



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

## DISPOSICIÓN N° 6844

BUENOS AIRES, 22 NOV 2012

VISTO el Expediente N° 1-47-0000-22074-11-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

### CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I., solicita un nuevo envase primario, una nueva presentación (autoinyectores - jeringas prellenadas con aguja fija ensambladas en dispositivo autoinyector); un nuevo país de origen para la nueva presentación de autoinyectores (fabricación del granel y llenado de jeringas prellenadas para autoinyectores) y un nuevo lugar de ensamblado del autoinyector y empaque secundario; un nuevo período de vida útil (para la nueva presentación de autoinyectores); y nuevos prospectos de envase (con el agregado de la nueva presentación de Pegasys en autoinyectores), de la especialidad medicinal denominada PEGASYS / PEG-INTERFERON ALFA 2A (40 KD), aprobado por Disposición autorizante N° 0567/02 y Certificado N° 50.100.

Que las actividades de Importación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1890/92 y 177/93.

*Handwritten signatures and initials*



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

**DISPOSICIÓN N° 6844**

Que el producto habrá de importarse de SUIZA, siendo dicha especialidad medicinal elaborada en CATALENT BELGIUM SA, FONT SAINT LANDRY 10, 1120 BRUSELAS, BELGICA (fabricación del granel y llenado de jeringas prellenadas para autoinyectores) y en F. HOFFMANN- LA ROCHE LTD, WURMISWEG, 4303 KAISERAUGST, SUIZA (ensamblado del autoinyector y empaque secundario), observándose su consumo en SUIZA, país que integra el Anexo I del Decreto 150/92.

Que la empresa solicitante se encuentra habilitada como importadora de especialidades medicinales por esta Administración Nacional.

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 ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos a fs. 1778 y 1779 aconseja aceptar el cambio de envase primario, una nueva presentación y condición de conservación, y un cambio de prospectos, en los términos de las Disposiciones N° 853/89, 855/89, 5904/96 y 2349/97.

Que consta a fs. 1791 el informe técnico favorable producido por el Departamento de Registro.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

*DM*  
*WJ*  
*CS*



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

## **DISPOSICIÓN N° 6844**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Artículo 8º del Decreto 1.490/92 y el Decreto 425/10.

Por ello;

**EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA**

**DISPONE:**

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I., a cambiar el país de origen de la especialidad medicinal denominada PEGASYS / PEG-INTERFERON ALFA 2A (40 KD), en la forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE , 135 mcg / 0.5 ml - 180 mcg / 0.5 ml, la que en lo sucesivo será elaborada en CATALENT BELGIUM SA, FONT SAINT LANDRY 10, 1120 BRUSELAS, BELGICA (fabricación del granel y llenado de jeringas prellenadas para autoinyectores) y en F. HOFFMANN- LA ROCHE LTD, WURMISWEG, 4303 KAISERAUGST, SUIZA (ensamblado del autoinyector y empaque secundario), según lo consignado en el Anexo de Autorización de Modificaciones.

ARTICULO 2º.- Autorízase el cambio de envase primario: autoinyector monodosis; una nueva presentación: 1 y 4 autoinyectores monodosis de 0,5 ml; un nuevo período de vida útil y una nueva condición de conservación: 24 (veinticuatro) meses (autoinyector), protegido de la luz, temperatura entre 2 °C

*Handwritten signature and initials*



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

**DISPOSICIÓN N° 6844**

y 8 °C, no congelar; y el cambio de prospectos de fs. 477-546; 547-625; y 626-695 (se desglosa fs. 477-546).

ARTICULO 3º.- Acéptase el texto del Anexo de modificaciones, el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.100 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º.- Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al Certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-47-0000-22074-11-7

DISPOSICION N°: **6844**

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



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

### ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6844**, a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.100, y de acuerdo a lo solicitado por PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:  
Nombre Comercial / Genérico: PEGASYS / PEG-INTERFERON ALFA 2A (40 KD)  
Forma Farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE , 135 mcg / 0.5 ml – 180 mcg / 0.5 ml  
Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0567/02  
Tramitado por expediente N° 1-0047-0000-0007439-01-4

DATOS AUTORIZADOS HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Establecimiento Elaborador:  F. HOFFMANN – LA ROCHE S.A., GRENZACHERSTRASSE 124, BASILEA, SUIZA ;  ROCHE DIAGNOSTICS GMBH, SANDHOFERSTRASSE 116, D-	F. HOFFMANN – LA ROCHE S.A., GRENZACHERSTRASSE 124, BASILEA, SUIZA ;  ROCHE DIAGNOSTICS GMBH, SANDHOFERSTRASSE 116, D-68305

*Handwritten signatures and initials*



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

68305 MANNHEIM, ALEMANIA	MANNHEIM, ALEMANIA; CATALENT BELGIUM SA, FONT SAINT LANDRY 10, 1120 BRUSELAS, BELGICA (fabricación del granel y llenado de jeringas prellenadas para autoinyectores); F. HOFFMANN- LA ROCHE LTD, WURMISWEG, 4303 KAISERAUGST, SUIZA (ensamblado del autoinyector y empaque secundario)
Envase primario: Vial de vidrio.- Jeringa prellenada.-	Vial de vidrio.- Jeringa prellenada.- Autoinyector monodosis.-
Presentación: 1 y 4 viales monodosis de 1 ml.- 1 y 4 jeringas prellenadas monodosis de 0,5 ml.-	1 y 4 viales monodosis de 1 ml.- 1 y 4 jeringas prellenadas monodosis de 0,5 ml.- 1 y 4 autoinyectores monodosis de 0,5 ml.-

