



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

DISPOSICIÓN N°

0 1 6 4

BUENOS AIRES,

0 5 ENE. 2017

VISTO el Expediente N° 1-47-15356-16-8 del Registro de la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA S.R.L. solicita la autorización de nuevos proyectos de 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 Certificado N° 48.817.

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 lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, ley de Medicamentos 16.463, decreto 150/92.

Que a fojas 379-380 y 382-383 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, respectivamente.



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

DISPOSICIÓN N°

0 1 6 4

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1.490/92 y 101 de fecha de 16 de diciembre del 2015.

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 presentados para la Especialidad Medicinal denominada INTRON A PEG CLEARCLICK/ PEGINTERFERON ALFA 2B, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE, autorizado por Certificad N° 48.817.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto del Anexo de la Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente Disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.817 en los términos de la Disposición 6077/97.

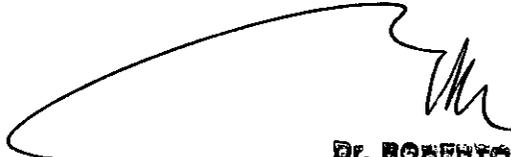
ARTÍCULO 3º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición conjuntamente con los prospectos, información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-15356-16-8

DISPOSICIÓN N° **0 1 6 4**

mdg

-2-


DR. ROBERTO LEDEZ
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **0164** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 48.817 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MSD ARGENTINA S.R.L., del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3790/2000

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	DATO AUTORIZADO
PROSPECTOS e INFORMACION PARA EL PACIENTE	Disposición N° 0599/2015	Prospectos: fojas 176 a 208, 209 a 241 y 242 a 274. Desglosándose las fojas 176 a 208. Información para el paciente: fojas 275 a 289, 290 a 304 y 305 a 319, desglosándose las fojas 275 a 289.

[Handwritten signatures and initials]



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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MSD ARGENTINA S.R.L., titular del Certificado de Autorización N° 48.817 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de..... **05 ENL. 2017.**

Expediente N° 1-47-15356-16-8

DISPOSICION N°

0164

Handwritten mark

Dr. ROBERTO LEBES
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

176



INFORMACION PARA EL PRESCRIPTOR
INTRON-A® PEG CLEARCLICK®
Peginterferón alfa-2b
Polvo liofilizado para solución inyectable
Jeringa prellenada (Para administración subcutánea)
Venta Bajo Receta Archivada

0 1 6 4

0 5 ENE. 2017

FORMULA

Sustancia activa:

- Cada jeringa prellenada de **INTRON-A® PEG CLEARCLICK® 50 mcg** contiene una cantidad suficiente de peginterferón alfa-2b en polvo y la cantidad correspondiente de solvente para proporcionar 50 mcg 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 mcg** contiene una cantidad suficiente de peginterferón alfa-2b en polvo y la cantidad correspondiente de solvente para proporcionar 80 mcg 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 mcg** contiene una cantidad suficiente de peginterferón alfa-2b en polvo y la cantidad correspondiente de solvente para proporcionar 100 mcg 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 mcg** contiene una cantidad suficiente de peginterferón alfa-2b en polvo y la cantidad correspondiente de solvente para proporcionar 120 mcg 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 mcg** contiene una cantidad suficiente de peginterferón alfa-2b en polvo y la cantidad correspondiente de solvente para proporcionar 150 mcg 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 800,05 mg;

Solvente: Agua calidad inyectable.

ACCION TERAPEUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, Interferones.
Código ATC: L03AB10.

INDICACIONES

Adultos - tratamiento doble:

INTRON-A® PEG CLEARCLICK® en combinación con ribavirina está indicado para el tratamiento de la infección CHC en pacientes adultos que no han recibido tratamiento previamente, incluyendo los pacientes con coinfección por VIH clínicamente estable y pacientes adultos en los que ha fracasado el tratamiento previo de terapia de combinación de interferón alfa (pegilado o no pegilado) y ribavirina o interferón alfa en monoterapia (ver sección Propiedades farmacológicas).

Consultar el prospecto de ribavirina cuando se use INTRON-A® PEG CLEARCLICK® en combinación con ribavirina.

Población pediátrica - tratamiento doble:

INTRON-A® PEG CLEARCLICK® está indicado, en régimen de combinación con ribavirina, en el tratamiento de niños a partir de 3 años de edad y adolescentes con hepatitis C crónica, que no han recibido tratamiento previamente, sin descompensación hepática y que sean positivos para el ARN-VHC.

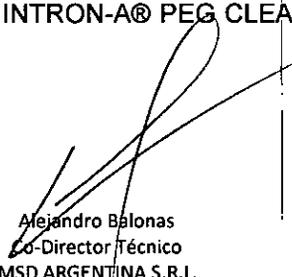
Al decidir no aplazar el tratamiento hasta la edad adulta, es importante considerar que el tratamiento de combinación indujo inhibición del crecimiento, que puede ser irreversible en algunos pacientes. La decisión de tratar deberá tomarse caso a caso (ver sección Advertencias).

Consultar el prospecto de ribavirina en cápsulas o en solución oral cuando se use INTRON-A® PEG CLEARCLICK® en combinación con ribavirina.

Adultos - tratamiento triple:


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE TRABAJO



INTRON-A® PEG CLEARCLICK® en combinación con ribavirina y boceprevir (tratamiento triple) está indicado para el tratamiento de la infección crónica de la hepatitis C (CHC) de genotipo 1 en pacientes adultos (a partir de 18 años de edad) con enfermedad hepática compensada que no han recibido tratamiento previamente o en los que ha fracasado el tratamiento previo (ver sección Propiedades farmacológicas).

Consultar los prospectos de ribavirina y boceprevir cuando se use INTRON-A® PEG CLEARCLICK® en combinación con estos medicamentos.

0164

Adultos – monoterapia:

INTRON-A® PEG CLEARCLICK® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos (a partir de 18 años de edad) con CHC 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 (ver sección Advertencias).

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

ACCION FARMACOLOGICA

Interferón alfa-2b recombinante se conjuga covalentemente con monometoxipolietilenglicol (PEG) con un grado medio de sustitución de 1 mol de polímero/mol de proteína. El peso molecular promedio es aproximadamente 31.300 daltons de los que la molécula proteica constituye aproximadamente 19.300.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los estudios *in vitro* e *in vivo* sugieren que la actividad biológica de INTRON-A® PEG deriva de su molécula de interferón alfa-2b.

Los interferones ejercen sus actividades celulares mediante su unión a receptores de membrana específicos en la superficie celular. Los estudios con otros interferones han demostrado dicha especificidad de especie. Sin embargo, ciertas especies del mono, por ejemplo, el mono Rhesus, son susceptibles a la estimulación farmacodinámica por la exposición a los interferones tipo 1 humanos.

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

El interferón alfa-2b recombinante también inhibe la replicación vírica *in vitro* e *in vivo*. Aunque se desconoce cuál es el mecanismo exacto de la acción antivírica del interferón alfa-2b recombinante, parece que el producto altera el metabolismo de la célula huésped. Esta acción inhibe la replicación vírica o, si esta tiene lugar, la progenie de viriones es incapaz de abandonar la célula.

EFFECTOS FARMACODINÁMICOS

La farmacodinamia de INTRON-A® PEG se estudió en un ensayo de dosis únicas crecientes en pacientes sanos mediante el examen de los cambios producidos en la temperatura oral, las concentraciones de proteínas efectoras, como la neopterina y la 2'5'-oligoadenilato sintetasa (2'5'-OAS) séricas, y las cifras de leucocitos y neutrófilos. Los pacientes tratados con INTRON-A® PEG mostraron unas ligeras elevaciones, relacionadas con la dosis, de la temperatura corporal. Tras dosis únicas de INTRON-A® PEG comprendidas entre 0,25 y 2,0 mcg/kg/semana, la concentración sérica de neopterina se elevó de manera relacionada con la dosis. Las reducciones de las cifras de neutrófilos y leucocitos al término de la semana 4 estuvieron relacionadas con la dosis de INTRON-A® PEG.

ESTUDIOS CLINICOS: EFICACIA Y SEGURIDAD

Adultos - tratamiento triple con INTRON-A® PEG, ribavirina y boceprevir:

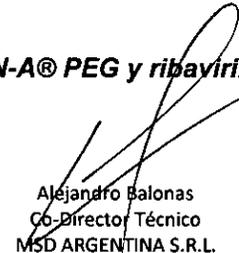
Consultar el prospecto de boceprevir.

Adultos – monoterapia con INTRON-A® PEG y tratamiento doble con INTRON-A® PEG y ribavirina:

Pacientes no tratados previamente:


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE TRABAJO



Se han realizado dos ensayos centrales, uno (C/197-010) con INTRON-A® PEG en monoterapia; el otro (C/198- 580) con INTRON-A® PEG en combinación con ribavirina. Los pacientes elegidos en estos ensayos tenían hepatitis C crónica confirmada por un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) frente al ARN-VHC positivo (> 30 UI/ml), una biopsia hepática compatible con un diagnóstico histológico de hepatitis crónica sin otra causa de hepatitis crónica y ALT sérica anormal.

En el ensayo de INTRON-A® PEG en monoterapia, un total de 916 pacientes no tratados con hepatitis C crónica se trataron con INTRON-A® PEG (0,5, 1,0 ó 1,5 microgramos/kg/semana) durante un año con un periodo de seguimiento de seis meses. Además, 303 pacientes recibieron interferón alfa-2b (3 millones de Unidades Internacionales [MUI] tres veces por semana [TVS]) como fármaco comparador. Este estudio demostró que INTRON-A® PEG era superior a interferón alfa-2b (Tabla 1). En el ensayo de combinación con INTRON-A® PEG, 1.530 pacientes no tratados fueron tratados durante un año con uno de los siguientes regímenes de combinación:

- INTRON-A® PEG (1,5 microgramos/kg/semana) + ribavirina (800 mg/día), (n = 511).
- INTRON-A® PEG (1,5 microgramos/kg/semana durante un mes seguido de 0,5 microgramos/kg/semana durante 11 meses) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día), (n = 514).
- Interferón alfa-2b (3 MUI TVS) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día) (n = 505).

En este ensayo, la combinación de INTRON-A® PEG (1,5 microgramos/kg/semana) y ribavirina fue significativamente más eficaz que la combinación de interferón alfa-2b y ribavirina (Tabla 1), particularmente en pacientes infectados con Genotipo 1 (Tabla 2). La respuesta sostenida fue valorada por una tasa de respuesta seis meses después de la interrupción del tratamiento. El genotipo del VHC y la carga viral basal son factores pronósticos que se sabe que afectan a las tasas de respuesta. Sin embargo, las tasas de respuesta en este ensayo mostraron ser también dependientes de la dosis de ribavirina administrada en combinación con INTRON-A® PEG o interferón alfa-2b. En aquellos pacientes que recibieron > 10,6 mg/kg de ribavirina (dosis de 800 mg en el típico paciente de 75 kg), independientemente del genotipo o la carga viral, las tasas de respuesta fueron significativamente más altas que en aquellos pacientes que recibieron ≤ 10,6 mg/kg de ribavirina (Tabla 2), mientras que las tasas de respuesta en pacientes que recibieron > 13,2 mg/kg de ribavirina fueron incluso más altas.

Tabla 1: Respuesta virológica sostenida (% pacientes VHC negativo)

Régimen de tratamiento	INTRON-A® PEG en monoterapia				INTRON-A® PEG + ribavirina		
	P 1.5	P 1.0	P 0.5	I	P 1.5/R	P 0.5/R	I/R
Número de pacientes	304	297	315	303	511	514	505
Respuesta al final del tratamiento	49%	41%	33%	24%	65%	56%	54%
Respuesta sostenida	23%*	25%	18%	12%	54%**	47%	47%

P 1,5 INTRON-A® PEG 1,5 microgramos/kg

P 1,0 INTRON-A® PEG 1,0 microgramo/kg

P 0,5 INTRON-A® PEG 0,5 microgramos/kg

I Interferón alfa-2b 3 MUI

P 1,5/R INTRON-A® PEG (1,5 microgramos/kg) + ribavirina (800 mg)

P 0,5/R INTRON-A® PEG (1,5 a 0,5 microgramos/kg) + ribavirina (1.000/1.200 mg)

I/R Interferón alfa-2b (3 MUI) + ribavirina (1.000/1.200 mg)

* p < 0,001 P 1,5 frente I

** p = 0,0143 P 1,5/R frente I/R

Tabla 2: Tasas de respuesta sostenida con INTRON-A® PEG + ribavirina (por dosis de ribavirina, genotipo y carga viral)

Genotipo VHC	Dosis de ribavirina (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Todos los Genotipos	Todos	54%	47%	47%

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE TRABAJO



	≤10.6	50%	41%	27%
	>10.6	61%	48%	47%
Genotipo 1	Todos	42%	34%	33%
	≤10.6	38%	25%	20%
	>10.6	48%	34%	34%
Genotipo 1 ≤ 600.000 UI/ml	Todos	73%	51%	45%
	≤10.6	74%	25%	33%
	>10.6	71%	52%	45%
Genotipo 1 > 600.000 UI/ml	Todos	30%	27%	29%
	≤10.6	27%	25%	17%
	>10.6	37%	27%	29%
Genotipo 2/3	Todos	82%	80%	79%
	≤10.6	79%	73%	50%
	>10.6	88%	80%	80%

0 164

P 1,5/R INTRON-A® PEG (1,5 microgramos/kg) + ribavirina (800 mg)
 P 0,5/R INTRON-A® PEG (1,5 a 0,5 microgramos/kg) + ribavirina (1.000/1.200 mg)
 I/R Interferón alfa-2b (3 MUI) + ribavirina (1.000/1.200 mg)

En el estudio de INTRON-A® PEG en monoterapia, la Calidad de Vida se vio generalmente menos afectada cuando se utilizaban dosis de 0,5 microgramos/kg de INTRON-A® PEG que cuando eran de 1,0 microgramo/kg de INTRON-A® PEG una vez a la semana o 3 MUI de interferón alfa-2b TVS. En un ensayo diferente, 224 pacientes con genotipo 2 ó 3 recibieron INTRON-A® PEG, 1,5 microgramos/kg por vía subcutánea, una vez a la semana, en combinación con ribavirina 800 mg-1.400 mg por vía oral durante 6 meses (en base al peso corporal, sólo 3 pacientes con peso > 105kg han recibido la dosis de 1.400 mg) (Tabla 3). El 24 % presentaba fibrosis en puente o cirrosis (Knodell 3/4).

Tabla 3: Respuesta virológica al final del tratamiento, respuesta virológica sostenida y recaída por Genotipo VHC y carga viral*

	INTRON-A® PEG 1,5 mcg/kg una vez a la semana más Ribavirina 800- 1.400 mg/día		
	Respuesta al final del tratamiento	Respuesta virológica sostenida	Recaída
Todos los pacientes	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
VHC 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600.000 UI/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600.000 UI/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
VHC 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600.000 UI/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600.000 UI/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Cualquier paciente con un nivel indetectable de ARN-VHC en la visita de la semana 12 de seguimiento y sin datos en la visita de la semana 24 de seguimiento se consideró que tuvo una respuesta sostenida. Cualquier paciente sin datos durante y después de la semana 12 de seguimiento se consideró un no respondedor en la semana 24 del seguimiento.

El tratamiento de 6 meses de duración en este ensayo se toleró mejor que el tratamiento de un año en el ensayo principal de combinación; interrupción 5 % vs. 14 %, modificación de dosis 18 % vs. 49 %. En un ensayo no comparativo, 235 pacientes con genotipo 1 y baja carga viral (< 600.000 UI/ml) recibieron INTRON-A® PEG 1,5 microgramos/kg por vía subcutánea, una vez a la semana, en combinación con ribavirina ajustada a peso. La tasa global de respuesta sostenida después de una duración del tratamiento de 24 semanas fue del 50%. El cuarenta y uno por ciento de pacientes (97/235) tuvo niveles plasmáticos no detectables de ARN-VHC en la semana 4 y en la semana 24 de tratamiento. En este subgrupo, hubo una tasa de respuesta virológica sostenida del 92 % (89/97). La

Jose Negone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.



alta tasa de respuesta sostenida en este subgrupo de pacientes se identificó en un análisis intermedio (n=49) y se confirmó de forma prospectiva (n=48).

