritema en la zona de inyección, fatiga, pirexia, escalofríos, enfermedad de tipo gripal, astenia, dolor, malestar general, irritabilidad
- **Exploraciones complementarias** Disminución de la tasa de crecimiento (disminución de altura y/o peso por edad)
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos** Disnea, tos

Efectos adversos comunicados frecuentemente

- **Infecciones e infestaciones** Infección bacteriana (incluyendo sepsis), infección fúngica, influenza, infección del tracto respiratoria superior, bronquitis, herpes simple, sinusitis, otitis media, rinitis
- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático** Anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatía.

 Cecilia Zelada
Co-Directora Técnica

 Jose Merone
Apoderado Legal



- **Trastornos endócrinos**
- **Trastornos psiquiátricos**

- **Trastornos del sistema nervioso**

- **Trastornos oculares**

- **Trastornos del oído y del laberinto**
- **Trastornos cardíacos**
- **Trastornos vasculares**
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

- **Trastornos gastrointestinales**

- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**
- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

- **Exploraciones complementarias**
- **Trastornos hepatobiliares**

Hipotiroidismo, hipertiroidismo
 Agresión, agitación, reacción de ira, alteración del humor, comportamiento anormal, nerviosismo, trastorno del sueño, libido disminuida, apatía, sueños anormales, llanto, ideación suicida.
 Amnesia, alteración de la memoria, síncope, migraña, ataxia, confusión,
 neuralgia, parestesia, hipoestesia, hiperestesia, hipertonía, somnolencia,
 alteración de la atención, temblor, disgeusia
 Deterioro visual, visión borrosa, fotofobia, conjuntivitis, irritación ocular, trastornos lacrimales, dolor ocular, ojo seco
 Audición alterada/perdida, acúfenos, vértigo
 Palpitaciones, taquicardia
 Hipotensión, hipertensión, rubefacción
 Disfonía, epistaxis, trastorno respiratorio, congestión de las vías respiratorias, congestión sinusal, congestión nasal, rinores, secreción
 aumentada de vías aéreas superiores, dolor faringolaríngeo
 Dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estomatitis, ulceración de la boca, glosodinia, hemorragia gingival, estreñimiento, flatulencia, hemorroides, queilitis, distensión abdominal, gingivitis, glositis, trastorno de diente
 Prurito, erupción, erupción eritematosa, eczema, acné, eritema
 Artritis, dolor de espalda, espasmos musculares, dolor en una extremidad
 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
 Tirotropina elevada en sangre, tiroglobulina aumentada
 Hiperbilirrubinemia, hepatomegalia

Efectos adversos comunicados poco frecuentemente

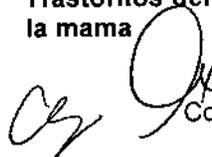
- **Infecciones e infestaciones**
- **Trastornos psiquiátricos**
- **Trastornos del sistema nervioso**
- **Trastornos oculares**
- **Trastornos vasculares**
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**
- **Trastornos gastrointestinales**
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**
- **Trastornos renales y urinarios**
- **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

Neumonía , ascariasis, enterobiasis, herpes zoster, celulitis, infección del tracto urinario, gastroenteritis
 Comportamiento anormal, estado de ánimo deprimido, trastorno emocional, miedo, pesadilla
 Neuralgia, letargia, parestesia, hipoestesia, hiperactividad psicomotora, temblor
 Hemorragia conjuntival, prurito en el ojo, queratitis, visión borrosa, fotofobia
 Hipotensión, Palidez
 Sibilancia , molestia nasal, rinores

 Dispepsia, gingivitis
 Reacción de fotosensibilidad, erupción maculopapular, exfoliación de la piel, trastorno de la pigmentación, dermatitis atópica, cambio de color de la piel
 Contractura muscular, sacudidas musculares