10,  
W  
CS



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Período de vida útil: 36 (treinta y seis) meses (vial).- 36 (treinta y seis) meses (jeringa prellenada).-	36 (treinta y seis) meses (vial).- 36 (treinta y seis) meses (jeringa prellenada).- 24 (veinticuatro) meses (autoinyector).
Condición de conservación: Protegido de la luz. Temperatura entre 2 °C y 8 °C. No congelar (vial).- Protegido de la luz. Temperatura entre 2 °C y 8 °C. No congelar (jeringa prellenada).-	Protegido de la luz. Temperatura entre 2 °C y 8 °C. No congelar (vial).- Protegido de la luz. Temperatura entre 2 °C y 8 °C. No congelar (jeringa prellenada).- Protegido de la luz. Temperatura entre 2 °C y 8 °C. No congelar (autoinyector).-
Rótulos y Prospectos:	Nuevos prospectos de fs. 477-546; 547-625; y 626-695 (se desglosa fs. 477-546).

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

*Handwritten signature*



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Se extiende el presente anexo de Autorización de Modificaciones del REM  
a PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I., Titular del Certificado de Autorización N°  
50.100, en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes  
de.....  
22 NOV 2012  
de.....de .....

Expediente N°: 1-47-0000-22074-11-7

DISPOSICION N°: **6844**

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

6844



**PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE**  
*(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)*

**Pegasys®**  
**Pegasys® Autoinvector**  
**Peginterferón  $\alpha$ -2a (40 KD)**  
**Roche**

**Pegasys®: Solución inyectable: viales y jeringas prellenadas monodosis subcutáneos**  
**Pegasys® Autoinvector: Solución inyectable: autoinectores monodosis subcutáneos**

**Pegasys®: viales y jeringas prellenadas monodosis subcutáneos: Industria Suiza**  
**Pegasys® Autoinvector: autoinectores monodosis subcutáneos: Industria Belga**  
Expendio bajo receta archivada

**Composición**

Cada vial monodosis de 1 ml contiene 135  $\mu$ g/ml de peginterferón  $\alpha$ -2a (40 KD), en un excipiente compuesto por cloruro de sodio 8 mg, polisorbato 80: 0,05 mg, alcohol bencílico 10 mg, acetato de sodio 2,617 mg, ácido acético 0,0462 mg, acetato sódico 10% c.s.p. pH-6, ácido acético 10 c.s.p. pH-6 y agua para inyectables c.s.p. 1 ml.

Cada vial monodosis de 1 ml contiene 180  $\mu$ g/ml de peginterferón  $\alpha$ -2a (40 KD), en un excipiente compuesto por cloruro de sodio 8 mg, polisorbato 80: 0,05 mg, alcohol bencílico 10 mg, acetato de sodio 2,617 mg, ácido acético 0,0462 mg, acetato sódico 10% c.s.p. pH-6, ácido acético 10 c.s.p. pH-6 y agua para inyectables c.s.p. 1 ml.

Cada jeringa prellenada monodosis de 0,5 ml contiene 135  $\mu$ g/ml de peginterferón  $\alpha$ -2a (40 KD), en un excipiente compuesto por cloruro de sodio 4 mg, polisorbato 80: 0,025 mg, alcohol bencílico 5 mg, acetato de sodio 1,3085 mg, ácido acético 0,0231 mg, acetato sódico 10% c.s.p. pH-6, ácido acético 10 c.s.p. pH-6 y agua para inyectables c.s.p. 0,5 ml.

Cada jeringa prellenada monodosis de 0,5 ml contiene 180  $\mu$ g/ml de peginterferón  $\alpha$ -2a (40 KD), en un excipiente compuesto por cloruro de sodio 4 mg, polisorbato 80: 0,025 mg, alcohol bencílico 5 mg, acetato de sodio 1,3085 mg, ácido acético 0,0231 mg, acetato sódico 10% c.s.p. pH-6, ácido acético 10 c.s.p. pH-6 y agua para inyectables c.s.p. 0,5 ml.

Cada autoinvector monodosis de 0,5 ml contiene 135  $\mu$ g/ml de peginterferón  $\alpha$ -2a (40 KD), en un excipiente compuesto por cloruro de sodio 4 mg, polisorbato 80: 0,025 mg, alcohol bencílico 5 mg, acetato de sodio 1,3085 mg, ácido acético 0,0231 mg, acetato sódico 10% c.s.p. pH-6, ácido acético 10 c.s.p. pH-6 y agua para inyectables c.s.p. 0,5 ml.

Cada autoinvector monodosis de 0,5 ml contiene 180  $\mu$ g/ml de peginterferón  $\alpha$ -2a (40 KD), en un excipiente compuesto por cloruro de sodio 4 mg, polisorbato 80: 0,025 mg, alcohol bencílico 5 mg, acetato de sodio 1,3085 mg, ácido acético 0,0231 mg, acetato sódico 10% c.s.p. pH-6, ácido acético 10 c.s.p. pH-6 y agua para inyectables c.s.p. 0,5 ml.

CV

LUIS A. GRESIA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA



### Acción terapéutica

Inmunomodulador.

### Indicaciones

#### *Hepatitis B crónica*

Pegasys está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica con antígeno HBe positivo o antígeno HBe negativo en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada y evidencia de replicación viral, ALT aumentada e inflamación del hígado comprobada histológicamente y/o fibrosis (véanse *Precauciones y advertencias*; y *Características farmacológicas Propiedades. Propiedades farmacodinámicas*).

#### *Hepatitis C crónica*

Pegasys está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con la hepatitis C crónica con VHC-ARN sérico del virus, incluidos aquellos con cirrosis compensada y/o coinfectados con VIH clínicamente estable (véase *Precauciones y advertencias*).