Los datos históricos limitados indican que el tratamiento durante 48 semanas puede estar asociado con una tasa de respuesta sostenida más alta (11/11) y con un menor riesgo de recaída (0/11 en comparación con 7/96 tras 24 semanas de tratamiento).

Un amplio ensayo aleatorizado comparó la seguridad y eficacia del tratamiento durante 48 semanas con dos regímenes terapéuticos de INTRON-A® PEG/ribavirina [1,5 mcg/kg y 1 mcg/kg de INTRON-A® PEG por vía subcutánea una vez a la semana, ambos en combinación con 800 a 1.400 mg de ribavirina diarios vía oral (dividido en dos dosis)] y 180 mcg de peginterferón alfa-2a por vía subcutánea una vez a la semana con 1.000 a 1.200 mg de ribavirina diarios vía oral (dividido en dos dosis), en 3.070 pacientes adultos con hepatitis C crónica de genotipo 1 no tratados previamente. La respuesta al tratamiento se midió por la respuesta virológica sostenida (RVS), que se define como niveles no detectables de ARN-VHC 24 semanas después de haber finalizado el tratamiento (ver Tabla 4).

0164

Tabla 4: Respuesta virológica al tratamiento en la semana 12, respuesta al final del tratamiento, tasa de recaída* y respuesta virológica sostenida (RVS)

Grupo de tratamiento	% (número) de pacientes		
	INTRON-A® PEG 1,5 mcg/kg + ribavirina	INTRON-A® PEG 1 mcg/kg + ribavirina	peginterferón alfa-2a 180 mcg + ribavirina
Niveles no detectables de ARN-VHC a la semana 12 de tratamiento	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Respuesta al final del Tratamiento	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Recaída	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
RVS	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
RVS en pacientes con niveles no detectables de ARN-VHC a la semana 12 de tratamiento	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*(Ensayo PCR de niveles de ARN-VHC, con un límite de cuantificación inferior de 27 UI/ml).

La ausencia de respuesta virológica precoz en la semana 12 de tratamiento fue un criterio para la interrupción del tratamiento (niveles detectables de ARN-VHC con una reducción < 2 log₁₀ del valor basal).

En los tres grupos de tratamiento, las tasas de respuesta virológica sostenida fueron similares. En pacientes de origen afroamericano (en los que se conoce un factor pronóstico negativo para la erradicación del VHC), el tratamiento con la terapia de combinación INTRON-A® PEG (1,5 mcg/kg)/ribavirina dio como resultado una mayor tasa de respuesta virológica sostenida comparada con la dosis de 1 mcg/kg de INTRON-A® PEG. Con la dosis de 1,5 mcg/kg de INTRON-A® PEG mas ribavirina, las tasas de respuesta virológica sostenida fueron menores en pacientes con cirrosis, en pacientes con niveles normales de ALT, en pacientes con carga viral basal > 600.000 UI/ml y en pacientes > 40 años de edad. Los pacientes caucásicos tuvieron mayor tasa de respuesta virológica sostenida en comparación con los pacientes afroamericanos. La tasa de recaída entre pacientes con niveles indetectables de ARN-VHC al final del tratamiento fue del 24 %.

Previsibilidad de respuesta virológica sostenida – Pacientes no tratados previamente: La respuesta virológica a la semana 12, se define como un descenso de la carga viral en al menos 2 logaritmos o niveles indetectables de ARN-VHC. La respuesta virológica a la semana 4, se define como un descenso de la carga viral en al menos 1 logaritmo o niveles indetectables de ARN-VHC. Estos puntos temporales (a la semana 4 de tratamiento y a la semana 12 de tratamiento) han demostrado predecir la respuesta sostenida (Tabla 5).


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

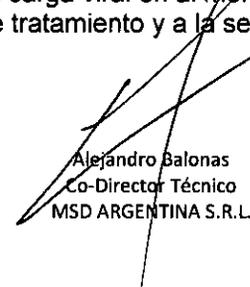

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

Tabla 5: Valor predictivo de la respuesta virológica en tratamiento durante la terapia de combinación con 1,5 mcg/kg de INTRON-A® PEG/800-1.400 mg de ribavirina

	Negativo			Positivo		
	Sin respuesta a la semana de tratamiento	Sin respuesta sostenida	Valor predictivo negativo	Respuesta a la semana de tratamiento	Respuesta sostenida	Valor predictivo positivo
Genotipo 1* a la semana 4*** (n=950):						
ARN-VHC negativo	834	539	65% (539/834)	116	107	92% (107/116)
ARN-VHC negativo ó descenso en la carga viral en ≥ 1 logaritmo	220	210	95% (210/220)	730	392	54% (392/730)
Genotipo 1* a la semana 12*** (N=915):						
ARN-VHC negativo	508	433	85% (433/508)	407	328	81% (328/407)
ARN-VHC negativo ó descenso en la carga viral en ≥ 1 logaritmo	206	205	N/A†	709	402	57% (402/709)
Genotipos 2, 3** a la semana 12 (n=215)						
ARN-VHC negativo ó descenso en la carga viral en ≥ 2 logaritmos	2	1	50% (1/2)	213	177	(83%) 177/213

0 164

*El Genotipo 1 recibe 48 semanas de tratamiento

**Los Genotipos 2, 3 reciben 24 semanas de tratamiento

***Los resultados corresponden a un único punto temporal. El paciente puede haberse perdido o haber tenido un resultado diferente para la semana 4 o para la semana 12.

† Criterios utilizados en el protocolo: Si a la semana 12 el ARN-VHC es positivo y disminuye < 2log10 del valor basal, el paciente suspende el tratamiento. Si a la semana 12 el ARN-VHC es positivo y ha disminuido ≥ 2log10 del valor basal, entonces se reevalúa el ARN-VHC a la semana 24 y si es positivo, el paciente suspende el tratamiento.

El valor de predicción negativo para la respuesta sostenida en pacientes tratados con INTRON-A® PEG en monoterapia fue del 98 %.

Pacientes coinfectados con VHC/VIH

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

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



Tabla 6: Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo tras INTRON-A® PEG en combinación con Ribavirina en pacientes coinfectados con VHC/VIH

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

* Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

** Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

MUI = millones de unidades internacionales; TVS =tres veces por semana.

^a: valor de p basado en el test "Cochran-Mantel Haenszel Chi cuadrado".

^b: valor de p basado en el test "chi-cuadrado".

^c: pacientes < 75 kg que recibieron 100 mcg/semana de INTRON-A® PEG y pacientes ≥ 75 kg que recibieron 150 mcg/semana de INTRON-A® PEG.

^d: la dosis de ribavirina fue de 800 mg para pacientes < 60 kg, 1.000 mg para pacientes 60-75 kg, y 1.200 mg para pacientes > 75 kg.

Respuesta histológica: En el Estudio 1 se obtuvieron biopsias hepáticas antes y después del tratamiento, y se consiguieron de 210 de los 412 pacientes (51 %). Tanto la escala Metavir como el índice Ishak disminuyeron entre los pacientes tratados con INTRON-A® PEG en combinación con ribavirina. Esta disminución fue significativa entre los pacientes que presentaron respuesta (-0,3 para Metavir y - 1,2 para Ishak) y estable (-0,1 para Metavir y -0,2 para Ishak) entre los pacientes que no presentaron respuesta. En términos de actividad, aproximadamente un tercio de los pacientes con respuesta sostenida mostraron mejoría y ninguno mostró empeoramiento. No se observó mejoría en términos de fibrosis en este estudio. La esteatosis mejoró significativamente en pacientes infectados con el Genotipo 3 del VHC.

Repetición del tratamiento con INTRON-A® PEG/ribavirina en pacientes en los que ha fracasado el tratamiento previo

En un ensayo no comparativo, 2.293 pacientes que presentan fibrosis de moderada a grave en los que había fracasado el tratamiento previo con la combinación de interferón alfa/ribavirina, se volvieron a tratar con INTRON-A® PEG, 1,5 microgramos/kg por vía subcutánea, una vez a la semana, en combinación con ribavirina ajustada al peso. El fracaso de la terapia previa se definió como la recaída o la ausencia de respuesta (ARN-VHC positivo al final de un mínimo de 12 semanas de tratamiento).

Los pacientes con ARN-VHC negativo en la semana 12 de tratamiento continuaron el tratamiento durante 48 semanas y se realizó un seguimiento durante 24 semanas después del tratamiento. La respuesta en la semana 12 se definió como niveles indetectables de ARN-VHC tras 12 semanas de tratamiento. La respuesta virológica sostenida (RVS) se define como niveles indetectables de ARN-VHC 24 semanas después del tratamiento (Tabla 7).

Tabla 7: Tasas de respuesta a la repetición del tratamiento en pacientes en los que ha fracasado el tratamiento previo

Pacientes con niveles indetectables de ARN-VHC a la semana 12 de tratamiento y RVS a la repetición del tratamiento	Población global*
--	-------------------

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

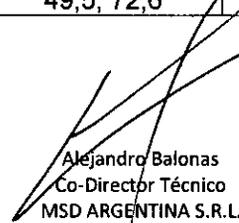
PROYECTO DE TRABAJO



	interferón alfa/ribavirina		peginterferón alfa/ribavirina		
	% de respuesta en la semana 12 (n/N)	% RVS (n/N) 99 % CI	% de respuesta en la semana 12 (n/N)	% RVS (n/N) 99 % CI	% RVS (n/N) 99 % CI
Global	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	37,7 (149/229) 19,5; 23,9
Respuesta previa					
Recaída	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotipo 1 / 4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotipo 2 / 3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9
Genotipo 1 / 4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7; 12,1
Genotipo 2 / 3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotipo					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5; 16,7
2 / 3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
Puntuación METAVIR de fibrosis					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Valor Basal de la Carga viral					
Alta carga viral (>600.000 UI/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1; 19,1
Baja carga viral (≤600.000 UI/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2


 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


 Alejandro Balonas
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.



0164

NR: No respondedor definido como niveles positivos de ARN-VHC séricos/plasmáticos a final de un mínimo de 12 semanas de tratamiento. Los niveles séricos de ARN-VHC se midieron en un laboratorio central mediante una valoración cuantitativa de reacción en cadena de la polimerasa basada en la investigación

*La intención de tratar a la población incluye 7 pacientes, para los cuales no se puede confirmar al mínimo de 12 semanas de tratamiento.

En términos generales, aproximadamente el 36 % (821/2.286) de los pacientes presentó niveles indetectables de ARN-VHC plasmático en la semana 12 de la terapia medidos con un test basado en la investigación (límite de detección 125 UI/ml). En este subgrupo, la tasa de respuesta virológica sostenida fue del 56 % (463/823). En los pacientes en los que había fracasado la terapia previa con interferón no pegilado o interferón pegilado y que eran negativos a la semana 12, las tasas de respuesta sostenida fueron del 59 % y 50 %, respectivamente. Entre 480 pacientes con una disminución de la carga viral > 2 log pero con niveles detectables de virus a la semana 12, 188 pacientes en total continuaron la terapia. En esos pacientes, la respuesta virológica sostenida fue del 12 %. Los pacientes que no respondieron a la terapia previa con interferón alfa pegilado/ribavirina tuvieron menos probabilidades de lograr respuesta en la semana 12 a la repetición del tratamiento que los que no respondieron a interferón alfa no pegilado/ribavirina (12,4 % vs. 28,6 %). No obstante, si se logró respuesta en la semana 12, las diferencias en la respuesta virológica sostenida fueron pequeñas, independientemente del tratamiento previo o respuesta previa.

Datos de eficacia a largo plazo - Adultos

Un ensayo amplio de seguimiento a largo plazo reclutó 567 pacientes después del tratamiento en un ensayo previo con INTRON-A® PEG (con o sin ribavirina). El objetivo del ensayo fue evaluar la duración de la respuesta virológica sostenida y valorar el impacto de la negatividad viral persistente sobre los resultados clínicos. 327 pacientes completaron al menos 5 años de seguimiento a largo plazo y sólo 3 de un total de 366 pacientes con respuesta sostenida sufrieron una recaída en el ensayo. La estimación del método de Kaplan-Meier para la respuesta sostenida persistente durante 5 años es del 99 % (95 % IC: 98-100 %) para todos los pacientes. La respuesta virológica sostenida después del tratamiento de la hepatitis C crónica con INTRON-A® PEG (con o sin ribavirina) da lugar a un aclaramiento a largo plazo del virus que conduce a la resolución de la infección hepática y a la 'curación' clínica del paciente con hepatitis C crónica. No obstante, esto no descarta la aparición de acontecimientos hepáticos en pacientes con cirrosis (incluido hepatocarcinoma).

Población pediátrica:

Se incluyeron en un ensayo multicéntrico niños y adolescentes de 3 a 17 años de edad con hepatitis C crónica compensada y ARN-VHC detectable y recibieron ribavirina 15 mg/kg por día además de INTRON-A® PEG 60 mcg/m2 una vez a la semana durante 24 o 48 semanas, basándose en el genotipo VHC y en la carga viral basal. Todos los pacientes tuvieron un seguimiento de 24 semanas tras el tratamiento. Un total de 107 pacientes recibieron tratamiento, de los cuales el 52 % fueron mujeres, 89 % caucásicos, 67 % VHC-genotipo 1 y 63 % < 12 años de edad. La población incluida consistió principalmente en niños con hepatitis C de leve a moderada. Debido a la falta de datos en niños con una progresión grave de la enfermedad y la posibilidad de reacciones adversas, es necesario evaluar minuciosamente el riesgo/beneficio de la combinación de INTRON-A® PEG con ribavirina en esta población (ver secciones Indicaciones, Advertencias y Reacciones adversas). Los resultados del estudio se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8: Tasa de respuesta virológica sostenida (n^{a,b} (%)) en niños y adolescentes no tratados previamente por genotipo y duración del tratamiento – Todos los pacientes n = 107

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

^a: La respuesta al tratamiento fue definida como ARN-VHC no detectable tras las 24 semanas del tratamiento, límite de detección inferior = 125 UI/ml.

^b: n = número de pacientes respondedores/número de pacientes que tenían genotipo y una duración del tratamiento asignada.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

°: Pacientes de genotipo 3 con baja carga viral (< 600.000 UI/ml) recibieron el tratamiento 24 semanas mientras aquellos de genotipo 3 y alta carga viral (\geq 600.000 UI/ml) recibieron el tratamiento 48 semanas.

Datos de eficacia a largo plazo – población pediátrica

Un estudio observacional de seguimiento a largo plazo de 5 años reclutó a 94 pacientes pediátricos con hepatitis C crónica tras finalizar el tratamiento en un ensayo clínico multicéntrico. De ellos, sesenta y tres tuvieron una respuesta sostenida. El propósito del estudio fue evaluar anualmente la durabilidad de la respuesta virológica sostenida (RVS) y evaluar el impacto de la negatividad viral persistente en los resultados clínicos de los pacientes que presentaban respuesta sostenida 24 semanas después del tratamiento con 24 o 48 semanas de tratamiento con peginterferón alfa-2b y ribavirina. Al final de los 5 años, el 85% (80/94) de todos los pacientes reclutados y el 86% (54/63) de los pacientes con respuesta sostenida completaron el estudio. Ninguno de los pacientes pediátricos con RVS habían recaído durante los 5 años de seguimiento.

FARMACOCINETICA

INTRON-A® PEG es un derivado bien caracterizado del interferón alfa-2b modificado con polietilenglicol ("pegilado") y está compuesto principalmente por especies monopegiladas. La semivida plasmática de INTRON-A® PEG es prolongada en comparación con el interferón alfa-2b no pegilado. INTRON-A® PEG tiene la capacidad de depegilarse a interferón alfa-2b libre. La actividad biológica de los isómeros pegilados es cualitativamente similar, pero más débil que la del interferón alfa-2b libre.

Tras la administración subcutánea, las concentraciones séricas máximas se producen entre 15-44 horas después de la dosis, y se mantienen hasta 48-72 horas después de la dosis. Los valores de la $C_{máx}$ y del AUC de INTRON-A® PEG aumentan de una manera relacionada con la dosis. El volumen de distribución aparente medio es 0,99 l/kg.