Proteinuria
 Mujer: Dismenorrea


 Cecilia Zelada
 Co-Directora Técnica


 José Nerone
 Apoderado Legal

- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** Dolor torácico, malestar torácico, dolor facial
- **Exploraciones complementarias** Anticuerpos anti-tiroideos positivos
- **Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos** Contusión

Efectos adversos comunicados muy escasamente

Sarcoidosis (una enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor articular e hinchazón, lesiones en la piel y glándulas hinchadas). Muy escasamente se ha producido pérdida de consciencia, principalmente en pacientes ancianos tratados con dosis altas. Se han comunicado casos de hemorragia cerebral (acontecimientos cerebrovasculares). Consulte con su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

Efectos adversos comunicados con frecuencia no conocida

Se han comunicado (con una frecuencia no conocida): Trastornos periodontales (que afectan a las encías) y dentales, alteración del estado mental, pérdida del conocimiento, reacciones agudas de hipersensibilidad incluyendo urticaria (ronchas), angioedema (inflamación de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta que puede producir dificultad para tragar o respirar), broncoconstricción (estrechamiento de las vías respiratorias) y anafilaxia (una reacción alérgica grave en todo el cuerpo).

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

¿Cómo debo almacenar el INTRON-A® PEG CLEARCLICK®?

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).

Presentación:

INTRON-A® PEG CLEARCLICK® Jeringa Prellenada 50 mcg, 80 mcg, 100 mcg, 120 mcg y 150 mcg:

- 1 jeringa prellenada.
- 1 aguja estéril.
- 2 toallitas limpiadoras embebidas con alcohol.

¿Cómo puedo saber más sobre INTRON-A® PEG CLEARCLICK®?

Usted puede obtener mayor información de su médico o farmacéutico, quienes tienen información más detallada.

¿Cuándo fue este folleto del envase revisado por última vez?

Última revisión ANMAT....

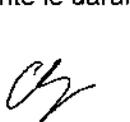
Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

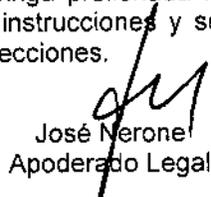
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

INSTRUCCIONES PARA EL USO DE INTRON-A® PEG CLEARCLICK®

¿Cómo usar INTRON-A® PEG CLEARCLICK® jeringa prellenada?

Las siguientes instrucciones le explican cómo utilizar la jeringa prellenada INTRON-A® PEG CLEARCLICK® para inyectarse usted mismo. Sírvase leer cuidadosamente las instrucciones y seguir las paso a paso. Su médico o su asistente le darán instrucciones sobre cómo aplicarse las inyecciones.