En los pacientes con hepatitis C crónica, el modo óptimo en que debe utilizarse Pegasys es en combinación con ribavirina. La combinación de Pegasys y ribavirina está indicada en pacientes que no han sido tratados previamente y en pacientes en los que fracasó el tratamiento previo con interferón alfa (pegilado o no pegilado) en monoterapia o en terapia de combinación con ribavirina.

La monoterapia está indicada fundamentalmente en caso de intolerancia o contraindicaciones frente a la ribavirina.

### Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L03A B11.

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, inmunoestimulante, citoquina e inmunomodulador.

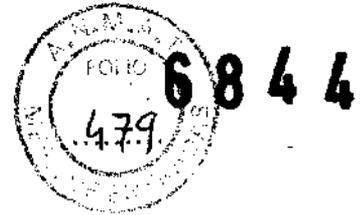
#### *Propiedades farmacodinámicas*

La conjugación del reactivo PEG (bis-monometoxipolietilenglicol) con el interferón alfa-2a da lugar a un interferón alfa-2a pegilado (Pegasys). Pegasys posee una actividad antivírica y antiproliferativa *in vitro* característica del interferón alfa-2a.

El interferón alfa-2a se conjuga con bis-[monometoxipolietilenglicol] con un grado de sustitución de un mol de polímero/mol de proteína. El peso molecular medio es de aproximadamente 60.000 Da, de los que la porción proteínica constituye aproximadamente 20.000 Da.

LUIS A. CHESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.335.789

ANDREA P. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 8.139.067  
APODERADA



Los valores de ARN del VHC disminuyen de manera bifásica entre los enfermos con hepatitis C que responden al tratamiento con 180 µg de Pegasys. La primera fase tiene lugar 24 a 36 horas después de la administración de la primera dosis de Pegasys y es seguida por la segunda que continúa en las 4 a 16 semanas posteriores si el enfermo alcanza una respuesta sostenida. La ribavirina no ejerce un efecto significativo sobre la cinética vírica inicial en las primeras 4 a 6 semanas de tratamiento entre los pacientes que reciben la asociación de ribavirina e interferón alfa-2a pegilado o interferón alfa simple.

### ***Hepatitis B crónica***

#### *Resultados de los ensayos clínicos*

Todos los ensayos clínicos incluyeron pacientes con hepatitis B crónica que tenían replicación viral activa medida por el ADN del VHB, niveles elevados de ALT y una biopsia hepática concordante con hepatitis crónica. El estudio WV16240 incluyó pacientes que eran positivos para AgHBe, mientras que el estudio WV16241 seleccionó pacientes que eran negativos para AgHBe y positivos para anti-Hbe. En ambos estudios la duración del tratamiento fue de 48 semanas, con un seguimiento de 24 semanas sin tratamiento. Ambos estudios compararon Pegasys más placebo versus Pegasys más lamivudina versus lamivudina sola. No se incluyeron pacientes coinfectados con VHB/VIH en estos ensayos clínicos.

Las tasas de respuesta al finalizar el seguimiento de los dos estudios se presentan en la Tabla 1. En el estudio WV16240, los parámetros de eficacia primarios fueron la seroconversión del AgHBe y el ADN del VHB por debajo de  $10^5$  copias/ml. En el estudio WV16241, los parámetros de eficacia primarios fueron la normalización de ALT y el ADN del VHB por debajo de  $2 \times 10^4$  copias/ml. El ADN del VHB fue medido por el ensayo Cobas Amplicor Monitor<sup>®</sup> VHB (límite de detección 200 copias/ml).

Un total de 283/1.351 (21%) pacientes tenían fibrosis avanzada o cirrosis, 85/1.351 (6%) tenían cirrosis. No se registró diferencia en la tasa de respuesta entre estos pacientes y aquellos sin fibrosis avanzada o cirrosis.

CV

  
LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 8.139.067  
APODERADA

**Tabla 1.** Respuesta serológica, virológica y bioquímica en hepatitis B crónica.

Parámetros de respuesta	AgHBe positivo (estudio WV16240)			AgHBe negativo/anti-HBe positivo (estudio WV16241)		
	Pegasys 180 µg + Placebo (n = 271)	Pegasys 180µg + Lamivudina 100 mg (n = 271)	Lamivudina 100 mg (n = 272)	Pegasys 180 µg + Placebo (n = 177)	Pegasys 180 µg + Lamivudina 100 mg (n = 179)	Lamivudina 100 mg (n = 181)
Seroconversión AgHBe	32% <sup>#</sup>	27%	19%	No corresponde	No corresponde	No corresponde
Respuesta ADN VHB*	32% <sup>#</sup>	34%	22%	43% <sup>#</sup>	44%	29%
Normalización de ALT	41% <sup>#</sup>	39%	28%	59% <sup>#</sup>	60%	44%
Seroconversión AgHBs	3% <sup>#</sup>	3%	0%	3%	2%	0%

\* Para pacientes Ag Hbe-positivos: ADN de VHB < 10<sup>5</sup> copias/ml.

Para pacientes Ag HBe-negativo/anti-HBe-positivo: ADN de VHB < 2 x 10<sup>4</sup> copias/ml.

# Valor de p (versus lamivudina) ≤ 0,01 (Test estratificado de Cochran-Mantel-Haenzel).

La respuesta histológica fue similar en los tres grupos de tratamiento en cada estudio; sin embargo, los pacientes que mostraron una respuesta sostenida 24 semanas después de finalizar el tratamiento fueron también los que significativamente tenían mayor probabilidad de lograr una mejora histológica.