En la administración repetida, hay una acumulación de interferones inmunoreactivos. Sin embargo, sólo hay un modesto aumento en la actividad biológica medida por bioensayo. La semivida de eliminación media (desviación estándar) de INTRON-A® PEG es de aproximadamente 40 horas (13,3 horas), con un aclaramiento aparente de 22,0 ml/h/kg. Todavía no se han esclarecido completamente los mecanismos implicados en el aclaramiento de los interferones en el hombre. Sin embargo, la eliminación renal puede representar la minoría de aclaramiento aparente de INTRON-A® PEG (aproximadamente 30 %).

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

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

Tras 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 15-29 ml/min), en comparación con los sujetos con función renal normal. En base a los datos sobre dosis única, 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). Los pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/minuto no deben ser tratados con INTRON-A® PEG en combinación con ribavirina (tratamiento doble o tratamiento triple) (ver sección Contraindicaciones).

Dada la marcada variabilidad de la farmacocinética del interferón entre los pacientes, se recomienda controlar estrechamente a los pacientes con insuficiencia renal grave durante el tratamiento con INTRON-A® PEG (ver sección Posología y administración).

Insuficiencia hepática:

No se ha evaluado la farmacocinética de INTRON-A® PEG en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE TRABAJO



MSD

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® PEG en sujetos pediátricos y adultos.

Pacientes ancianos (> 65 años):

La farmacocinética de INTRON-A® PEG tras una dosis única subcutánea de 1,0 mcg/kg no se vio afectada por la edad. Los datos sugieren que no se requiere la modificación de la dosis de INTRON-A® PEG por una edad avanzada.

0164

DATOS PRECLINICOS SOBRE SEGURIDAD:

INTRON-A® PEG:

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos no se vieron en estudios de toxicidad en el mono. Estos estudios se limitaron a cuatro semanas por la aparición de anticuerpos anti-interferón en la mayoría de los monos. No se han practicado estudios con INTRON-A® PEG sobre la reproducción. Se ha demostrado que el interferón alfa-2b ejerce efectos abortivos en primates. Es probable que también INTRON-A® PEG provoque este efecto. No se han observado efectos sobre la fertilidad. Se desconoce si los componentes de este medicamento se eliminan en la leche humana o en la de animales de experimentación (ver sección Fertilidad para datos relevantes en humanos sobre embarazo y lactancia). INTRON-A® PEG no mostró potencial genotóxico. La relativa escasa toxicidad del monometoxipoli-etilenglicol (mPEG), el cual se libera de INTRON-A® PEG mediante el metabolismo in vivo se ha demostrado en estudios preclínicos de toxicidad aguda y subcrónica en el roedor y el mono, estudios sobre el desarrollo embrio-fetal estándar y ensayos de mutagenicidad in vitro.

INTRON-A® PEG con ribavirina:

Cuando se utilizó en combinación con ribavirina, INTRON-A® PEG no provocó ningún efecto no observado previamente con cada principio activo por separado. El principal cambio relacionado con el tratamiento fue una anemia de leve a moderada y reversible, cuya gravedad fue más grande que la producida por cada principio activo por separado.

No se han realizado estudios en animales jóvenes para examinar los efectos del tratamiento con INTRON-A® PEG sobre el crecimiento, desarrollo, maduración sexual y comportamiento. Los resultados preclínicos de toxicidad juvenil han demostrado una disminución menor, relacionada con la dosis en el crecimiento global en ratas recién nacidas tratadas con ribavirina (ver Prospecto de ribavirina si se co-administra con INTRON-A® PEG).

POSOLOGIA Y ADMINISTRACION:

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.

INTRON-A® PEG CLEARCLICK® deberá administrarse como una inyección subcutánea una vez a la semana. Los pacientes pueden autoinyectarse INTRON-A® PEG CLEARCLICK® si el médico lo considera apropiado y bajo su seguimiento según sea necesario.

La dosis administrada en adultos depende de si se utiliza en terapia de combinación o en monoterapia. El tratamiento doble, INTRON-A® PEG CLEARCLICK® con ribavirina, se aplica a todos los pacientes adultos y pediátricos a partir de 3 años de edad. El tratamiento triple, INTRON-A® PEG CLEARCLICK® con ribavirina y boceprevir, se aplica a los pacientes adultos con CHC de genotipo 1.

TRATAMIENTO DOBLE PARA PACIENTES ADULTOS:

Dosis: INTRON-A® PEG CLEARCLICK® 1,5 mcg/kg/semana en combinación con las cápsulas de ribavirina.

La dosis propuesta de 1,5 mcg/kg de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® utilizada en combinación con ribavirina puede administrarse según intervalos de peso con las distintas concentraciones de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® de acuerdo a la Tabla 9. Las cápsulas de ribavirina se administran por vía oral diariamente, divididas en dos tomas con los alimentos (mañana y noche).


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

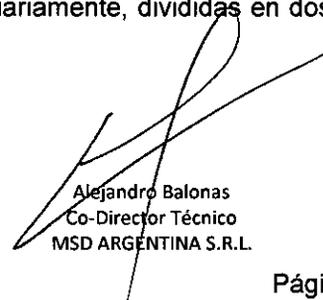

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



TABLA 9: Dosis de la Terapia Combinada recomendada en adultos

Peso Corporal (kg)	INTRON-A® PEG CLEARCLICK®		Ribavirina Cápsulas	
	Concentración de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® (mcg/0,5 ml)	Administración 1 vez/semana (ml)	Dosis total diaria (mg)	N° de cápsulas de ribavirina (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^a
40-50	80	0,4	800	4 ^a
51-64	80	0,5	800	4 ^a
65-75	100	0,5	1000	5 ^b
76-80	120	0,5	1000	5 ^b
81-85	120	0,5	1200	6 ^c
86-105	150	0,5	1200	6 ^c
> 105	150	0,5	1400	7 ^d

0164

- a. 2 por la mañana, 2 por la noche^b: 2 por la mañana, 3 por la noche
- c. 3 por la mañana, 3 por la noche
- d. 3 por la mañana, 4 por la noche

Duración de tratamiento:

Pacientes no tratados previamente:

- Genotipo 1:
 - En los pacientes que tengan niveles indetectables de ARN-VHC a la semana 12 de tratamiento, se deberá continuar el tratamiento durante otro periodo de nueve meses (esto es, un total de 48 semanas).
 - En los pacientes con niveles detectables de ARN-VHC pero con disminución ≥ 2 log desde la visita inicial a la semana 12 de tratamiento, se deberá volver a evaluar a la semana 24 de tratamiento y, si los niveles de ARN-VHC son indetectables, deberán continuar con el curso completo de la terapia (es decir, un total de 48 semanas). Sin embargo, si los niveles de ARN-VHC son todavía detectables a la semana 24 de tratamiento, deberá considerarse la suspensión de la terapia.
 - En el subgrupo de pacientes con infección por genotipo 1 y baja carga viral (< 600.000 UI/ml) que lleguen a ser ARN-VHC negativo en la semana 4 de tratamiento y que mantengan ARN-VHC negativo en la semana 24, se puede interrumpir la terapia después de este curso de tratamiento de 24 semanas o se puede continuar durante 24 semanas adicionales (esto es, duración total del tratamiento de 48 semanas). No obstante, la duración total del tratamiento de 24 semanas se puede asociar con un mayor riesgo de recaída que la duración del tratamiento de 48 semanas (ver sección Propiedades farmacológicas).
- Genotipos 2 ó 3:
 - Se recomienda que todos los pacientes sean tratados con tratamiento doble durante 24 semanas, excepto los pacientes coinfectados con VHC/VIH que deben recibir 48 semanas de tratamiento.
- Genotipo 4:
 - En general, los pacientes infectados con genotipo 4 se consideran difíciles de tratar y los limitados datos de estudio (n=66) indican que son compatibles con una duración del tratamiento con tratamiento doble como la del genotipo 1.

Paciente con infección VHC/VIH:

La duración recomendada del tratamiento en pacientes coinfectados con VHC/VIH es de 48 semanas con tratamiento doble, con independencia del genotipo.

La respuesta virológica precoz en la semana 12, definida como la disminución de la carga viral en 2 log o niveles indetectables de ARN-VHC, ha demostrado predecir la respuesta sostenida. El valor de predicción negativo para la respuesta sostenida en pacientes coinfectados con VHC/VIH y tratados con INTRON-A® PEG CLEARCLICK® en

Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.

combinación con ribavirina fue del 99 % (67/68; Estudio 1) (ver sección Propiedades farmacológicas). Se observó un valor de predicción positivo del 50 % (52/104; Estudio 1) en pacientes coinfectados con VHC/VIH que recibieron tratamiento doble.

Repetición del tratamiento:

Todos los pacientes, independientemente de su genotipo, que han demostrado ARN-VHC sérico por debajo de los límites de detección en la semana 12 deben recibir 48 semanas de tratamiento doble. Es poco probable que los pacientes con repetición del tratamiento que no han alcanzado la respuesta virológica en la semana 12 (es decir, niveles de ARN-VHC por debajo de los límites de detección) tengan una respuesta virológica sostenida después de 48 semanas de tratamiento (ver sección Propiedades farmacológicas).

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

TRATAMIENTO TRIPLE PARA PACIENTES ADULTOS:

Consultar el prospecto de boceprevir.

TRATAMIENTO DOBLE PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS:

Dosis: La dosificación en niños a partir de 3 años de edad 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 CLEARCLICK® es de 60 mcg/m²/semana en combinación con ribavirina 15 mg/kg/día por vía oral, dividida en dos dosis administradas con alimentos (mañana y noche).

Duración:

- Genotipo 1:
 - La duración recomendada del tratamiento con tratamiento doble es de 1 año. Por extrapolación de los datos clínicos sobre el tratamiento de combinación con interferón estándar en pacientes pediátricos (valor de predicción negativo del 96 % para interferón alfa-2b/ribavirina), los pacientes que no muestran una respuesta virológica a las 12 semanas es poco probable que lleguen a tener una respuesta virológica sostenida. Por lo tanto, se recomienda que los niños y adolescentes que estén recibiendo la combinación de INTRON-A® PEG CLEARCLICK®/ribavirina interrumpan el tratamiento si sus niveles de ARN-VHC en la semana 12 disminuyen < 2 log₁₀ en comparación con los niveles antes del tratamiento, o si presentan niveles detectables de ARN-VHC en la semana 24 de tratamiento.
- Genotipos 2 ó 3:
 - La duración recomendada del tratamiento con tratamiento doble es de 24 semanas.
- Genotipo 4:
 - Solamente se trataron 5 niños y adolescentes con Genotipo 4 en el ensayo clínico con INTRON-A® PEG CLEARCLICK®/ribavirina. La duración recomendada del tratamiento con tratamiento doble es de 1 año. Se recomienda que los niños y adolescentes que estén recibiendo la combinación de INTRON-A® PEG CLEARCLICK®/ribavirina interrumpan el tratamiento si sus niveles de ARN-VHC en la semana 12 disminuyen < 2 log₁₀ en comparación con los niveles antes del tratamiento, o si presentan niveles detectables de ARN-VHC en la semana 24 de tratamiento.

MONOTERAPIA PARA PACIENTES ADULTOS:

Dosis:

El régimen de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® en monoterapia es de 0,5 ó 1,0 mcg/kg/semana. La concentración más baja disponible de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® es de 50 mcg/0,5 ml; por lo tanto en los pacientes a los que se les prescriba 0,5 mcg/kg/semana, la dosis se debe ajustar por volumen tal y como se describe en la Tabla 10. Para la dosis de 1,0 mcg/kg, se pueden hacer ajustes de volumen similares o se pueden alternar las distintas concentraciones tal y como se describe en la Tabla 10.

No se ha estudiado INTRON-A® PEG CLEARCLICK® en monoterapia en pacientes coinfectados con VHC/VIH.

TABLA 10: Dosificación en monoterapia


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Barajas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE TRABAJO



MSD

Peso corporal (kg)	0,5 mcg/kg		1 mcg/kg	
	Concentración de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® (mcg/0,5 ml)	Administrar una vez a la semana (ml)	Concentración de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® (mcg/0,5 ml)	Administrar una vez a la semana (ml)
30-35	50*	0.15	80	0.2
36-45	50	0.2	50	0.4
46-56	50	0.25	50	0.5
57-72	80	0.2	80	0.4
73-88	50	0.4	80	0.5
89-106	50	0.5	100	0.5
107-120**	80	0.4	120	0.5

El volumen mínimo administrado por lápiz es 0,2 ml

* Se debe usar el vial.

** Para pacientes > 120 kg, la dosis de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® se debe calcular en base al peso individual del paciente. Esto puede requerir combinaciones de diversas dosis y volúmenes de INTRON-A® PEG CLEARCLICK®.

Duración del tratamiento:

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

NORMAS PARA LA MODIFICACION O REDUCCION DE DOSIS (monoterapias o terapias de combinación):

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 INTRON-A® PEG CLEARCLICK® y/o ribavirina según proceda, hasta que las reacciones adversas desaparezcan. No se recomienda la reducción de la dosis de boceprevir. Boceprevir no debe administrarse en ausencia de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® y ribavirina. Como la adherencia al tratamiento puede tener importancia en el resultado de la terapia, la dosis de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® y ribavirina deberá ajustarse lo máximo posible a la dosis estándar recomendada.

Se desarrollaron en los ensayos clínicos unas normas para la modificación de la dosis.

Terapias combinadas:

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	8,5 a < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Hemoglobina en Pacientes Adultos con historia de enfermedad cardiaca estable*‡	Disminución en la hemoglobina ≥ 2 g/dl durante cualquier periodo de 4 semanas durante el tratamiento (reducción permanente de dosis)		< 12 g/dl después de 4 semanas de reducción de dosis
Leucocitos	-	1,0 a < 1,5 x 10 ⁹ /l	< 1,0 x 10 ⁹ /l

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE TRABAJO



MSD

Neutrófilos	-	0,5 a < 0,75 x 10 ⁹ /l	> 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)
Bilirrubina directa	-	-	2,5 x LSN*
Bilirrubina indirecta	>5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (durante > 4 semanas)
Creatinina sérica	-	-	> 2 mg/dl (niños y adolescentes)
Clearance de Creatinina	-	-	Suspenda el tratamiento con ribavirina si CrCL < 50 ml/min
Alanina aminotransferasa (ALT) o Aspartato aminotransferasa (AST)	-	-	2 x valor basal y > 10 x LSN* 2 x valor basal y > 10 x LSN*

0164

LSN*: Límite superior de la normalidad

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 CLEARCLICK® es hasta 1 mcg/kg/semana. Si es necesario, habrá una segunda reducción de la dosis de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® hasta 0,5 mcg/kg/semana. En niños y adolescentes, la primera reducción de dosis de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® es hasta 40 mcg/m²/semana, la segunda reducción de dosis de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® es hasta 20 mcg/m²/semana.

La reducción de la dosis de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® en adultos se puede lograr mediante la reducción del volumen prescrito o mediante la utilización de una concentración de dosis más baja tal y como se describe en la Tabla 12. La reducción de la dosis de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® en niños y adolescentes se logra mediante la modificación de la dosis recomendada en un proceso con dos pasos a partir de la dosis inicial de 60 mcg/m²/semana, reduciendo a 40 mcg/m²/semana, después, si es necesario, a 20 mcg/m²/semana.

TABLA 12: Reducción en dos pasos de la dosis de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® en la terapia de combinación en adultos

Peso corporal (kg)	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®		
	Concentración de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® (mcg/0,5 ml)	Cantidad de INTRON-A® PEG a administrar (mcg)	Volumen de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® a administrar (ml)	Concentración de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® (mcg/0,5 ml)	Cantidad de INTRON-A® PEG a administrar (mcg)	Volumen de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® a administrar (ml)
< 40	50	35	0.35	50	20	0.2
40-50	120	48	0.2	50	25	0.25

Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE TRABAJO



51-64	80	56	0.35	80	35	0.2
65-75	100	70	0.35	50	35	0.35
76-85	80	80	0.5	120	48	0.2
86-105	120	96	0.4	50	50	0.4
>105	150	105	0.35	80	64	0.4

0 164

Monoterapia:

Las normas de modificación de la dosis para pacientes adultos que utilizan INTRON-A® PEG CLEARCLICK® en monoterapia se describen en la Tabla 13.