Cecilia Zelada
Co-Directora Técnica

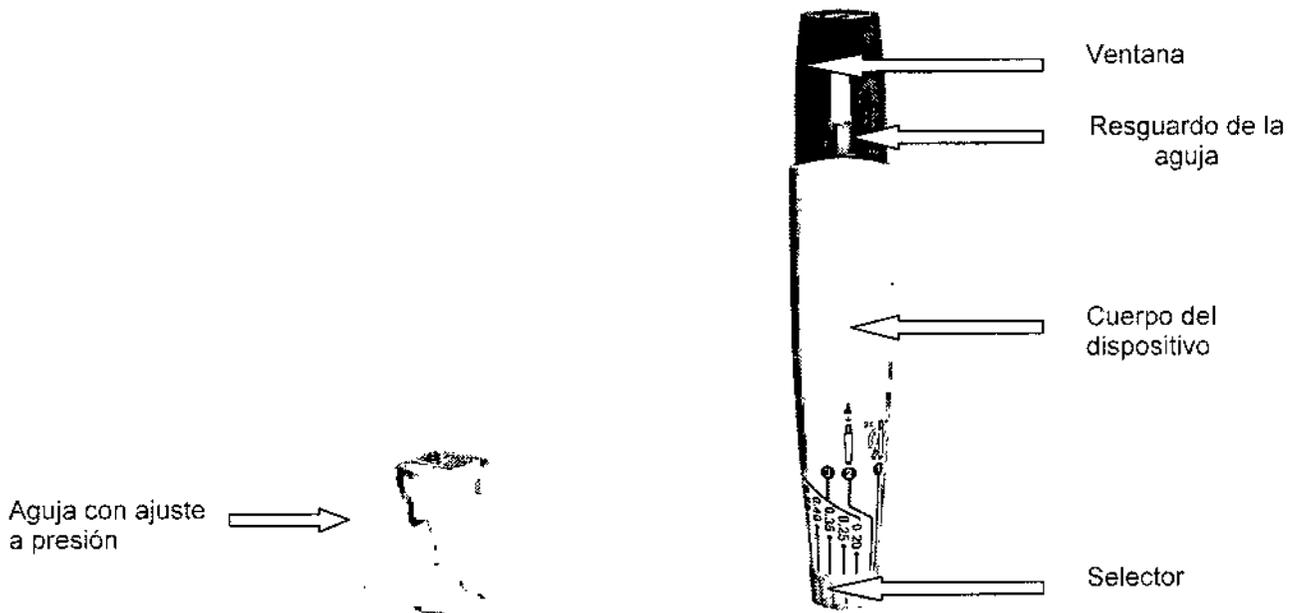

José Nerone
Apoderado Legal

Cómo prepararse

- Busque una superficie bien iluminada, limpia y plana para trabajar, por ejemplo, una mesa.
- Retira la jeringa prellenada de la heladera. Controle la fecha impresa en el cartón para verificar que no ha pasado la fecha de vencimiento. No la utilice si ha pasado la fecha de vencimiento.
- Retire la jeringa prellenada del cartón.
- Coloque la jeringa prellenada sobre una superficie limpia y plana y espere unos minutos hasta que alcance la temperatura ambiente.
- Lave sus manos cuidadosamente con jabón y agua tibia. Mantenga limpios el área de trabajo, sus manos y el sitio de inyección para disminuir el riesgo de infección.

Necesitará los siguientes materiales que se incluyen en el envase:

- Una jeringa prellenada INTRON-A® PEG CLEARCLICK®
- 1 aguja de ajuste a presión
- 2 toallitas limpiadoras embebidas con alcohol.



1. Mezcla

- Sostenga la jeringa prellenada en posición vertical con el selector en la parte inferior.
- Gire el selector hasta el número 1 (véase la Figura 1). Podrá escuchar un "clic".

Ch

Cecilia Zelada
Cecilia Zelada
Co-Directora Técnica

Jose Werone
José Werone
Apoderado Legal

0599

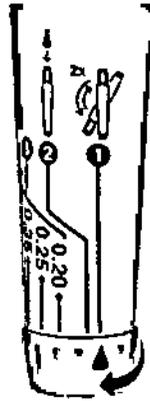


Figura 1

- **NO AGITE EL DISPOSITIVO PARA MEZCLAR.** Gire suavemente de arriba a abajo la jeringa prellenada dos veces para mezclar el contenido (véase la Figura 2).

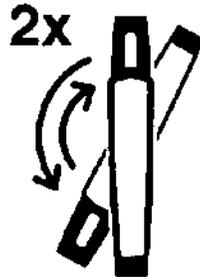


Figura 2

Observe la ventana. La solución debe ser límpida e incolora antes de utilizarla. No la utilice si observa alteración de la coloración o partículas.

2. Agregue la aguja

- Gire el selector hasta el número 2 (véase la Figura 3). Podrá escuchar un "clic".

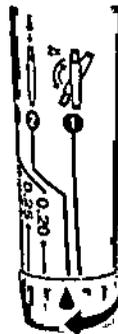


Figura 3

- Limpie la jeringa prellenada con la torunda con alcohol en el lugar en donde se inserta la aguja (véase la Figura 4).

ms

Cecilia Zelada
Cecilia Zelada
Co-Directora Técnica

José Nerone
José Nerone
Apoderado Legal

182

0599



Figura 4

- Retire el papel Amarillo de la tapa de la aguja antes de insertarla en la jeringa prellenada (véase la Figura 5),



Figura 5

- Sostenga la jeringa prellenada en posición vertical y empuje firmemente la aguja hacia (véase la Figura 6). Podría escuchar un ruido semejante a un chapoteo.