Todos los pacientes que completaron los estudios de Fase III fueron elegibles para participar en un estudio de seguimiento a largo plazo (WV16866). Entre pacientes del estudio WV16240, que recibieron Pegasys en monoterapia y participaron en el estudio de seguimiento a largo plazo, la tasa de seroconversión del AgHBe sostenida 12 meses después de finalizar el tratamiento fue del 48% (73/153). En los pacientes que recibieron Pegasys en monoterapia en el estudio WV16241, las tasas de respuesta del ADN del VIIB y de la normalización de ALT 12 meses después de finalizar el tratamiento fueron de 42% (41/97) y 59% (58/99) respectivamente.

*CV*

  
 LUIS A. CRESTA  
 FARMACÉUTICO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 O.N.J.: 13.336/789

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 APD/BERADA



## ***Hepatitis C crónica***

### ***Predicción de la respuesta***

Para predecir la falta de respuesta, véase Posología y formas de administración, Tabla 12.

### ***Dosis-respuesta en monoterapia***

En pacientes con cirrosis, la dosis de 180 µg se asoció con una respuesta virológica sostenida superior, en una comparación directa con la de 90 µg, pero en un estudio en pacientes no cirróticos se obtuvieron resultados muy similares con dosis de 135 µg y 180 µg.

### ***Ensayos clínicos de soporte en pacientes no tratados previamente***

En todos los ensayos clínicos se incluyeron pacientes no tratados previamente con interferón, con hepatitis C confirmada por niveles de ARN del VHC detectables en suero, niveles elevados de ALT (con excepción del estudio NR16071) y biopsia hepática que confirmaba hepatitis crónica. El estudio NV15495 incluyó en forma específica pacientes con un diagnóstico histológico de cirrosis (alrededor del 80%) o transición hacia cirrosis (sobre el 20%). En el estudio NR15961, se incluyeron solamente pacientes coinfectados con VIH-VHC (véase Tabla 10). Estos pacientes tenían la enfermedad de VIH estable y el recuento medio de células T-CD4 era de alrededor de 500 células/µl.

Para ver los regímenes de tratamiento, duración y resultados del estudio en pacientes mono infectados con VHC y pacientes coinfectados con VIH/VHC véase Tablas 2, 3, 4 y 10, respectivamente. La respuesta virológica se definió por ARN del VHC indetectable, medido por el test de Cobas Amplicor® HCV, versión 2.0 (límite de detección 100 copias/ml equivalente a 50 UI/ml) y una respuesta sostenida de una muestra negativa aproximadamente 6 meses después del final del tratamiento.

  
LUIS A. ORESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.366.789

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
O.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

**Tabla 2.** Respuesta virológica en pacientes con VHC.

	Pegasys en monoterapia				Pegasys en tratamiento combinado		
	No cirróticos y cirróticos		Cirróticos		No cirróticos y cirróticos		
	Ensayo NV15946 + NV15497 + NV15801		Ensayo NV15945		Ensayo NV15942	Ensayo NV15801	
	Pegasys 180 µg  (n = 701) 48 semanas	Interferón alfa-2a 6 MUI/ 3MUI y 3 MUI  (n = 478) 48 semanas	Pegasys 180 µg  (n = 87) 48 semanas	Interferón alfa-2a 3 MUI  (n = 88) 48 semanas	Pegasys 180 µg y ribavirina 1.000/ 1.200 mg  (n = 436) 48 semanas	Pegasys 180 µg y ribavirina 1.000/ 1.200 mg  (n = 453) 48 semanas	Interferón alfa-2b 3 MUI y ribavirina 1.000/ 1.200 mg  (n = 444) 48 semanas
Respuesta al final del tratamiento	55-69%	22-28%	44%	14%	68%	69%	52%
Respuesta total sostenida	28-39%	11-19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**

\*IC 95%, diferencia: 11% a 33%, valor de p (Test estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,001.

\*\* IC 95%, diferencia: 3% a 16%, valor de p (Test estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,003.

Las respuestas virológicas de pacientes mono infectados con VHC tratados con Pegasys en monoterapia y Pegasys en combinación con ribavirina en relación con el genotipo y la carga viral antes del tratamiento y según el genotipo, carga viral antes del tratamiento y respuesta virológica rápida en la semana 4 se resumen en las Tablas 3 y 4, respectivamente. Los resultados del estudio NV15942 proporcionan la justificación para recomendar el régimen de tratamiento sobre la base del genotipo, carga viral basal y respuesta virológica en la semana 4 (véanse Tablas 3, 4 y 11).

La diferencia entre las dosis del tratamiento no se vio influida por la presencia/ausencia de cirrosis; por lo tanto, las recomendaciones para los genotipos 1, 2 ó 3 son independientes de esta característica basal.

*Handwritten mark*

LUIS A. CRISTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.749

ANDREA R. MARGARIDE  
CD-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 15.139.067  
APODERADA



6844

**Tabla 3.** Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo y la carga viral (CV) antes del tratamiento en pacientes con VHC después de ser tratados con Pegasys en combinación con ribavirina.

	Ensayo NV 15942				Ensayo 15801	
	Pegasys 180 µg y ribavirina 800 mg  24 semanas	Pegasys 180 µg y ribavirina 1.000/1.200 mg  24 semanas	Pegasys 180 µg y ribavirina 800 mg  48 semanas	Pegasys 180 µg y ribavirina 1.000/1.200 mg  48 semanas	Pegasys 180 µg y ribavirina 1.000/1.200 mg  48 semanas	Interferón alfa-2b 3 MUI y ribavirina 1.000/1.200 mg  48 semanas
<b>Genotipo 1</b>	29%(29/101)	42%(49/118)*	41%(102/250)*	52%(142/271)*	45%(134/298)	36%(103/285)
-CV baja	41% (21/51)	52%(37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
-CV alta	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
<b>Genotipo2/3</b>	84% (81/96)	81%(177/144)	79% (78/99)	80%(123/153)	71%(100/140)	61%(88/145)
-CV baja	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
-CV alta	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
<b>Genotipo 4</b>	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Baja carga viral = ≤ 800.000 UI/ml; alta carga viral = > 800.000 UI/ml.