TABLA 13: Pautas de modificación de la dosis de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® en monoterapia en adultos basadas en parámetros de laboratorio

Valores de laboratorio	Reducir la dosis de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® a la mitad si:	Interrumpir INTRON-A® PEG CLEARCLICK® si:
Neutrófilos	$\geq 0,5 \times 10^9/l$, y $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Plaquetas	$\geq 25 \times 10^9/l$, y $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

En pacientes adultos que utilizan 0,5 mcg/kg de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® en monoterapia, la reducción de la dosis se puede lograr mediante la reducción a la mitad del volumen prescrito tal y como se describe en la Tabla 14. En pacientes adultos que utilizan 1,0 mcg/kg de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® en monoterapia, la reducción de la dosis se puede lograr mediante la reducción a la mitad del volumen prescrito o mediante la utilización de una concentración de dosis más baja tal y como se describe en la Tabla 15.

Tabla 14: Dosis reducida de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® (0,25 mcg/kg) para el régimen de monoterapia de 0,5 mcg/kg en adultos

Peso corporal (kg)	Concentración de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® (mcg/0,5 ml)	Cantidad de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® a administrar (mcg)	Volumen de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® a administrar (ml)
30-35	50*	8	0.08
36-45	50*	10	0.1
46-56	50*	13	0.13
57-72	80*	16	0.1
73-88	50	20	0.2
89-106	50	25	0.25
107-120**	80	32	0.2

El volumen mínimo administrado por jeringa prellenada es 0,2 ml

* Se debe usar el vial.

** Para pacientes > 120 kg, la dosis de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® se debe calcular en base al peso individual del paciente. Esto puede requerir combinaciones de diversas dosis y volúmenes de INTRON-A® PEG CLEARCLICK®.

Tabla 15: Dosis reducida de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® (0,5 mcg/kg) para el régimen de monoterapia de 1.0 mcg/kg en adultos

Peso corporal (kg)	Concentración de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® (mcg/0,5 ml)	Cantidad de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® a administrar (mcg)	Volumen de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® a administrar (ml)
--------------------	---	---	---

[Signature]
 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

[Signature]
 Alejandro Balonas
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE TRABAJO

30-35	50*	15	0.15
36-45	50	20	0.2
46-56	50	25	0.25
57-72	80	32	0.2
73-88	50	40	0.4
89-106	50	50	0.5
107-120**	80	64	0.4

0.25
0.2
0.4
0.5
0.4

El volumen mínimo administrado por jeringa prellenada es 0,2 ml

* Se debe usar el vial.

** Para pacientes > 120 kg, la dosis de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® se debe calcular en base al peso individual del paciente. Esto puede requerir combinaciones de diversas dosis y volúmenes de INTRON-A® PEG CLEARCLICK®.

POBLACIONES ESPECIALES:**Insuficiencia renal:**

Monoterapia: INTRON-A® PEG CLEARCLICK® debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave. En los pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30-50 ml/min) la dosis inicial de INTRON-A® PEG debe reducirse en un 25%. Los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina 10-29 ml/min), incluidos los que se encuentran en hemodiálisis, deben reducir la dosis inicial de INTRON-A® PEG en un 50%. No se dispone de datos sobre el uso de INTRON-A® PEG en pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 ml/minuto (ver sección Propiedades farmacocinéticas). 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 Prospecto de ribavirina). Cuando se administra en terapia de combinación, los pacientes que presentan alteración de la función renal deben ser controlados más cuidadosamente en relación con el posible desarrollo de anemia.

Insuficiencia hepática:

No se han evaluado la seguridad y la eficacia del tratamiento con INTRON-A® PEG en pacientes que presentan insuficiencia hepática grave, por lo que no deberá emplearse INTRON-A® PEG en estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad):

No existen efectos aparentes relacionados con la edad sobre la farmacocinética de INTRON-A® PEG CLEARCLICK®. Los datos procedentes de pacientes de edad avanzada tratados con una dosis única de INTRON-A® PEG no sugieren que se precise un cambio en la dosis de INTRON-A® PEG como consecuencia de la edad (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

CONTRAINDICACIONES:

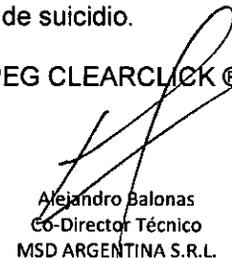
INTRON-A® PEG CLEARCLICK® está contraindicado en aquellos pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida a la sustancia activa, a algún interferón o cualquiera de los excipientes incluidos
- en la sección Formula. Historia de enfermedad cardíaca preexistente grave, incluida la cardiopatía inestable o no controlada durante los seis meses previos (ver sección Advertencias).
- Problemas médicos graves, que cursan con debilidad.
- Hepatitis autoinmune o historia de enfermedad autoinmune.
- Insuficiencia hepática grave o cirrosis hepática descompensada.
- Enfermedad tiroidea preexistente a menos que se pueda controlar con tratamiento convencional.
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC).
- Pacientes coinfectados con VHC/VIH con cirrosis y una puntuación de Child-Pugh ≥ 6 .
- Combinación de INTRON-A® PEG con telbivudina. Pacientes pediátricos con historia de un proceso psiquiátrico grave, en especial depresión grave, ideación suicida o intento de suicidio.

Ver también el prospecto de ribavirina y boceprevir si se administra INTRON-A® PEG CLEARCLICK® en terapia de combinación en pacientes con hepatitis C crónica.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Trastornos psiquiátricos y del Sistema Nervioso Central (SNC):

Se han observado efectos graves sobre el SNC, en particular depresión, ideas de suicidio e intento de suicidio en algunos pacientes durante el tratamiento con INTRON-A® PEG e incluso después de la interrupción del tratamiento, sobre todo durante el periodo de seguimiento de 6 meses. Otros efectos sobre el SNC tales como comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas en forma de ideación homicida), trastornos bipolares, manía, confusión y alteraciones del estado mental han sido observados con los interferones alfa. Se debe controlar estrechamente a los pacientes en cuanto a signos o síntomas de trastornos psiquiátricos. Si aparecen estos síntomas, el médico prescriptor debe tener en cuenta la gravedad potencial de estas reacciones adversas y debe considerarse la necesidad de un tratamiento adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o se observa ideación suicida u homicida, se recomienda interrumpir el tratamiento con INTRON-A® PEG y controlar al paciente con tratamiento psiquiátrico adecuado.

Pacientes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves

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

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

Pacientes con uso/abuso de sustancias

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

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 telbivudina monoterapia. La seguridad y eficacia de la telbivudina en combinación con interferones para el tratamiento de la hepatitis B no ha sido demostrada.

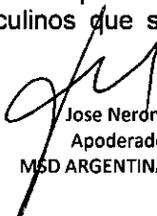
Fertilidad:

No hay datos disponibles sobre los efectos potenciales del tratamiento de INTRON-A® PEG en la fertilidad masculina o femenina.

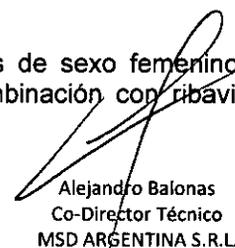
Solamente se recomienda el empleo de INTRON-A® PEG en mujeres en edad fértil cuando estén utilizando un método anticonceptivo efectivo durante el periodo de tratamiento.

Tratamiento de combinación con ribavirina

Debe tenerse una especial precaución para evitar el embarazo en pacientes de sexo femenino o en parejas de pacientes masculinos que se estén administrando INTRON-A® PEG en combinación con ribavirina. Las mujeres


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



fértiles deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 7 meses siguientes a su finalización. Los pacientes masculinos o sus parejas femeninas deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 7 meses siguientes a su finalización (ver el prospecto de ribavirina).

0164

Uso durante el embarazo y la lactancia:

No existen datos suficientes sobre la utilización del interferón alfa-2b en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). El interferón alfa- 2b ha mostrado ser abortivo en primates. Es probable que INTRON-A® PEG también provoque este efecto. Se desconoce el riesgo en seres humanos. Solamente se utilizará INTRON-A® PEG durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

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

Tratamiento de combinación con ribavirina

Ribavirina provoca graves defectos natales si se administra durante el embarazo, por lo tanto el tratamiento con ribavirina está contraindicado en mujeres embarazadas.

Crecimiento y desarrollo (niños y adolescentes)

Durante el curso del tratamiento, con una duración de hasta 48 semanas en pacientes con edades comprendidas entre 3 y 17 años, fue frecuente la pérdida de peso y la inhibición del crecimiento. Los datos a largo plazo en niños tratados con el tratamiento de combinación de interferón pegilado/ribavirina sugieren un retraso sustancial en el crecimiento. El treinta y dos por ciento (30/94) de los pacientes presentaron, 5 años después de finalizar al tratamiento, una disminución de percentil mayor a 15 en el percentil de altura en función de la edad (ver secciones Reacciones adversas y Propiedades farmacológicas).

Evaluación del beneficio/riesgo caso a caso en niños: Se debe valorar cuidadosamente el beneficio esperado del tratamiento frente a los resultados de seguridad observados en niños y adolescentes en los ensayos clínicos (ver secciones Reacciones adversas y Propiedades farmacológicas). Es importante considerar que el tratamiento de combinación indujo inhibición del crecimiento, que condujo a una reducción de la altura en algunos pacientes. Este riesgo se debe valorar frente a las características de la enfermedad del niño, tales como aparición de progresión de la enfermedad (principalmente fibrosis), comorbilidades que pueden influir negativamente sobre la progresión de la enfermedad (tales como coinfección por VIH), así como factores pronósticos de respuesta (genotipo del VHC y carga viral). Siempre que sea posible debe tratarse al niño después del crecimiento puberal, para reducir el riesgo de inhibición del crecimiento. Aunque los datos son limitados, en el estudio observacional de seguimiento a 5 años no se observó ninguna evidencia de efectos a largo plazo en la maduración sexual.

Trastornos en Sistema cardiovascular:

Al igual que con el interferón alfa-2b, los pacientes adultos con historia de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales que reciban terapia con INTRON-A® PEG deberán ser observados cuidadosamente. En los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes se recomienda la obtención de electrocardiogramas antes y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente a la terapia convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento con INTRON-A® PEG.

Trastornos metabólicos:

No hay datos en niños y adolescentes con historia de enfermedad cardíaca. **Trastornos metabólicos:** De forma no frecuente, pacientes adultos tratados con interferón alfa por una hepatitis C crónica han desarrollado trastornos tiroideos, tanto del tipo de hipotiroidismo como de hipertiroidismo. Aproximadamente el 21 % de los niños tratados con la terapia de combinación de INTRON-A® PEG/ribavirina desarrollaron un incremento de la hormona estimulante del tiroides (TSH). Aproximadamente otro 2 % presentó una disminución transitoria por debajo del límite inferior de normalidad. Antes de iniciar el tratamiento con INTRON-A® PEG, deben evaluarse los niveles de TSH y cualquier alteración tiroidea detectada en ese momento debe resolverse con tratamiento convencional. Determinar los niveles de TSH si, durante el curso de la terapia, un paciente desarrollara síntomas compatibles con una posible disfunción tiroidea. En caso de disfunción tiroidea, podrá continuarse el tratamiento con INTRON-A® PEG si los niveles de TSH pueden mantenerse dentro del rango normal con medicamentos oportunos. Niños y adolescentes deberán ser controlados cada 3 meses por si aparecen signos de disfunción tiroidea (por ejemplo, TSH).

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

. En pacientes tratados con INTRON-A® PEG se observó hiperglicemia. En pacientes tratados con interferones alfa, incluido INTRON-A® PEG, 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. 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.

0164

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

Trastornos oftalmológicos:

Después del tratamiento con interferones alfa se han notificado raramente alteraciones oftalmológicas, tales como hemorragias retinianas, exudados retinianos, desprendimiento seroso de la retina y oclusión venosa o arterial retiniana (ver sección Reacciones adversas). Todos los pacientes deben someterse a una exploración oftalmológica basal. Todo paciente que presente síntomas oculares, tales como pérdida de la agudeza o del campo visual debe someterse inmediatamente a una exploración oftalmológica completa. Se recomiendan exploraciones oftalmológicas periódicas durante el tratamiento con INTRON-A® PEG, especialmente en pacientes con trastornos que puedan estar asociados con retinopatías, tales como la diabetes mellitus o la hipertensión. Se deberá considerar la interrupción de INTRON-A® PEG en pacientes que desarrollen nuevas alteraciones oftalmológicas o empeoramiento de las mismas.

Trastornos cerebrovasculares

Se han observado eventos cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos en pacientes tratados con terapias de interferones alfa, incluyendo INTRON-A® PEG. 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.

Trastornos de medula ósea

INTRON-A® PEG suprime la función de la medula ósea, resultando a veces en citopenias. Se debe discontinuar INTRON-A® PEG 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.

Trastornos autoinmunes

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos y alteraciones autoinmunes durante el tratamiento con interferones alfa. Los pacientes predispuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes pueden presentar un riesgo elevado. Los pacientes con signos o síntomas compatibles con alteraciones autoinmunes deberán ser evaluados cuidadosamente, y se deberá volver a evaluar el beneficio-riesgo de continuar la terapia con interferón (ver también sección Advertencias: Alteraciones tiroideas y sección Reacciones adversas).

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

Pancreatitis

Se ha observado pancreatitis fatal y no fatal en pacientes tratados con interferón alfa. La terapia con INTRON-A® PEG 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 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.



Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

**0164****Pirexia**

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

Deshidratación

Dado que en algunos pacientes tratados con interferones alfa se ha observado el desarrollo de hipotensión por deshidratación, en los pacientes tratados con INTRON-A® PEG debe mantenerse una hidratación adecuada. Puede precisarse fluidoterapia.

Trastornos pulmonares

En pacientes tratados con interferón alfa se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. Todo paciente que desarrolle pirexia, tos, disnea u otros síntomas respiratorios debe ser sometido a estudio radiológico de tórax. Si la placa de tórax muestra infiltrados pulmonares o existe evidencia de afectación de la función pulmonar, el paciente debe ser estrechamente controlado y, si se precisa, suspender el tratamiento con el interferón alfa. La pronta suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides ha mostrado conllevar la resolución de los efectos adversos pulmonares.

Insuficiencia hepática

INTRON-A® PEG aumenta el riesgo de descompensación hepática y muerte en pacientes con cirrosis. Como con todos los interferones, suspender el tratamiento con INTRON-A® PEG en los pacientes que desarrollen prolongación de los marcadores de coagulación lo cual puede indicar descompensación hepática. En pacientes cirróticos, se deben controlar estrechamente las enzimas hepáticas y la función hepática.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal que recibieron productos con interferón alfa, incluyendo INTRON-A® PEG, 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 debe ser ajustada o discontinuada (Ver: "farmacología clínica" y "dosis y administración"). La monoterapia con INTRON-A® PEG 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 aguda

Durante la terapia con interferón alfa-2b se han observado raramente reacciones agudas de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia). Si estas reacciones ocurren durante la terapia con INTRON-A® PEG, el tratamiento debe ser discontinuado y se debe aplicar la terapia apropiada inmediatamente. Las erupciones transitorias no necesitan suspensión del tratamiento,

Pruebas de laboratorio

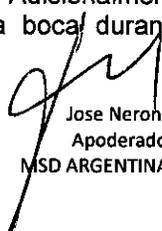
Antes de iniciar la terapia se deben realizar en todos los pacientes exámenes hematológicos y de bioquímica sérica estándar y una prueba de la función tiroidea. Los valores basales adecuados que pueden considerarse como guía antes del inicio de la terapia con INTRON-A® PEG son:

- Plaquetas $\geq 100.000/mm^3$
- Recuento de neutrófilos $\geq 1.500/mm^3$
- Nivel de TSH deberá encontrarse dentro de los límites de la normalidad

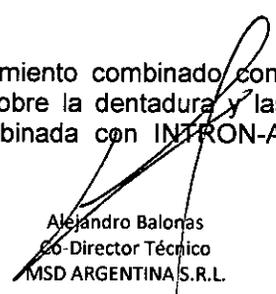
Las determinaciones de laboratorio se tienen que realizar en las semanas 2 y 4 de terapia, y periódicamente después según sea clínicamente adecuado. Los niveles de ARN-VHC deben medirse periódicamente durante el tratamiento (ver sección Posología y administración).