Figura 6

- Retire la tapa de la aguja. Podrá ver algo de líquido goteando fuera de la aguja (véase la Figura 7). Esto es normal.



Figura 7

3. Selección de la dosis

- Gire el selector hasta la dosis que le ha sido indicada (véase la Figura 8). Podrá escuchar algunos "clicks" a medida que gira el selector. Nota: La protección de la aguja se AJUSTARÁ HACIA ARRIBA automáticamente a medida que gire el selector (véase la Figura 9). Podrá ajustar el selector hacia arriba o hacia abajo hasta cualquier dosis antes de la inyección.

Cecilia Zelada
Co-Directora Técnica

José Nerone
Apoderado Legal

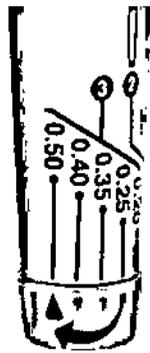


Figura 8

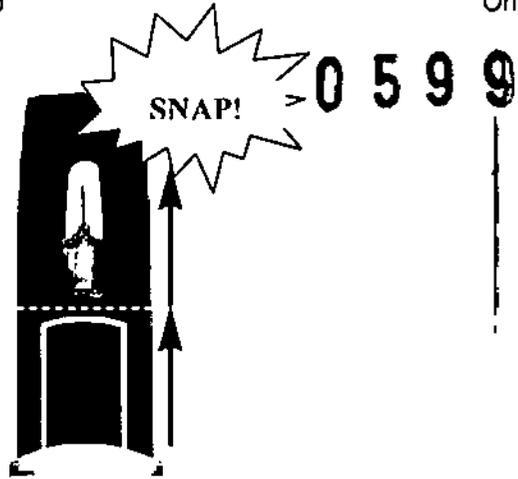


Figura 9

Listo para inyectarse

- Elija un lugar para la inyección en su abdomen o muslo. Evite el ombligo y la línea de la cintura. Si usted es muy delgado deberá utilizar solamente el muslo para la inyección. Deberá utilizar un lugar diferente cada vez que se aplique una inyección. No inyecte INTRON-A® PEG CLEARCLICK® en una zona de piel irritada, roja, con moretones, infectada o con cicatrices estrias de estiramiento o bultos.
- Limpie el sitio de inyección con la torunda con alcohol. Deje que la piel se seque al aire.
- Pellizque un pliegue de piel floja en la zona que ha limpiado para la inyección.
- Presione la jeringa prellenada contra la piel como se ilustra en la Figura 10, el resguardo de la aguja se deslizará hacia atrás para permitir la inyección del medicamento a través de la aguja.
- **Sostenga la jeringa prellenada contra la piel por 15 segundos.**

Nota: 15 segundos es el tiempo máximo requerido para cualquier dosis. La jeringa prellenada hará un "clic" al cabo de 10 segundos – según la dosis. Los otros 5 segundos adicionales aseguran la administración de la dosis completa.

Nota: Al retirar la jeringa prellenada de su piel, el resguardo de la aguja retornará a su lugar.

Ch



Cecilia Zelada
Cecilia Zelada
Co-Directora Técnica

José Merone
José Merone
Apoderado Legal

184

0599



Figura 10: Inyección en el muslo

Eliminación de los materiales de la inyección

La jeringa prellenada, la aguja y todos los materiales utilizados para la inyección se utilizan una sola vez y deben descartarse después de la inyección. Descarte la jeringa prellenada usada en condiciones seguras en un envase cerrado. Pregunte a su médico, hospital o farmacéutico cuál es el envase más apropiado.

CS


Cecilia Zelada
Co-Directora Técnica


José Nerone
Apoderado Legal