\* Pegasys 180 µg, ribavirina 1.000/1.200 mg, 48 semanas versus Pegasys 180 µg, ribavirina 800 mg, 48 semanas:

Odds Ratio (IC 95%) = 1,52 (1,07 a 2,17), valor de p (según Test estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,020.

\* Pegasys 180 µg, ribavirina 1.000/1.200 mg, 48 semanas versus Pegasys 180 µg, ribavirina 1.000/1.200 mg, 24 semanas:

Odds Ratio (IC 95%) = 2,12 (1,30 a 3,46), valor de p (según Test estratificado de Cochran Mantel-Haenszel) = 0,002.

La posibilidad de considerar acortar la duración del tratamiento a 24 semanas en pacientes con genotipo 1 y 4 se estudió sobre la base de la respuesta virológica sostenida observada en pacientes con respuesta virológica rápida en la semana 4, en los estudios NV15942 y ML17131 (véase *Tabla 4*).

CV

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.788

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.135.067  
APODERADA



6844

**Tabla 4.** Respuesta virológica sostenida basada en una respuesta viral rápida en la semana 4, en pacientes con VHC genotipo 1 y 4 después de ser tratados con Pegasys en combinación con ribavirina.

	Ensayo NV 15942		Ensayo ML 17131
	Pegasys 180 µg y ribavirina 1.000/1.200 mg 24 semanas	Pegasys 180 µg y ribavirina 1.000/1.200 mg 48 semanas	Pegasys 180 µg y ribavirina 1.000/1.200 mg 24 semanas
<b>Genotipo 1 RVR</b>	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
-Carga viral baja	93 % (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
-Carga viral alta	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
<b>Genotipo 1 sin RVR</b>	24% (21/87)	43% (95/220)	-
-Carga viral baja	27% (12/44)	50% (31/62)	-
-Carga viral alta	21% (9/43)	41% (64/158)	-
<b>Genotipo 4 RVR</b>	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
<b>Genotipo 4 sin RVR</b>	(3/6)	(4/6)	-

Carga viral baja:  $\leq 800.000$  UI/ml; carga viral alta:  $> 800.000$  UI/ml.

RVR : Respuesta Viral Rápida (ARN-VHC indetectable) en la semana 4 y ARN-VHC indetectable en la semana 24.

Aunque limitados, los datos indicaron que una disminución del tratamiento a 24 semanas podría estar asociado con un mayor riesgo de recaída (*véase Tabla 5*).

CV

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APC DERADA

**Tabla 5.** Recaída de la respuesta virológica al final del tratamiento en pacientes con respuesta virológica rápida.

	Ensayo NV 15942		Ensayo NV 15801
	Pegasys 180 µg y ribavirina 1.000/1.200 mg 24 semanas	Pegasys 180 µg y ribavirina 1.000/1.200 mg 48 semanas	Pegasys 180 µg y ribavirina 1.000/1.200 mg 48 semanas
<b>Genotipo 1 RVR</b>	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
-Carga viral baja	3,8 (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
-Carga viral alta	25% (1/4)	9,1% (2/22)	0% (0/7)
<b>Genotipo 4 RVR</b>	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

Se examinó la posibilidad de reducir la duración del tratamiento a 16 semanas en pacientes con genotipo 2 o 3 sobre la base de una respuesta virológica sostenida observada en pacientes con respuesta virológica rápida hacia la semana 4 en el ensayo NV17317 (*véase Tabla 6*).

En el ensayo NV17317 en pacientes infectados con genotipos viral 2 o 3, todos los pacientes recibieron 180 µg de Pegasys por vía subcutánea semanalmente y una dosis de ribavirina de 800 mg y se distribuyeron aleatoriamente para recibir tratamiento durante 16 o 24 semanas. En general, el tratamiento durante 16 semanas dio lugar a una respuesta viral sostenida más baja (65%) que el tratamiento durante 24 semanas (76%) ( $p < 0,0001$ ).

La respuesta viral sostenida alcanzada con 16 semanas de tratamiento y con 24 semanas de tratamiento fue también examinada en un análisis retrospectivo de un subgrupo de pacientes que eran ARN-VHC negativos hacia la semana 4 y tenían una carga viral baja en el estado basal (*véase Tabla 6*).

*AV*



**Tabla 6.** Respuesta virológica sostenida general y basada en una respuesta viral rápida en la semana 4 en pacientes con VHC genotipo 2 o 3 después de ser tratados con Pegasys en combinación con ribavirina.

Ensayo 17317				
	Pegasys 180 µg y ribavirina 800 mg 16 semanas	Pegasys 180 µg y ribavirina 800 mg 24 semanas	Diferencia de tratamiento IC 95%	Valor de p
<b>Genotipo 2 o 3</b>	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5%; -0,06%]	p < 0,0001
<b>Genotipo 2 o 3</b>				
<b>RVR</b>	82% (378/461)	90% (370/410)	-8,2% [-12,8%; -3,7%]	p = 0,0006
-Carga viral baja	89% (147/166)	94% (141/150)	-5,4% [-12%; 0,9%]	p = 0,11
-Carga viral alta	78% (231/295)	88% (229/260)	-9,7% (-15,9%; -3,6%)	p = 0,002

Carga viral baja: ≤ 800.000 UI/ml.

Carga viral alta => 800.000 UI/ml.

RVR = Respuesta viral rápida (ARN-VHC indetectable) en la semana 4.