Desórdenes dentales y peridentales

Fueron reportados desórdenes dentales y peridentales en pacientes en tratamiento combinado con INTRON-A® PEG/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. Los


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

pacientes deben cepillarse los dientes adecuadamente 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.

0164

Coinfección con VHC/VIH

Toxicidad mitocondrial y acidosis láctica

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

Descompensación hepática en pacientes coinfectados con VHC/VIH con cirrosis avanzada

Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada que reciban TARGA pueden presentar mayor riesgo de descompensación hepática y muerte. La adición del tratamiento con interferones alfa solo o en combinación con ribavirina puede aumentar el riesgo en este subgrupo de pacientes. Otros factores basales en pacientes coinfectados que pueden ir asociados con un mayor riesgo de descompensación hepática incluyen el tratamiento con didanosina y concentraciones séricas elevadas de bilirrubina. Los pacientes coinfectados que reciban tanto tratamiento antirretroviral como tratamiento frente a la hepatitis deben ser controlados estrechamente, evaluando su puntuación de Child-Pugh durante el tratamiento. Los pacientes que desarrollen descompensación hepática deben suspender inmediatamente el tratamiento frente a la hepatitis y se debe reevaluar el tratamiento antirretroviral.

Alteraciones hematológicas en pacientes coinfectados con VHC/VIH

Los pacientes coinfectados con VHC/VIH que estén recibiendo tratamiento con peginterferón alfa- 2b/ribavirina y TARGA pueden presentar mayor riesgo de desarrollar alteraciones hematológicas (como neutropenia, trombocitopenia y anemia) en comparación con los pacientes mono infectados con VHC. Aunque la mayoría de ellas se pueden resolver mediante la reducción de dosis, se debe realizar un estrecho seguimiento de los parámetros hematológicos en esta población de pacientes (ver sección Posología y administración y más abajo "Pruebas de laboratorio" y la sección Reacciones adversas). Los pacientes tratados con INTRON-A® PEG y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina presentan mayor riesgo de desarrollar anemia por lo tanto no se recomienda el uso concomitante de esta combinación con zidovudina (ver sección Interacciones con otros medicamentos).

Pacientes con niveles bajos de CD4

En pacientes coinfectados con VHC/VIH, los datos disponibles sobre eficacia y seguridad son limitados (N = 25) en pacientes con niveles de CD4 menores de 200 células/microlitros. Por lo tanto se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con niveles bajos de CD4.

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

Monoterapia de mantenimiento a largo plazo

Se ha demostrado en un estudio clínico que peginterferón alfa-2b en dosis bajas (0,5 mcg/kg/semana) no es eficaz en monoterapia de mantenimiento a largo plazo (con una duración media de 2,5 años) para la prevención de la progresión de la enfermedad en los no respondedores con cirrosis compensada. No fue observado ningún efecto estadísticamente significativo en el tiempo hasta la aparición del primer evento clínico (descompensación hepática, carcinoma hepatocelular, muerte y/o trasplante de hígado) en comparación con la ausencia de tratamiento. Por consiguiente, INTRON-A® PEG no debe utilizarse como monoterapia de mantenimiento a largo plazo.

Pacientes que han recibido un trasplante de órganos

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de INTRON-A® PEG solo o en combinación con ribavirina en el tratamiento de la hepatitis C en pacientes que han recibido un trasplante de hígado o de otro órgano.

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

telbivudinatelbivudina

Otros


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Bajonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



En algunos pacientes tratados con dosis altas en indicaciones oncológicas y generalmente de edad avanzada, se ha observado de manera más significativa torpeza mental y coma, incluidos casos de encefalopatía. Aunque estos efectos son generalmente reversibles, en unos pocos pacientes su resolución completa ha requerido hasta tres semanas. En muy raras ocasiones, con dosis elevadas de interferón alfa se han registrado convulsiones.

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

Debido a la notificación de casos de exacerbación de la enfermedad psoriásica preexistente y sarcoidosis con interferón alfa, el empleo de INTRON-A® PEG en los pacientes con psoriasis o sarcoidosis solamente se recomienda si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Información importante sobre algunos de los componentes de INTRON-A® PEG CLEARCLICK®

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 0,7 ml, esto es, esencialmente "libre de sodio".

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Advertir a los pacientes que muestren fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento con INTRON-A® PEG CLEARCLICK® que eviten la conducción o el uso de máquinas.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS:

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

Telbivudina

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

Metadona

En pacientes con hepatitis C crónica que estaban en terapia de mantenimiento estable con metadona y que no habían recibido previamente peginterferón alfa-2b, la adición de 1,5 mcg/kg/semana de INTRON-A® PEG por vía subcutánea durante 4 semanas aumentó el AUC de R-metadona en aproximadamente un 15 % (95 % de IC para una estimación del intervalo de AUC de 103 – 128 %).

Se desconoce la importancia clínica de este hecho; no obstante, se debe controlar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de un aumento del efecto sedante, así como de depresión respiratoria. Se debe considerar el riesgo de prolongación del intervalo QTc, especialmente en pacientes que estén recibiendo dosis altas de metadona.

Efecto de Peginterferón alfa-2b sobre medicamentos co-administrados: En 3 estudios de farmacología clínica de dosis múltiples, se evaluó la posible interacción de peginterferón alfa-2b (INTRON-A® PEG) sobre sustratos de enzimas metabólicas. En estos estudios, se investigaron los efectos de regímenes de dosis múltiples de peginterferón alfa-2b (INTRON-A® PEG) en pacientes con hepatitis C (1,5 mcg/semana) o en pacientes sanos (1 mcg/semana o 3 mcg/semana) (Tabla 16). No se ha observado una interacción farmacocinética clínicamente significativa entre peginterferón alfa-2b (INTRON-A® PEG) y tolbutamida, midazolam o dapsona; por tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando peginterferón alfa-2b (INTRON-A® PEG) se administre con medicamentos metabolizados por CYP2C9, CYP3A4 y N-acetiltransferasa. La administración concomitante de peginterferón alfa-2b (INTRON-A® PEG) con


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Batonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

cafeína o desipramina aumentó ligeramente la exposición de cafeína y desipramina. Cuando a los pacientes se les administra INTRON-A® PEG con medicamentos metabolizados por CYP1A2 o CYP2D6, es poco probable que el grado de descenso en la actividad del citocromo P 450 tenga un impacto clínico, excepto con medicamentos que tengan un estrecho margen terapéutico (Tabla 17).

Tabla 16: Efecto de Peginterferón alfa-2b sobre medicamentos co-administrados

0 164

Medicamento co-administrado	Dosis de peginterferón alfa-2b	Población del estudio	Cociente medio geométrico (Cociente con/sin peginterferón alfa-2b)	
			AUC (90% IC)	C _{max} (90% IC)
Cafeína (Sustrato de CYP1A2)	1,5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes con hepatitis C crónica (N=22)	1,39 (1,27, 1,51)	1,02 (0,95, 1,09)
	1 mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes sanos (N=24)	1,18 (1,07, 1,31)	1,12 (1,05, 1,19)
	3 mcg/kg/semana (2 semanas)	Pacientes sanos (N=13)	1,36 (1,25, 1,49)	1,16 (1,10, 1,24)
Tolbutamida (Sustrato de CYP2C9)	1,5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes con hepatitis C crónica (N=22)	1,1# (0,94, 1,28)	NA
	1 mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes sanos (N=24)	0,90# (0,81, 1,00)	NA
	3 mcg/kg/semana (2 semanas)	Pacientes sanos (N=13)	0,95 (0,89, 1,01)	0,99 (0,92, 1,07)
Dextrometorfano hidrobromuro (Sustrato de CYP2D6 y CYP3A)	1,5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes con hepatitis C crónica (N=22)	0,96## (0,73, 1,26)	NA
	1 mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes sanos (N=24)	2,03# (1,55, 2,67)	NA
Desipramina (Sustrato de CYP2D6)	3 mcg/kg/semana (2 semanas)	Pacientes sanos (N=13)	1,30 (1,18, 1,43)	1,08 (1,00, 1,16)
Midazolam (Sustrato de CYP3A4)	1,5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes con hepatitis C crónica (N=24)	1,07 (0,91, 1,25)	1,12 (0,94, 1,33)
	1 mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes sanos (N=24)	1,07 (0,99, 1,16)	1,33 (1,15, 1,53)
	3 mcg/kg/semana (2 semanas)	Pacientes sanos (N=13)	1,18 (1,06, 1,32)	1,24 (1,07, 1,43)
Dapsona (Sustrato de N-acetiltransferasa)	1,5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes con hepatitis C crónica (N=24)	1,05 (1,02, 1,08)	1,03 (1,00, 1,06)

Calculado a partir de datos de orina recogida en un intervalo de 48 h

Calculado a partir de datos de orina recogida en un intervalo de 24 h

Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Bajonas
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.



Tabla 17: Precauciones en la coadministración (INTRON-A® PEG se debe administrar con precaución cuando se coadministre con los siguientes medicamentos)

Medicamentos	Signos, Síntomas y Tratamiento	Mecanismo y Factores de Riesgo
Teofilina	La coadministración de teofilina con el producto (INTRON-A® PEG CLEARCLICK ®) puede aumentar las concentraciones sanguíneas de teofilina. Se recomienda la coadministración con precaución de teofilina con el producto (INTRON-A® PEG CLEARCLICK ®). Los prospectos de teofilina deben hacer referencia a la coadministración con el producto (INTRON-A® PEG CLEARCLICK ®)	Se suprime el metabolismo de teofilina por la acción inhibitoria del producto (INTRON-A® PEG CLEARCLICK ®) sobre CYP1A2.
Tioridazina	La coadministración de tioridazina con el producto (INTRON-A® PEG CLEARCLICK ®) puede aumentar las concentraciones sanguíneas de tioridazina. Se recomienda la coadministración con precaución de tioridazina con el producto (INTRON-A® PEG CLEARCLICK ®). Los prospectos de tioridazina deben hacer referencia a la coadministración con el producto (INTRON-A® PEG CLEARCLICK ®)	Se suprime el metabolismo de tioridazina por la acción inhibitoria del producto (INTRON-A® PEG CLEARCLICK ®) sobre CYP2D6.
Teofilina, Antipirina, Warfarina	Se ha notificado la elevación de las concentraciones sanguíneas de estos medicamentos cuando se administran en combinación con otros medicamentos con interferón y por tanto, se debe tener precaución.	Se puede suprimir el metabolismo de otros medicamentos en el hígado.
Zidovudina	Cuando se administra en combinación con otros medicamentos con interferón, puede intensificarse el efecto supresor sobre la función de la médula ósea y puede producirse el agravamiento de la reducción de las células sanguíneas, como la disminución de los glóbulos blancos.	Se desconoce el mecanismo de acción, pero se considera que ambos medicamentos tienen efectos depresores de la médula ósea.
Tratamiento inmunosupresor	Cuando se administra en combinación con otros medicamentos con interferón, puede debilitarse el efecto del tratamiento inmunosupresor en pacientes trasplantados (riñón, médula ósea, etc).	Se considera que se pueden inducir reacciones de rechazo del injerto.

No se observaron interacciones farmacocinéticas entre INTRON-A® PEG CLEARCLICK ® y ribavirina en un estudio farmacocinético de dosis repetidas.

Coinfección con VHC/VIH: Análogos de nucleósidos


 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


 Alejandro Batonas
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE TRABAJO



El empleo de análogos de los nucleósidos, solos o en combinación con otros nucleósidos, ha producido en algunos casos acidosis láctica. Farmacológicamente, la ribavirina aumenta in vitro los metabolitos fosforilados de los nucleósidos púricos. Esta actividad puede potenciar el riesgo de acidosis láctica inducida por análogos de los nucleósidos de purina (por ejemplo, didanosina o abacavir). No se recomienda la coadministración de ribavirina y didanosina. Se han notificado informes de toxicidad mitocondrial, en particular acidosis láctica y pancreatitis, algunos con desenlace fatal (ver Prospecto el prospecto de ribavirina).

Se han notificado casos de exacerbación de anemia por ribavirina cuando zidovudina forma parte del régimen utilizado para tratar el VIH aunque el mecanismo exacto no está claro. No se recomienda el uso concomitante de ribavirina con zidovudina debido a un mayor riesgo de anemia (ver "Advertencias y Precauciones de uso"). Se debe considerar sustituir la zidovudina del régimen de tratamiento antirretroviral de combinación si este ya está instaurado. Esto es particularmente importante en pacientes con historia conocida de anemia inducida por zidovudina

REACCIONES ADVERSAS:

TRATAMIENTO TRIPLE PARA PACIENTES ADULTOS:

Consultar el prospecto de bocéprevir.

TRATAMIENTO DOBLE Y MONOTERAPIA PARA PACIENTES ADULTOS:

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentes notificadas durante ensayos clínicos en adultos con INTRON-A® PEG en combinación con ribavirina, observadas en más de la mitad de los pacientes del estudio, fueron fatiga, cefalea y reacción en la zona de inyección. Otras reacciones adversas notificadas en más del 25 % de los pacientes fueron náuseas, escalofríos, insomnio, anemia, pirexia, mialgia, astenia, dolor, alopecia, anorexia, pérdida de peso, depresión, erupción cutánea e irritabilidad. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron generalmente de gravedad leve a moderada y se controlaron sin la necesidad de modificar las dosis o suspender la terapia. La fatiga, alopecia, prurito, náuseas, anorexia, peso disminuido, irritabilidad e insomnio se producen con una tasa notablemente inferior en pacientes tratados con INTRON-A® PEG en monoterapia en comparación con los tratados con la terapia de combinación (ver Tabla 18).

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento se notificaron en adultos en ensayos clínicos o a través de la vigilancia postcomercialización en pacientes tratados con peginterferón alfa- 2b, incluyendo INTRON-A® PEG en monoterapia o terapia con INTRON-A® PEG/ribavirina. Estas reacciones se enumeran en la tabla 18 según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia (muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Tabla 18: Reacciones adversas notificadas en adultos en ensayos clínicos o a través de la vigilancia postcomercialización en pacientes tratados con peginterferón alfa-2b, incluyendo INTRON-A® PEG en monoterapia o INTRON-A® PEG + ribavirina

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Infección viral*, faringitis*
Frecuentes:	Infección bacteriana (incluyendo sepsis), infección fúngica, influenza, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, herpes simple, sinusitis, otitis media, rinitis
Poco frecuentes:	Infección en la zona de inyección, infección del tracto respiratorio inferior
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Anemia, neutropenia
Frecuentes:	Anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatía
Muy raras:	Anemia aplásica
Frecuencia no conocida:	Aplasia eritrocitaria pura
Trastornos del sistema inmunológico:	
Poco frecuentes:	Hipersensibilidad a fármaco