Actualmente no está claro si cuando se reduce el tratamiento a 16 semanas se alcanzan mayores tasas de RVS con dosis más altas de ribavirina (por ejemplo, 1.000/1.200 mg/día según el peso corporal) que con 800 mg/día.

Los datos indicaron que la reducción del tratamiento a 16 semanas está asociado con un mayor riesgo de recaída (véase Tabla 7).

*Handwritten mark*

*Handwritten signature*  
 LUIS A. CRESTA  
 FARMACÉUTICO  
 DIRECTOR TÉCNICO

*Handwritten signature*  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I. 18.139.067



6844

**Tabla 7.** Recaída de la respuesta virológica al final del tratamiento en pacientes con genotipo 2 o 3 con una respuesta viral rápida.

Ensayo NV 17317				
	Pegasys 180 µg y ribavirina 800 mg 16 semanas	Pegasys 180 µg y ribavirina 800 mg 24 semanas	Diferencia de tratamiento IC 95%	Valor de p
<b>Genotipo 2 o 3</b>				
<b>RVR</b>	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% [5,2%; 13,6%]	p < 0,0001
-Carga viral baja	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6%; 10,3%]	p = 0,04
-Carga viral alta	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% [5,6%; 17,4%]	p = 0,0002

Carga viral baja: ≤ 800.000 UI/ml.  
 Carga viral alta = > 800.000 UI/ml.  
 RVR = Respuesta viral rápida (ARN-VHC indetectable) en la semana 4.

La eficacia superior de Pegasys comparado con interferón alfa-2a se demostró también en términos de respuesta histológica, incluyendo pacientes con cirrosis y/o coinfección con VIII/VIIC.

*Pacientes con hepatitis C crónica no respondedores a tratamiento previo*

En el ensayo MV17150, los pacientes no respondedores a tratamiento previo con interferón alfa-2b pegilado más ribavirina fueron distribuidos aleatoriamente en cuatro tratamientos diferentes:

- 360 µg/semana de Pegasys durante 12 semanas, seguido por 180 µg/semana durante otras 60 semanas.
- 360 µg/semana de Pegasys durante 12 semanas, seguido por 180 µg/semana durante otras 36 semanas.
- 180 µg/semana de Pegasys durante 72 semanas.
- 180 µg/semana de Pegasys durante 48 semanas.

Todos los pacientes recibieron ribavirina (1.000 ó 1.200 mg/día) en combinación con Pegasys. En todos los brazos de tratamiento hubo un período de seguimiento sin tratamiento de 24 semanas.

En los análisis de regresión múltiple y de grupo realizados para evaluar la influencia de la duración del tratamiento y el uso de la dosis de inducción se identificó claramente que una duración de tratamiento de 72 semanas es el principal indicador para conseguir una respuesta virológica sostenida. La Tabla 8 muestra las diferencias en respuesta virológica sostenida sobre la base de la duración del tratamiento, la demografía y las mejores respuestas al tratamiento previo.

CG

LUIS A. ORESTA  
 FARMACÉUTICO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 D.N.I.º 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.º 18.139.067  
 APODERADA



**Tabla 8.** Respuesta virológica (RV) y respuesta virológica sostenida (RVS) en pacientes con respuesta virológica en la semana 12 después del tratamiento con Pegasys y ribavirina en terapia de combinación en no respondedores a peginterferón alfa-2b más ribavirina.

	<b>Pegasys 360/180 ó 180 µg y ribavirina 1.000/1.200 mg 72 ó 48 semanas (n = 942) Pacientes con RV en semana 12<sup>a</sup> (n = 876)</b>	<b>Pegasys 360/180 ó 180 µg y ribavirina 1.000/1.200 mg 72 semanas (n = 473) RVS en pacientes con RV en semana 12<sup>b</sup> (n = 100)</b>	<b>Pegasys 360/180 ó 180 µg y ribavirina 1.000/1.200 mg 48 semanas (n = 469) RVS en pacientes con RV en semana 12<sup>b</sup> (n = 57)</b>
<b>General</b>	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
-Carga viral baja	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
-Carga viral alta	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
<b>Genotipo 1/4</b>	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
-Carga viral baja	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
-Carga viral alta	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
<b>Genotipo 2/3</b>	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
-Carga viral baja	(2/5)	---	(1/2)
-Carga viral alta	(11/19)	(3/4)	(1/7)
<b>Estado de cirrosis</b>			
-Cirrosis	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
-No cirrosis	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
<b>Mejor respuesta durante el tratamiento previo</b>			
-Descenso > 2 log <sub>10</sub> en ARN VHC	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
-Descenso < 2 log <sub>10</sub> en ARN VHC	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
-Falta de mejor respuesta previa	19% (85/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Carga viral alta >800.000 UI/ml; carga viral baja = <800.000 UI/ml.

<sup>a</sup> Se consideró que los pacientes en los que se alcanzó una supresión viral (ARN VHC indetectable, <50 UI/ml) en la semana 12, tienen una respuesta virológica en la semana 12. Se han excluido del análisis los pacientes para los que faltan resultados del ARN VHC en la semana 12.

<sup>b</sup> Se consideró que los pacientes en los que se alcanzó una supresión viral en la semana 12 pero de los que faltaban los resultados del ARN VHC al final del seguimiento eran no respondedores.

*AS*



En el ensayo HALT-C, pacientes con hepatitis C crónica y fibrosis avanzada o cirrosis no respondedores a tratamiento previamente con interferón alfa o interferón alfa pegilado en monoterapia o en tratamiento combinado con ribavirina fueron tratados con 180 µg/semana de Pegasys y 1.000/1.200 mg de ribavirina diariamente. Los pacientes en los que se alcanzaron niveles indetectable de ARN VHC después de 20 semanas de tratamiento continuaron el tratamiento combinado con Pegasys más ribavirina durante un total de 48 semanas y posteriormente fueron observados durante 24 semanas tras finalizar el tratamiento. La probabilidad de alcanzar una respuesta virológica sostenida varió dependiendo del régimen de tratamiento previo; véase *Tabla 9*.