Jose Nerche
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

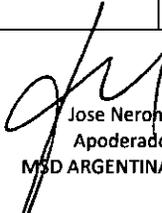

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE TRABAJO

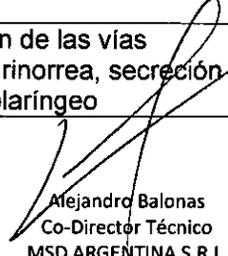


0164

Raras:	Sarcoidosis	
Frecuencia no conocida:	Reacciones de hipersensibilidad aguda como angioedema, anafilaxis y reacciones anafilácticas que incluyen shock anafiláctico, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica, lupus eritematoso sistémico	
Trastornos endocrinos		
Frecuentes:	Hipotiroidismo, hipertiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Muy frecuentes:	Anorexia	
Frecuentes:	Hipocalcemia, hiperuricemia, deshidratación, apetito aumentado	
Poco frecuentes:	Diabetes mellitus, hipertrigliceridemia	
Raras:	Cetoacidosis diabética	
Trastornos psiquiátricos		
Muy frecuentes:	Depresión, ansiedad*, labilidad emocional*, concentración alterada, insomnio	
Frecuentes:	Agresión, agitación, reacción de ira, alteración del humor, comportamiento anormal, nerviosismo, trastorno del sueño, libido disminuida, apatía, sueños anormales, llanto	
Poco frecuentes:	Suicidio, intento de suicidio, ideación suicida, psicosis, alucinación, crisis de angustia	
Raras:	Trastorno bipolar	
Frecuencia no conocida:	Ideación homicida, manía	
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes:	Cefalea, mareo	
Frecuentes:	Amnesia, alteración de la memoria, síncope, migraña, ataxia, confusión, neuralgia, parestesia, hipoestesia, hiperestesia, hipertonia, somnolencia, alteración de la atención, temblor, disgeusia	
Poco frecuentes:	Neuropatía, neuropatía periférica	
Raras:	Convulsión	
Muy raras:	Hemorragia cerebrovascular, isquemia cerebrovascular, encefalopatía	
Frecuencia no conocida:	Parálisis facial, mononeuropatías	
Trastornos oculares		
Frecuentes:	Deterioro visual, visión borrosa, fotofobia, conjuntivitis, irritación ocular, trastornos lacrimales, dolor ocular, ojo seco	
Poco frecuentes:	Exudados retinianos	
Raras:	Pérdida de la agudeza visual o del campo visual, hemorragia retiniana, retinopatía, oclusión arterial retiniana, oclusión venosa retiniana neuritis óptica, papiledema, edema macular	
Frecuencia no conocida:	Desprendimiento seroso de la retina	
Trastornos del oído y del laberinto		
Frecuentes:	Audición alterada/perdida, acúfenos, vértigo	
Poco frecuentes:	Dolor de oídos	
Trastornos cardiacos		
Frecuentes:	Palpitaciones, taquicardia	
Poco frecuentes:	Infarto de miocardio	
Raras:	Insuficiencia cardiaca congestiva, cardiomiopatía, arritmia, pericarditis	
Muy raras:	Isquemia cardiaca	
Frecuencia no conocida:	Derrame pericárdico	
Trastornos vasculares		
Frecuentes:	Hipotensión, hipertensión, rubefacción	
Raras:	Vasculitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Muy frecuentes:	Disnea*, tos*	
Frecuentes:	Disfonía, epistaxis, trastorno respiratorio, congestión de las vías respiratorias, congestión sinusal, congestión nasal, rinorrea, secreción aumentada de vías aéreas superiores, dolor faringolaríngeo	


 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


 Alejandro Balonas
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE TRABAJO



0164

Muy raras:	Enfermedad pulmonar intersticial
Frecuencia no conocida:	Fibrosis pulmonar, hipertensión arterial pulmonar#
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Vómitos *, náuseas, dolor abdominal, diarrea, boca seca*
Frecuentes:	Dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estomatitis, ulceración de la boca, glosodinia, hemorragia gingival, estreñimiento, flatulencia, hemorroides, queilitis, distensión abdominal, gingivitis, glositis, trastorno de diente
Poco frecuentes	Pancreatitis, dolor bucal
Raras:	Colitis isquémica
Muy raras:	Colitis ulcerosa
Frecuencia no conocida:	Pigmentación lingual
Trastornos hepato biliares	
Frecuentes:	Hiperbilirrubinemia, hepatomegalia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Alopecia, prurito*, piel seca*, erupción cutánea*
Frecuentes:	Psoriasis, reacción de fotosensibilidad, erupción maculopapular, dermatitis, erupción eritematosa, eczema, sudores nocturnos, hiperhidrosis, acné, furúnculo, eritema, urticaria, textura anormal del pelo, trastorno de las uñas
Raras:	Sarcoidosis cutánea
Muy raras:	Síndrome de Stevens- Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Mialgia, artralgia, dolor musculoesquelético
Frecuentes:	Artritis, dolor de espalda, espasmos musculares, dolor en una extremidad
Poco frecuentes	Dolor óseo, debilidad muscular
Raras:	Rabdomiolisis, miositis, artritis reumatoide
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Micciones frecuentes, poliuria, anormalidad de la orina
Raras:	Fallo renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes:	Amenorrea, dolor de mama, menorragia, trastorno menstrual, trastorno ovárico, trastorno vaginal, disfunción sexual, prostatitis, disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Reacción en la zona de inyección *, inflamación de la zona de inyección, fatiga, astenia, irritabilidad, escalofrío, fiebre, enfermedad de tipo gripal, dolor
Frecuentes:	Dolor torácico, malestar torácico, dolor en la zona de inyección, malestar general, edema de cara, edema periférico, sensación anormal, sed
Raras:	Necrosis en la zona de inyección
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Peso disminuido

*Estas reacciones adversas fueron frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en ensayos clínicos en los pacientes tratados con INTRON-A® PEG en monoterapia.

#Prospecto de los productos que contienen interferón, ver debajo de Hipertensión arterial pulmonar.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en adultos

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

En un ensayo clínico, aproximadamente el 1,2 % de los pacientes tratados con INTRON-A® PEG a interferón alfa-2b en combinación con ribavirina notificaron durante el tratamiento efectos psiquiátricos con amenaza para la vida. Estos efectos incluyeron ideación suicida e intento de suicidio (Ver sección Advertencias). Los efectos adversos cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotoxicos (ver sección Advertencias). En

Jose Nerone
Apoderado
M&D ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

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

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

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

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

Pacientes coinfectados con VHC/VIH

Resumen del perfil de seguridad

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Toxicidad mitocondrial

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

Valores de laboratorio en pacientes coinfectados con VHC/VIH

Aunque las toxicidades hematológicas de neutropenia, trombocitopenia y anemia se produjeron con más frecuencia en pacientes coinfectados con VHC/VIH, la mayoría se pudieron resolver mediante la modificación de las dosis y raramente requirieron la suspensión anticipada del tratamiento (ver sección Advertencias). Las alteraciones hematológicas se notificaron con más frecuencia en pacientes que recibieron INTRON-A® PEG en combinación con ribavirina en comparación con los pacientes que recibieron interferón alfa-2b en combinación con ribavirina. En el Estudio 1 (ver sección Propiedades farmacológicas), se observó disminución en el recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 500 células/mm³ en el 4 % (8/194) de los pacientes, y se observó una disminución de plaquetas por debajo de 50.000/mm³ en el 4 % (8/194) de los pacientes que recibieron INTRON-A® PEG en combinación con ribavirina. Se notificó anemia (hemoglobina < 9,4 g/dl) en el 12 % (23/194) de los pacientes tratados con INTRON-A® PEG en combinación con ribavirina.

Disminución de linfocitos CD4

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

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

Población pediátrica

Resumen del perfil de seguridad



Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



En un ensayo clínico con 107 niños y adolescentes (3 a 17 años de edad) tratados con la terapia de combinación de INTRON-A® PEG y ribavirina, se requirieron modificaciones de dosis en el 25 % de los pacientes, más frecuentemente por anemia, neutropenia y pérdida de peso. En general, el perfil de reacciones adversas en niños y adolescentes fue similar al observado en adultos, aunque específicamente en pediatría se plantea el hecho de producirse la inhibición del crecimiento. Durante el tratamiento de combinación de hasta 48 semanas con INTRON-A® PEG y ribavirina, se observó inhibición del crecimiento, que condujo a una reducción de la altura en algunos pacientes (ver sección Advertencias). La pérdida de peso y la inhibición del crecimiento fueron muy frecuentes durante el tratamiento (al final del tratamiento, la media de la disminución basal del peso y del percentil de altura fueron de 15 percentiles y 8 percentiles respectivamente) y se inhibió la velocidad de crecimiento (< 3er percentil en el 70 % de los pacientes).

Al final de las 24 semanas del seguimiento después del tratamiento, la media de la disminución basal en los percentiles de peso y altura fueron todavía de 3 percentiles y 7 percentiles respectivamente, y el 20 % de los niños continuaron teniendo un crecimiento inhibido (velocidad de crecimiento < al 3er percentil). Noventa y cuatro de los 107 pacientes fueron reclutados para un ensayo clínico de seguimiento a largo plazo de 5 años. Los efectos sobre el crecimiento fueron menores en los pacientes tratados durante 24 semanas que en los tratados durante 48 semanas. Entre los pacientes tratados durante 24 o 48 semanas desde el momento previo al tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo, los percentiles de altura en función de la edad disminuyeron 1,3 y 9,0 percentiles respectivamente. Veinticuatro por ciento de los pacientes (11/46) tratados durante 24 semanas y el 40% de los pacientes (19/48) tratados durante 48 semanas tuvieron una disminución de más de 15 en el percentil de altura en función de la edad desde el momento previo al tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo de 5 años en comparación con el percentil basal en el momento previo al tratamiento. En el once por ciento de los pacientes (5/46) tratados durante 24 semanas y en el 13% de los pacientes (6/48) tratados durante 48 semanas se observó una disminución de más de 30 en los percentiles de altura en función de la edad desde el valor basal en el momento previo al tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo de 5 años. Respecto al peso, desde el momento previo al tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo, los percentiles del peso en función de la edad disminuyeron 1,3 y 5,5 percentiles en los pacientes tratados durante 24 semanas o 48 semanas respectivamente. Respecto al índice de masa corporal (IMC), desde el momento previo al tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo, los percentiles del IMC en función de la edad disminuyeron 1,8 y 7,5 percentiles en los pacientes tratados durante 24 semanas o 48 semanas respectivamente. La disminución en la media del percentil de altura tras 1 año de seguimiento a largo plazo fue más destacada en niños de edad prepuberal. La disminución de la altura, el peso y de las puntuaciones Z del IMC observadas durante la fase de tratamiento en comparación con una población normal, no se recuperaron totalmente al final del período de seguimiento a largo plazo en los niños tratados con 48 semanas de tratamiento (ver sección Advertencias).

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

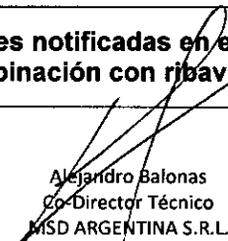
Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, fueron notificadas en el estudio en niños y adolescentes, tratados con INTRON-A® PEG en combinación con ribavirina. Estas reacciones se enumeran en la Tabla 19 de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema y frecuencia (muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 19: Reacciones adversas muy frecuentes, frecuentes y poco frecuentes notificadas en el ensayo clínico en niños y adolescentes, tratados con INTRON-A® PEG en combinación con ribavirina


 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


 Alejandro Balonas
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE TRABAJO**MSD**

0164

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Infección por hongos, influenza, herpes oral, otitis media, faringitis estreptocócica, nasofaringitis, sinusitis
Poco frecuentes:	Neumonía, ascariasis, enterobiasis, herpes zoster, celulitis, infección del tracto urinario, gastroenteritis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Anemia, leucopenia, neutropenia
Frecuentes:	Trombocitopenia, linfadenopatía
Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Anorexia, apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Ideación suicida, intento de suicidio, depresión, agresión, labilidad afectiva, reacción de ira, agitación, ansiedad, alteración del humor, inquietud, nerviosismo, insomnio
Poco frecuentes:	Comportamiento anormal, estado de ánimo deprimido, trastorno emocional, miedo, pesadilla
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea, mareo
Frecuentes:	Disgeusia, síncope, alteración de la atención, somnolencia, sueño deficiente
Poco frecuentes:	Neuralgia, letargia, parestesia, hipoestesia, hiperactividad psicomotora, temblor
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Dolor ocular
Poco frecuentes:	Hemorragia conjuntival, prurito en el ojo, queratitis, visión borrosa, fotofobia
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes:	Vértigo
Trastornos cardiacos	
Frecuentes:	Palpitaciones, taquicardia
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Rubefacción
Poco frecuentes:	Hipotensión, Palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Tos, epistaxis, dolor faringolaríngeo
Poco frecuentes:	Sibilancia, molestia nasal, rinorrea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, vómitos, náuseas
Frecuentes:	Diarrea, estomatitis aftosa, queilosis, ulceración de la boca, molestias en el estómago, dolor bucal
Poco frecuentes:	Dispepsia, gingivitis
Trastornos hepato biliares	
Poco frecuentes:	Hepatomegalia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Alopecia, piel seca
Frecuentes:	Prurito, erupción cutánea, erupción eritematosa, eczema, acné, eritema
Poco frecuentes:	Reacción de fotosensibilidad, erupción maculopapular, exfoliación de la piel, trastorno de la pigmentación, dermatitis atópica, cambio de color de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Mialgia, artralgia
Frecuentes:	Dolor musculoesquelético, dolor en una extremidad, dolor de espalda
Poco frecuentes:	Contractura muscular, sacudidas musculares
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes:	Proteinuria


 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


 Alejandro Balonas
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE TRABAJO

0164

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Mujer: Dismenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Eritema en la zona de inyección, fatiga, pirexia, escalofríos, enfermedad de tipo gripal, astenia, dolor, malestar general, irritabilidad
Frecuentes:	Reacción en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, erupción cutánea en la zona de inyección, sequedad en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, sensación de frío
Poco frecuentes:	Dolor torácico, malestar torácico, dolor facial
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Disminución de la tasa de crecimiento (disminución de altura y/o peso por edad)
Frecuentes:	Tirotropina elevada en sangre, tiroglobulina aumentada
Poco frecuentes:	Anticuerpos anti-tiroideos positivos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Poco frecuentes:	Contusión

§efecto de clase de los productos que contienen interferón-alfa – notificados en terapia estándar con interferón en adultos y pacientes pediátricos; notificado con INTRON-A® PEG en pacientes adultos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en niños y adolescentes

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

SOBREDOSIS:

Se han notificado dosis de hasta 10,5 veces la dosis prevista. La dosis diaria máxima notificada es de 1.200 mcg durante un día. En general, las reacciones adversas observadas en los casos de sobredosis con INTRON-A® PEG son coherentes con el perfil de seguridad conocido de INTRON-A® PEG; sin embargo, la gravedad de las reacciones puede ser mayor. Los métodos habituales para aumentar la eliminación del medicamento, por ejemplo la diálisis, no han demostrado ser útiles. No hay disponible ningún antídoto específico para INTRON-A® PEG; por lo tanto, en casos de sobredosis se recomienda realizar un tratamiento sintomático y un estrecho control 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 mcg, 80 mcg, 100 mcg, 120 mcg y 150 mcg:

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

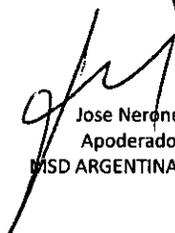
CONSERVACIÓN:

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.

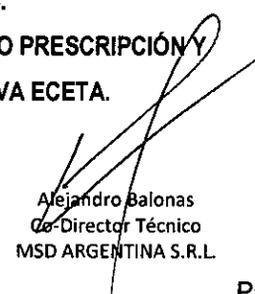
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y

VIGILANCIA MÉDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN UNA NUEVA ECETA.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE TRABAJO



MSD

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

0 - 64

Fabricado por: **MSD International GmbH**, Singapore Branch-Biotech Facility, 60 Tuas West Drive, Singapur 638413
FABRICADO EN SINGAPUR

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT: ...

CCDS: CCDS-MK4031-ALL-082015 Tracer: 4031-ARG-2016-013510


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

**INFORMACION PARA EL PACIENTE
INTRON-A® PEG CLEARCLICK®
Peginterferón alfa-2b
Polvo liofilizado para solución inyectable
Jeringa prellenada (Para administración SUBCUTÁNEA)
Venta Bajo Receta Archivada**

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, contiene información importante para usted.

- Por favor lea cuidadosamente este prospecto antes de que empiece a tomar su medicamento, incluso si usted está renovando su prescripción. Parte de la información del prospecto anterior puede haber cambiado.
- 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 solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Consulte a su médico ante la aparición de efectos adversos, aun si no están listados en este prospecto.

¿Qué es INTRON-A® PEG CLEARCLICK® y para qué se utiliza?

El principio activo de este medicamento es una proteína denominada peginterferón alfa-2b que pertenece al grupo de los interferones. Los interferones son elaborados por su propio sistema inmunológico para ayudarle a combatir las infecciones y las enfermedades graves. Este medicamento se le inyecta para que ayude a su sistema inmunológico. Este medicamento se utiliza para tratar la hepatitis C crónica, una infección vírica del hígado.

Adultos

El uso de la combinación de este medicamento, ribavirina y boceprevir está recomendado para algunos tipos de infección del virus de la hepatitis C crónica (también llamada infección por VHC) en adultos a partir de 18 años de edad. Puede utilizarse en adultos que no han sido tratados previamente para la infección por VHC (virus de la hepatitis C) o que hayan utilizado anteriormente medicamentos llamados interferones e interferón pegilados.