**Tabla 9.** Respuesta virológica sostenida en HALT-C por régimen de tratamiento previo en población no respondedora.

Tratamiento previo	Pegasys 180µg y ribavirina 1.000/1.200 mg 48 semanas
Interferón	27% (70/255)
Interferón pegilado	34% (13/38)
Interferón más ribavirina	13% (90/692)
Interferón pegilado más ribavirina	11% (7/61)

*Pacientes coinfectados con VIH-VHC*

La respuesta virológica en pacientes tratados con Pegasys en monoterapia y con Pegasys en combinación con ribavirina basada en el genotipo y la carga viral antes del tratamiento para pacientes coinfectados con VIH-VHC se resume en la *Tabla 10*.

*cy*



**Tabla 10.** Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo y la carga viral (CV) antes del tratamiento, en pacientes coinfectados con VIH-VHC después de ser tratados con Pegasys en combinación con ribavirina.

Estudio NR 15961			
	Interferón alfa-2a 3 MUI y ribavirina 800 mg 48 semanas	Pegasys 180 µg y placebo 48 semanas	Pegasys 180 µg y ribavirina 800 mg 48 semanas
<b>Todos los pacientes</b>	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
<b>Genotipo I</b>	7% (12/171)	14% (24/175)	29% (51/176)
-Carga viral baja	19% (8/42)	38% (17/45)	61% (28/46)
-Carga viral alta	3% (4/129)	5% (7/130)	18% (23/130)
<b>Genotipo 2-3</b>	20% (18/89)	36% (32/90)	62% (59/95)
-Carga viral baja	27% (8/30)	38% (9/24)	61% (17/28)
-Carga viral alta	17% (10/59)	35% (23/66)	63% (42/67)

Carga viral baja=  $\leq 800.000$  UI/ml; carga viral alta=  $>800.000$  UI/ml.

\* Pegasys 180 µg, ribavirina 800 mg versus interferón alfa- 2a 3 MUI, ribavirina 800 mg:

Odds ratio (IC 95%) = 5,40 (3,42 a 8,54). Valor de p (Test estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel)=  $< 0,0001$ .

\* Pegasys 180 µg, ribavirina 800 mg versus Pegasys 180 µg:

Odds Ratio (IC 95%)= 2,89 (1,93 a 4,32). Valor de p (Test estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel)=  $< 0,0001$ .

\* Interferón alfa-2a 3 MUI, ribavirina 800 mg versus Pegasys 180 µg:

Odds Ratio (IC 95%)= 0,53 (0,33 a 0,85). Valor de p (Test estratificado de Cochran- Mantel-Haenszel)=  $< 0,0084$ .

En un estudio posterior (NV18209) en pacientes coinfectados con VHC del genotipo I y VIII se comparó el tratamiento utilizando Pegasys 180 µg/semana bien con 800 mg o con 1.000 mg (< 75 kg) / 1.200 mg ( $\geq 75$  kg) de ribavirina al día durante 48 semanas. El estudio no tenía la potencia suficiente para determinar aspectos de eficacia. Los perfiles de seguridad en ambos grupos de ribavirina fueron acordes con el perfil de seguridad conocido del tratamiento de combinación de Pegasys más ribavirina y no indicaron ninguna diferencia relevante, con la excepción de un ligero incremento de anemia en el brazo de la dosis alta de ribavirina.

CV



### *Pacientes con virus de la hepatitis C con niveles normales de transaminasas*

En el estudio NR16071, se randomizaron pacientes con virus de la hepatitis C y con niveles normales de transaminasas, para recibir 180 µg/semana de Pegasys y 800 mg/día de ribavirina durante 24 ó 48 semanas, seguido de un período de seguimiento libre de tratamiento de 24 semanas o sin tratamiento durante 72 semanas. Los datos de respuesta virológica sostenida notificados en los brazos de tratamiento de este estudio fueron similares a los brazos de tratamiento correspondiente del estudio NV15942.

### *Población pediátrica*

En el estudio CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study) promovido por un investigador, se trató a 65 niños y adolescentes (6 - 18 años) con infección crónica por VHC con 100 µg/m<sup>2</sup> de peginterferón alfa-2a por vía subcutánea una vez por semana y ribavirina 15 mg/kg/día, durante 24 semanas (genotipo 2 y 3) ó 48 semanas (resto de genotipo). Los datos limitados de seguridad preliminares no mostraron una desviación evidente del perfil de seguridad conocido de esta combinación en adultos con infección crónica por VHC pero, es importante destacar, que no se ha descrito el posible impacto en el crecimiento. Los resultados de eficacia fueron similares a los descritos para adultos.

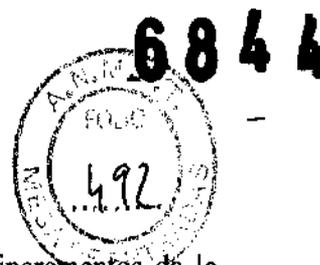
### *Propiedades farmacocinéticas*

Después de la administración de una inyección subcutánea única de 180 µg de Pegasys a individuos sanos, las concentraciones séricas de peginterferón alfa-2a son medibles entre las 3 a 6 horas, alcanzándose dentro de las 24 horas alrededor del 80% de la concentración sérica máxima. La absorción de Pegasys es sostenida con concentraciones séricas máximas que se alcanzan entre las 72 a 96 horas después de la administración de la dosis. La biodisponibilidad absoluta de Pegasys es del 84% y es similar a la observada con interferón alfa-2a.