La combinación de este medicamento y ribavirina está recomendada para adultos a partir de 18 años de edad que no han sido tratados previamente con estos medicamentos. Se incluyen entre ellos los adultos infectados también por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) clínicamente estables. La combinación puede utilizarse también en adultos en los que ha fracasado el tratamiento con un interferón alfa o peginterferón alfa en combinación con ribavirina o un interferón alfa solo.

Si padece alguna enfermedad que haga peligroso el uso de ribavirina o si ha tenido algún problema al usarla, es probable que su médico le recete este medicamento solo.

Si usted tiene alguna otra pregunta sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Niños y adolescentes

Este medicamento se usa en combinación con ribavirina en niños a partir de 3 años de edad y adolescentes que no han recibido previamente tratamiento para la hepatitis C crónica.

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

Antes de iniciar el tratamiento, informe a su médico si usted o el niño que está a su cargo:

- Es alérgico a peginterferón alfa-2b o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Es alérgico a algún interferón.
- Ha tenido problemas cardíacos graves.
- Padece una enfermedad cardíaca que no ha sido bien controlada durante los últimos 6 meses.
- Padece alguna enfermedad grave que le deje muy débil.
- Tiene hepatitis autoinmune o cualquier otro problema con su sistema inmunológico.
- Está tomando algún medicamento que comprometa (debilite) su sistema inmunológico.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



- Padece una enfermedad hepática avanzada no controlada (distinta de la hepatitis C).
- Tiene una enfermedad tiroidea mal controlada con medicamentos.
- Tiene epilepsia, enfermedad que provoca convulsiones (crisis, o "ataques").
- Está siendo tratado con telbivudina (ver sección "Uso de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® con otros medicamentos").

No debe usar INTRON-A® PEG CLEARCLICK® si usted, o el niño que está a su cargo, presenta alguno de los trastornos descritos más arriba.

Además, los niños y adolescentes no deben usar este medicamento si han tenido problemas nerviosos o mentales graves, como depresión grave o ideas de suicidio.

Advertencias y precauciones:

Pida ayuda médica de urgencia en caso de reacción alérgica grave (como dificultad al respirar, respiración sibilante o ronchas en la piel).

Recuerde: Lea la sección "Advertencias y Precauciones" del prospecto de ribavirina y boceprevir antes de usarlos en combinación con este medicamento.

No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes menores de 3 años de edad.

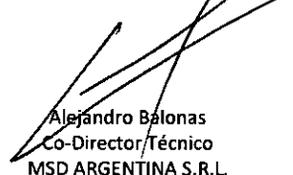
Consulte a su médico antes de empezar a tomar este medicamento si usted o el niño que está a su cargo:

- Ha padecido un trastorno nervioso o mental grave o tiene un historial de abuso de sustancias (por ej., alcohol o drogas). No está permitido el uso de este medicamento en niños y adolescentes con diagnóstico o sospecha de enfermedades psiquiátricas graves.
- Está siendo tratado por una enfermedad mental o ha sido tratado en el pasado para cualquier otro trastorno nervioso o mental, incluyendo depresión (como sensación de tristeza, desánimo) o comportamiento suicida u homicida (ver sección "Posibles efectos adversos").
- Ha tenido en cualquier momento un ataque cardíaco o problema de corazón.
- Padece una enfermedad renal. Su médico podrá recetarle una dosis más baja de la habitual y controlar su función renal mediante análisis de sangre de forma regular durante el tratamiento. Si este medicamento se usa en combinación con ribavirina, su médico o el médico del niño que está a su cargo debe controlarle más cuidadosamente, por si se produce una reducción del número de glóbulos rojos.
- Tiene cirrosis u otros problemas hepáticos (distintos de la hepatitis C).
- Presenta síntomas relacionados con un resfriado u otra infección respiratoria, como fiebre, tos o dificultad para respirar.
- Es diabético o tiene la tensión arterial alta. Es posible que su médico o el médico del niño que está a su cargo le practique un reconocimiento ocular.
- Ha padecido alguna enfermedad grave que le afecte a la respiración o a la sangre.
- Tiene trastornos de la piel, psoriasis o sarcoidosis, que puedan empeorar mientras está en tratamiento con este medicamento.
- Tiene previsto quedarse embarazada. Antes de usar este medicamento, coméntelo con su médico.
- Ha recibido un trasplante de órgano, ya sea de riñón o de hígado, ya que el interferón puede aumentar el riesgo de rechazo. Asegúrese de comentarlo con su médico.
- Está siendo tratado para el VIH (ver la sección "Uso de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® con otros medicamentos").

Se han comunicado problemas dentales y bucales en pacientes tratados con este medicamento en combinación con ribavirina. Puede presentar una enfermedad de las encías que podría provocar la pérdida de piezas dentales. Es posible que experimente sequedad de boca o vómitos, lo que podría dañarle los dientes. Por consiguiente, es importante que se cepille bien los dientes dos veces al día, que se enjuague la boca si vomita y que se realice revisiones dentales periódicas.


Jose Nerone
Apoderado
MED ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



Durante el tratamiento, algunos pacientes pueden presentar problemas oculares, o pérdida de la visión en casos raros. Antes de iniciar el tratamiento, su médico debe practicarle un reconocimiento ocular. En caso de cualquier cambio en la visión, comuníquelo a su médico para que se le practique un reconocimiento ocular completo y rápido. Si padece alguna enfermedad que puede causarle en el futuro problemas oculares (por ejemplo, diabetes o tensión arterial alta), debe someterse a reconocimientos oculares periódicos durante el tratamiento. Si se agrava su dolencia ocular o se le presenta otra nueva, debe suspender el tratamiento.

Mientras esté recibiendo tratamiento con INTRON-A® PEG CLEARCLICK®, es posible que su médico le recomiende que beba más líquidos de lo habitual para prevenir una bajada de presión arterial.

Antes del tratamiento y durante el mismo, su médico le practicará análisis de sangre para garantizar que es seguro y eficaz.

Uso de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® con otros medicamentos:

Lea el prospecto de ribavirina y boceprevir antes de usarlos en combinación con este medicamento.

Informe a su médico o farmacéutico si usted o el niño que está a su cargo:

- Está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos o vitaminas/suplementos alimenticios, incluso los adquiridos sin receta.
- Está infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y también por el virus de la hepatitis C (VHC) y está recibiendo medicamento(s) anti-VIH (inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI) y/o tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA)). Su médico le controlará los signos y síntomas de estas enfermedades.

o El uso de este medicamento en combinación con ribavirina y medicamento(s) anti-VIH puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, insuficiencia hepática y alteraciones de la sangre: reducción del número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y de las células de la coagulación sanguínea llamadas plaquetas. Los pacientes con enfermedad hepática avanzada que reciben TARGA pueden presentar mayor riesgo de que empeore la función hepática, por lo tanto añadir el tratamiento con este medicamento solo o en combinación con ribavirina puede aumentar su riesgo.

o Con zidovudina o estavudina, no se conoce si la ribavirina cambia la forma de actuar de estos medicamentos. Por lo tanto, se le harán regularmente análisis de sangre para asegurar que su infección por VIH no esté empeorando. Si empeora, su médico decidirá si cambia o no su tratamiento con ribavirina. Además, los pacientes que estén recibiendo este medicamento en combinación con ribavirina, y zidovudina, pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia (bajo número de glóbulos rojos). Por lo tanto no se recomienda el uso de zidovudina y este medicamento en combinación con ribavirina.

- Está utilizando **telbivudina**. Si toma telbivudina con este medicamento o cualquier tipo de interferón inyectable, tiene un riesgo más alto de desarrollar neuropatía periférica (entumecimiento, hormigueo y/o sensación de ardor en los brazos y/o piernas). Estos acontecimientos también pueden ser más graves. Por lo tanto, no debe tomar este medicamento al mismo tiempo que toma telbivudina.

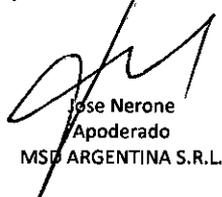
Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo:

En estudios en animales preñados, los interferones han provocado a veces aborto. Se desconoce el efecto de este medicamento sobre el embarazo humano. Las jóvenes y las mujeres en edad fértil deben practicar un control eficaz de la natalidad durante el tratamiento con este medicamento.

La ribavirina puede ser muy perjudicial para el feto. Por consiguiente, tanto usted como su pareja deben tomar precauciones especiales durante la actividad sexual si existe alguna posibilidad de que se produzca embarazo:


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



- Si es una chica o una mujer en edad fértil que esté tomando ~~ribavirina~~. Debe dar un resultado negativo en una prueba de embarazo antes del tratamiento, cada mes durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes al fin del tratamiento. Usted debe practicar un control eficaz de la natalidad durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 4 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Debe comentarlo con su médico.
- Si es usted un hombre que está tomando ribavirina: No tenga relaciones sexuales con una mujer embarazada sin utilizar preservativo. Si su pareja femenina no está embarazada pero está en edad fértil, se debe realizar cada mes durante el tratamiento una prueba de embarazo y durante los 7 meses siguientes al final del tratamiento. Usted o su pareja deben practicar un control eficaz de la natalidad durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 7 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Debe comentarlo con el médico.

Lactancia:

Se desconoce si este medicamento está presente en la leche humana. Por lo tanto, no debe dar el pecho a un lactante si está usando este medicamento. Pida consejo a su médico.

Recuerde: Lea la sección "Embarazo y lactancia" del prospecto de ribavirina antes de usarla en combinación con este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si se encuentra cansado, con somnolencia o confuso mientras recibe tratamiento con este medicamento.

INTRON-A® PEG CLEARCLICK® contiene sacarosa

Este medicamento contiene sacarosa. Si tiene intolerancia a algunos azúcares, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 0,7 ml, esto es, esencialmente "libre de sodio"

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

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Información general sobre el uso de este medicamento

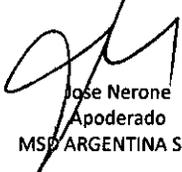
Su médico ha determinado la dosis correcta de este medicamento basándose en su peso o en el del niño que está a su cargo. Si fuera necesario, podría cambiarse la dosis durante el tratamiento.

Este medicamento debe administrarse por inyección subcutánea. Es decir, ha de inyectarse con una aguja corta en el tejido graso justo bajo la piel. Si se practica la inyección usted mismo, se le instruirá sobre el modo de prepararla y de realizarla. Al final de este prospecto se incluyen instrucciones detalladas para la administración subcutánea.

Prepare la dosis e inyétesela inmediatamente. Examine cuidadosamente el líquido que haya preparado antes de usarlo. Debe ser transparente e incoloro. Deséchelo si ha cambiado su color respecto del que tenía originalmente o si presenta fragmentos de partículas. Una vez acabada la inyección, deseche la jeringa precargada de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® con el líquido que pudiera quedar en ella.

Este medicamento se inyecta una vez a la semana, siempre el mismo día. Inyectarse este medicamento todas las semanas a la misma hora de ese día le ayudará a no olvidarse de ella.

Su médico ha determinado la dosis correcta de este medicamento basándose en su peso o en el del niño que está a su cargo. Si fuera necesario, podría cambiarse la dosis durante el tratamiento. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. No supere la dosis recomendada y use el medicamento durante el tiempo que se le haya recetado.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



Si su médico le receta este medicamento con ribavirina o con ribavirina y boceprevir, lea los prospectos de ribavirina y boceprevir antes de iniciar el tratamiento de combinación

Uso en adultos - INTRON-A® PEG CLEARCLICK® en tratamiento de combinación

Este medicamento, cuando se administra con las cápsulas de ribavirina, generalmente se administra a una dosis de 1,5 microgramos por kilogramo de peso una vez a la semana. Si tiene usted problemas de riñón, es posible que reciba una dosis más baja, dependiendo de su función renal.

Uso en adultos - INTRON-A® PEG CLEARCLICK® solo

Este medicamento, cuando se administra solo, se administra por lo general a una dosis de 0,5 ó 1,0 microgramos por kilogramo de peso corporal una vez a la semana, durante 6 meses a 1 año. Si presenta enfermedad renal, su dosis puede ser más baja, dependiendo de su función renal. Su médico determinará la dosis correcta para usted.

Uso en niños a partir de 3 años de edad y adolescentes

INTRON-A® PEG CLEARCLICK® se administrará en combinación con ribavirina. La dosis de INTRON-A® PEG CLEARCLICK® se determina según un cálculo basado en el peso y la altura. Su médico determinará la dosis correcta para usted o para el niño que está a su cargo. La duración del tratamiento será de hasta 1 año, para usted o para el niño que está a su cargo, según el criterio del médico.

Si se inyecta este medicamento usted mismo, por favor, asegúrese de que la dosis que le han recetado aparece claramente en el envase del medicamento que ha recibido.

Si usa más INTRON-A® PEG CLEARCLICK® del que debe comuníquese lo antes posible a su médico o profesional sanitario, o al médico o profesional sanitario del niño que está a su cargo.

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.

Si olvidó usar INTRON-A® PEG CLEARCLICK® adminístrese la dosis de este medicamento tan pronto como lo recuerde pero solo dentro del primer o segundo día después de la dosis olvidada. Si queda muy poco para la próxima inyección, no se administre una dosis doble para compensar las dosis olvidadas, pero siga con el tratamiento del modo habitual.

Si tiene dudas, póngase en contacto con su médico o farmacéutico, o con el médico o farmacéutico del niño que está a su cargo.

¿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. Cuando se usa este medicamento solo, algunos de ellos será menos probable que se produzcan y ha habido algunos que no se han producido nunca.

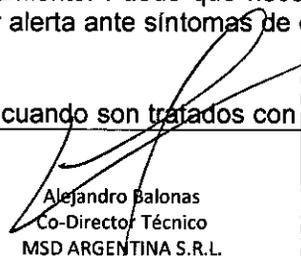
Psiquiatría y sistema nervioso central:

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-


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



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 1-5.5 años después de acabar el tratamiento.

Avise a su médico de inmediato si advierte alguno de estos efectos adversos graves durante el tratamiento:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- problemas respiratorios (incluida la dificultad para respirar),
- sensación de depresión,
- alteraciones del sueño, el pensamiento o la concentración, mareos,
- fuerte dolor de estómago o retortijones, fiebre o escalofríos que aparecen después de unas semanas de tratamiento,
- dolor o inflamación muscular (a veces, intensos).

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- dolor torácico, alteraciones en el latido cardíaco,
- confusión,
- dificultad para permanecer despierto, sensación de entumecimiento u hormigueo,
- dolor en la zona lumbar o en el costado, dificultad o incapacidad para orinar,
- problemas en los ojos, de la visión o de la audición,
- enrojecimiento intenso o doloroso de la piel o las mucosas,
- hemorragia intensa de la nariz, las encías u otras partes del organismo.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- deseo de causarse daño a sí mismo,
- alucinaciones.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- convulsión ("ataque"),
- sangre o coágulos en las heces (o heces negras, alquitranadas).

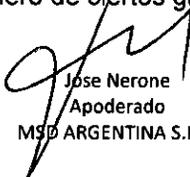
Efectos adversos de frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- deseo de causar daño a los demás.

Otros efectos adversos que se han comunicado en **adultos** incluyen:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- sensación de depresión, irritabilidad, dificultad para dormir o permanecer dormido, sensación de angustia o nerviosismo, dificultad para concentrarse, oscilaciones del estado de ánimo,
- dolor de cabeza, mareos, sensación de cansancio, escalofríos violentos, fiebre, síntomas de tipo gripal, infección vírica, debilidad,
- dificultad para respirar, faringitis (inflamación de la garganta), tos,
- dolor de estómago, vómitos, náuseas, diarrea, pérdida de apetito, pérdida de peso, sequedad de boca,
- caída del cabello, picor, piel seca, erupción de la piel, irritación o enrojecimiento de la piel (y raramente, daño) en la zona de inyección,
- reducción del número de glóbulos rojos (que puede causar fatiga, dificultad para respirar, mareos), reducción del número de ciertos glóbulos blancos (que aumenta la sensibilidad a diferentes infecciones),


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

- dolor en articulaciones y músculos, dolor muscular y óseo.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- reducción del número de las células sanguíneas para la coagulación llamadas plaquetas, que puede provocar fácilmente hematomas y sangrado espontáneo, exceso de ácido úrico en la sangre (como en la gota), bajo nivel de calcio en sangre,
- disminución de la actividad de la glándula tiroidea (que le puede hacer sentirse cansado, deprimido, aumentar su sensibilidad al frío y otros síntomas), aumento de la actividad de la glándula tiroidea (que puede causar nerviosismo, intolerancia al calor y sudoración excesiva, pérdida de peso, palpitaciones, temblores), inflamación de glándulas (inflamación de ganglios linfáticos), sed,
- comportamiento alterado o agresivo (a veces dirigido contra otras personas), agitación, nerviosismo, sensación de sueño, trastornos del sueño, sueños raros, falta de interés por las actividades, falta de interés por el sexo, problemas de erección, aumento del apetito, confusión, temblor en las manos, mala coordinación, vértigo (sensación de rotación), entumecimiento, dolor u hormigueo, aumento o disminución de la sensibilidad del tacto, músculos tensos, dolor en las extremidades, artritis, migraña, aumento de la sudoración,
- dolor o infección ocular, visión borrosa, ojos secos o llorosos, cambios en la audición o pérdida de la audición, zumbido de oídos,
- sinusitis, infecciones respiratorias, obstrucción o goteo nasal, dificultades al hablar, hemorragia nasal, herpes labial (herpes simple), infecciones por hongos o bacterias, infección o dolor de oído,
- indigestión (malestar de estómago), ardor de estómago, enrojecimiento o llagas en la boca, sensación de quemazón en la lengua, encías enrojecidas o sangrantes, estreñimiento, gases intestinales (flato), hinchazón, hemorroides, llagas en la lengua, alteraciones del gusto, problemas dentales, pérdida excesiva de líquidos corporales, inflamación del hígado,
- psoriasis, sensibilidad a la luz solar, erupción cutánea con lesiones puntuales, enrojecimiento o trastornos de la piel, cara hinchada, manos o pies hinchados, eczema (piel inflamada, roja, con picor y seca, con posibles lesiones que supuran), acné, urticaria, textura anormal del cabello, alteraciones de las uñas, dolor en la zona de inyección,
- período menstrual difícil, irregular o ausente, período menstrual anormalmente intenso y prolongado, problemas que afectan a los ovarios o la vagina, dolor de las mamas, problemas sexuales, irritación de la próstata, aumento de las ganas de orinar,
- dolor torácico, dolor en el costado derecho alrededor de las costillas, malestar, tensión arterial alta o baja, sensación de desmayo, sofocos, palpitaciones, latido cardíaco rápido.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

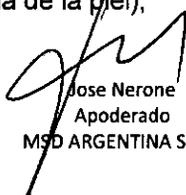
- suicidio, intento de suicidio, pensamientos amenazadores para la propia vida, crisis de angustia, delirios, alucinaciones,
- reacción de hipersensibilidad a la medicación, ataque cardíaco, inflamación del páncreas, dolor de huesos, diabetes mellitus,
- exudados algodonosos (manchas blancas en la retina).

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- cetoacidosis diabética (urgencia médica debida a la acumulación de cuerpos cetónicos en la sangre cuando se altera el control de la diabetes),
- convulsiones y trastornos bipolares (alteraciones del estado de ánimo caracterizadas por episodios alternantes de tristeza y excitación),
- problemas oculares, como cambios en la visión, daños en la retina, obstrucción de la arteria retiniana, inflamación del nervio óptico, hinchazón del ojo,
- insuficiencia cardíaca congestiva, alteración del ritmo cardíaco, pericarditis (inflamación del revestimiento del corazón), inflamación y degeneración del tejido muscular y de los nervios periféricos, problemas de riñón,
- sarcoidosis (enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor e hinchazón en las articulaciones, lesiones cutáneas e inflamación de glándulas).

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- anemia aplásica, ictus (trastorno cerebrovascular), necrólisis epidérmica tóxica/síndrome de Stevens Johnson/eritema multiforme (gama de erupciones cutáneas de distinto grado de gravedad, incluida la muerte, que pueden ir asociadas a ampollas en la boca, nariz, ojos y otras mucosas y escarificación de la zona afectada de la piel),


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

- se ha comunicado muy raramente pérdida de conciencia con interferones alfa, sobre todo en pacientes de edad avanzada tratados con dosis elevadas.

Efectos adversos de frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- aplasia de la serie roja (enfermedad en la que el organismo interrumpe o reduce la producción de glóbulos rojos). Produce anemia grave, con síntomas como cansancio inhabitual y falta de energía,
- parálisis facial (debilidad y depresión de un lado de la cara), reacciones alérgicas graves, como angioedema (enfermedad de la piel de tipo alérgico caracterizada por zonas de hinchazón delimitada que afectan a la piel y sus capas subcutáneas, las mucosas y a veces los órganos internos), manía (entusiasmo excesivo o poco razonable), derrame pericárdico (acumulación de líquido que se localiza entre el pericardio (el revestimiento del corazón) y el propio corazón), síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta a los ojos, piel y membranas de los oídos, cerebro y médula espinal), cambio de color de la lengua.
- pensamientos amenazadores para la vida de otras personas,
- fibrosis pulmonar (cicatrización de los pulmones),
- la hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad en la que se produce un gran estrechamiento de los vasos sanguíneos de los pulmones provocando un aumento de la presión en los vasos sanguíneos que transportan la sangre del corazón a los pulmones. Esto se puede producir especialmente en pacientes con factores de riesgo como la infección por el VIH o problemas graves de hígado (cirrosis). Los episodios se notificaron en distintos momentos, incluso varios meses después del inicio del tratamiento con INTRON-A® PEG CLEARCLICK®.

Si es usted un **paciente infectado por el VHC y el VIH y está recibiendo TARGA**, la adición de este medicamento y ribavirina puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, insuficiencia hepática y desarrollo de alteraciones sanguíneas (reducción del número de glóbulos rojos que transportan oxígeno, de ciertos glóbulos blancos que combaten las infecciones y de células sanguíneas para la coagulación llamadas plaquetas).

Se han producido además los siguientes efectos adversos (no mencionados previamente) con la combinación de este medicamento y ribavirina cápsulas (adultos) en pacientes infectados por el VHC y el VIH y tratados con TARGA:

- candidiasis oral (aftas bucales),
- metabolismo deficiente de las grasas,
- disminución de los linfocitos CD4,
- disminución del apetito,
- dolor de espalda,
- hepatitis
- dolor en las extremidades,
- y diversas anomalías en los valores sanguíneos en los análisis de laboratorio.

Se han producido los siguientes efectos adversos en **niños y adolescentes**:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

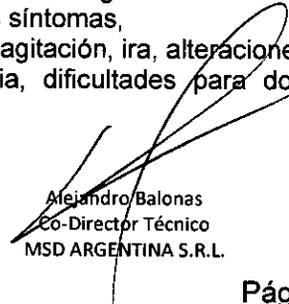
- pérdida de apetito, mareos, dolor de cabeza, vómitos, náuseas, dolor de estómago,
- caída del cabello, piel seca, dolor en articulaciones y músculos, enrojecimiento en la zona de inyección,
- irritabilidad, sensación de cansancio, malestar, dolor, escalofríos, síntomas de tipo gripal, debilidad, disminución de la tasa de crecimiento (altura y peso para la edad),
- reducción del número de glóbulos rojos que puede producir fatiga, dificultad para respirar, mareos.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- infección por hongos, resfriado común, herpes labial, faringitis (inflamación de la garganta), sinusitis, infección en los oídos, tos, dolor de garganta, sensación de frío, dolor ocular,
- reducción del número de células sanguíneas para la coagulación llamadas plaquetas, que puede provocar fácilmente hematomas y sangrado espontáneo, inflamación de glándulas (inflamación de ganglios linfáticos), anomalías en las pruebas de función tiroidea, reducción de la actividad de la glándula tiroidea que puede hacer sentirse cansado, deprimido, aumentar la sensibilidad al frío y otros síntomas,
- deseo o intento de hacerse daño a sí mismo, comportamiento agresivo, agitación, ira, alteraciones del estado de ánimo, nerviosismo o inquietud, depresión, sensación de angustia, dificultades para dormir o para


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



permanecer dormido, inestabilidad emocional, sueño de mala calidad, sensación de sueño, alteración de la atención,

- alteraciones del gusto, diarrea, malestar de estómago, dolor de boca,
- desmayo, palpitaciones (latidos cardíacos violentos), latido cardíaco rápido, sofocos, hemorragia nasal,
- llagas en la boca, labios agrietados y grietas en las comisuras de la boca, erupción cutánea, picor, eczema (piel inflamada, roja, con picor y seca, con posibles lesiones que supuran), acné,
- dolor de espalda, dolor de músculos y huesos, dolor en las extremidades, sequedad, dolor, erupción de la piel, irritación o picor en la zona de inyección.

0164

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- dolor o dificultad al orinar, ganas frecuentes de orinar, exceso de proteínas en la orina, menstruación dolorosa,
- picores en la zona anal (lombrices o ascárides), inflamación de la mucosa que recubre el estómago y el intestino, encías inflamadas, inflamación del hígado,
- comportamiento anormal, trastornos emocionales, miedos, pesadillas, temblores, disminución de la sensibilidad al tacto, sensación de entumecimiento u hormigueo, dolor que irradia a lo largo de uno o más nervios, somnolencia,
- sangrado de la mucosa que tapiza la superficie interior de los párpados, picor ocular, dolor ocular, visión borrosa, intolerancia a la luz,
- hipotensión arterial, palidez, malestar nasal, goteo nasal, respiración sibilante, dificultad para respirar, dolor o malestar torácico,
- enrojecimiento, hinchazón, dolor en la piel, herpes zoster, piel sensible a la luz solar, erupción de la piel con ampollas, decoloración de la piel, descamación de la piel, reducción del tejido muscular, contracciones musculares, dolor en la cara, hematomas.

Comunicación de efectos adversos:

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

¿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).

¿Cuánto durara mi medicamento?

No utilice este medicamento después de la fecha que figura en el envase.

Presentación:

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

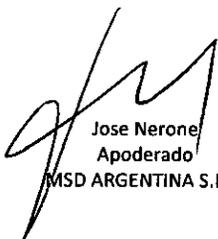
- 1 jeringa prellenada.
- 1 aguja estéril.
- 2 toallitas limpiadoras embebidas con alcohol.

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

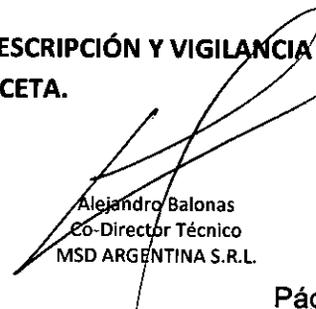
Usted puede obtener mayor información de su médico o farmacéutico, quienes tienen información más detallada.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



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

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

Fabricado por: **MSD International GmbH**, Singapore Branch-Biotech Facility, 60 Tuas West Drive, Singapur 638413
FABRICADO EN SINGAPUR

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar
Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

¿Cuándo se revisó este prospecto por última vez?

Este prospecto se revisó por última vez:...

CCDS: CCDS-MK4031-ALL-082015 Tracer: 4031-ARG-2016-013510


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

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

0 164

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

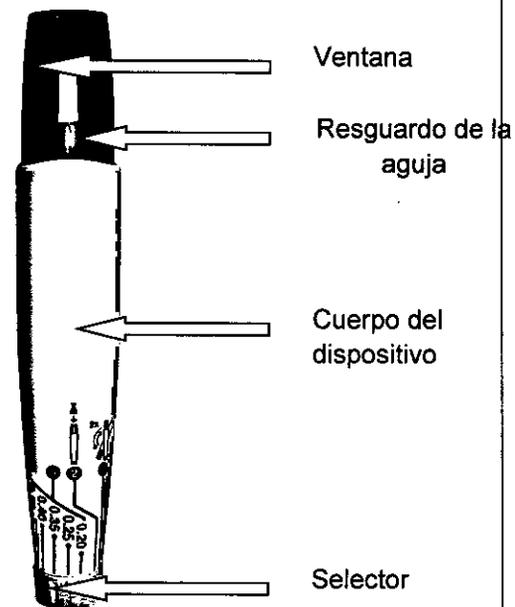
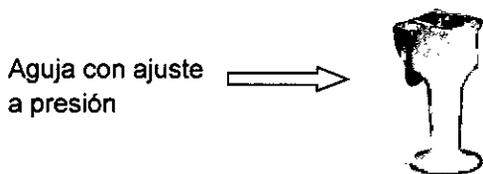
Las siguientes instrucciones le explican cómo utilizar la jeringa prellenada INTRON-A® PEG CLEARCLICK® para inyectarse usted mismo. Sírvase leer cuidadosamente las instrucciones y seguirlas paso a paso. Su médico o su asistente le darán instrucciones sobre cómo aplicarse las inyecciones.

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".


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

0164

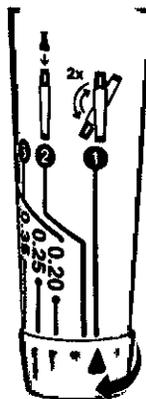


Figura 1

- **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).

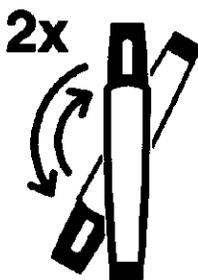


Figura 2

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".

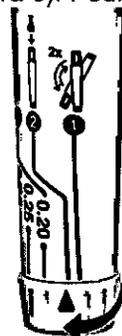


Figura 3

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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



0164



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.

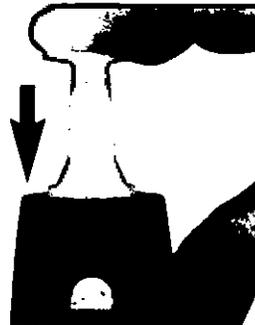


Figura 6

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

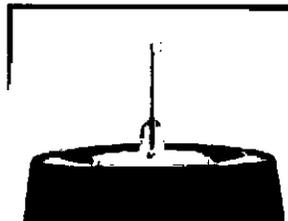


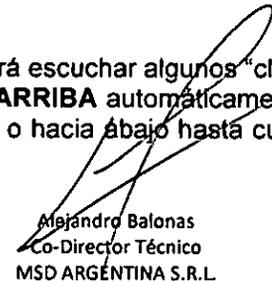
Figura 7

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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **C** Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

antes de la inyección.

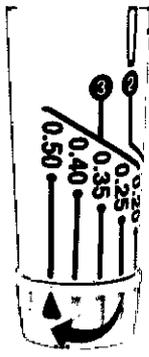


Figura 8

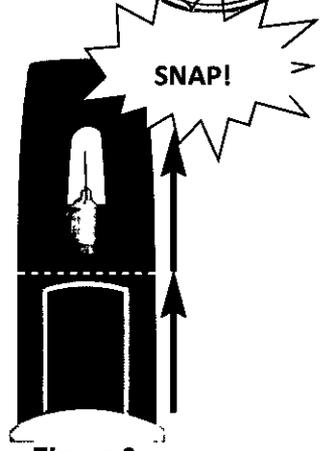


Figura 9

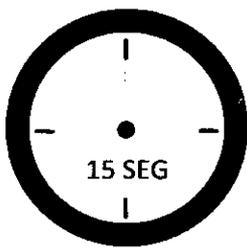
0 1 6 4

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 estrías 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.**

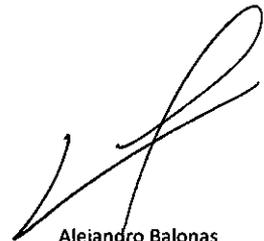
Nota: 15 segundos es el tiempo máximo requerido para cualquier dosis. La jeringa prellenada hará un "clic" al cabo de 10 segundos – según la dosis. Los otros 5 segundos adicionales aseguran la administración de la dosis completa.

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




Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

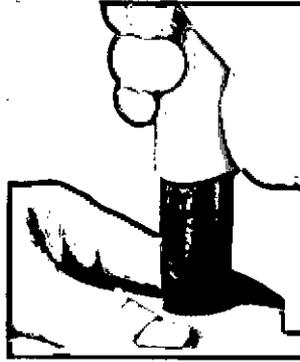


Figura 10: Inyección en el muslo

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.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.