El peginterferón alfa-2a se encuentra predominantemente en el flujo sanguíneo y en el fluido extracelular según se ha determinado por el volumen de distribución en el estado de equilibrio ( $V_d$ ) de 6 a 14 litros en el ser humano después de la administración intravenosa. De acuerdo con los estudios realizados sobre balance de masas, de distribución tisular y de autorradioluminografía corporal total llevados a cabo en ratas, el peginterferón alfa-2a se distribuye en el hígado, riñón y médula ósea además de encontrarse en concentración alta en la sangre.

Aún no se ha caracterizado totalmente el metabolismo de Pegasys; sin embargo, los estudios en ratas indican que el riñón es el órgano principal de excreción del material radiomarcado. En el hombre, el clearance sistémico de peginterferón alfa-2a es alrededor de 100 veces menor que el del interferón alfa-2a nativo. Después de la administración intravenosa, la vida media terminal de peginterferón alfa-2a en sujetos sanos es aproximadamente de 60 a 80 horas, mientras que los valores para el interferón convencional son de 3 a 4 horas. La vida media terminal después de la administración subcutánea en pacientes es más prolongada con un valor medio de 160 horas (de 84 a 353 horas). La vida media terminal puede reflejar no sólo la fase de eliminación del compuesto, sino que puede ser también una consecuencia de la absorción sostenida de Pegasys.

CG



En individuos sanos y en pacientes con hepatitis B o C crónica se han observado incrementos de la exposición a Pegasys proporcionales a la dosis al ser tratados una vez por semana.

En pacientes con hepatitis B o C crónica, las concentraciones séricas de peginterferón alfa-2a se acumularon 2 a 3 veces después de 6 a 8 semanas de dosificación semanal, comparados con los valores de dosis únicas. No existió acumulación posterior después de 8 semanas de dosificación semanal. Después de 48 semanas de tratamiento, la relación pico-valle es de alrededor de 1,5 a 2. Las concentraciones séricas de peginterferón alfa-2a se mantienen durante una semana completa (168 horas).

#### *Farmacocinética en poblaciones especiales*

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

La insuficiencia renal se asocia con un CL/F ligeramente disminuido y una vida media prolongada. En 3 pacientes con  $Cl_{crea}$  entre 20 y 40 ml/min, el CL/F medio se redujo un 25% comparado con el de pacientes con función renal normal. En pacientes con enfermedad renal en estado terminal sometidos a hemodiálisis, el clearance se redujo de un 25% a un 45%, y las dosis de 135  $\mu$ g implican una exposición similar a la dosis de 180  $\mu$ g que se administra a los pacientes con función renal conservada (véase Posología y formas de administración).

Cuando Pegasys se utilice en combinación con ribavirina, deberá consultarse también el prospecto de envase de ribavirina.

##### *Género*

La farmacocinética de Pegasys después de inyecciones subcutáneas únicas fue comparable entre varones y mujeres sanos.

##### *Pacientes de edad avanzada*

La absorción de Pegasys después de la inyección subcutánea única de 180  $\mu$ g a pacientes mayores de 62 años fue sostenida, aunque más lenta, que la de individuos jóvenes sanos ( $t_{max}$  de 115 horas versus 82 horas, mayores de 62 años versus jóvenes, respectivamente). El ABC estuvo ligeramente aumentado (1.663 versus 1.295 ng.h/ml) pero las concentraciones máximas (9,1 versus 10,3 ng/ml) fueron similares en mayores de 62 años. Teniendo en cuenta la exposición al medicamento, así como la respuesta farmacodinámica y la tolerabilidad, no es necesario administrar dosis más bajas de Pegasys a los pacientes geriátricos (véase Posología y formas de administración).

##### *Insuficiencia hepática*

La farmacocinética de Pegasys fue similar entre individuos sanos y pacientes con hepatitis B o C. Se ha observado que la exposición y los perfiles farmacocinéticos fueron comparables en pacientes cirróticos (Child-Pugh Grado A) y no cirróticos.

CG



### *Lugar de administración*

La administración subcutánea de Pegasys debe limitarse al abdomen y al muslo, ya que la cuantía de la absorción, basándose en el ABC, fue de aproximadamente un 20% a un 30% más alta después de la administración en el abdomen y el muslo. La exposición a Pegasys se redujo en los estudios donde éste se administró en el brazo en lugar del abdomen o el muslo.

### *Datos preclínicos sobre seguridad*

Los estudios no clínicos de toxicidad con Pegasys han sido limitados debido a la especificidad de especie de los interferones. Se han efectuado estudios de toxicidad aguda y crónica en monos *cynomolgus* y los resultados hallados en los animales que recibieron peginterferón se asemejaron, en su naturaleza, a aquellos observados entre los tratados con interferón alfa-2a.

No se han llevado a cabo estudios de toxicidad con Pegasys sobre la función reproductora. Como ocurre con otros interferones alfa, se ha descrito una prolongación del ciclo menstrual después de la administración de peginterferón alfa-2a a monas. El tratamiento con interferón alfa-2a provocó un incremento estadísticamente significativo de la actividad abortiva en los monos rhesus. Aunque no se han observado efectos teratógenos en la descendencia nacida a término, no se pueden descartar efectos adversos en el ser humano.

### *Pegasys más ribavirina*

Utilizado en asociación con la ribavirina, Pegasys no indujo en los monos ningún efecto que no hubiera sido ya conocido de esta sustancia. Las alteraciones principales relacionadas con el tratamiento consistieron en una anemia reversible, de grado leve a moderado, cuya gravedad fue mayor que la obtenida con cualquiera de los principios activos por separado.

### **Posología y formas de administración**

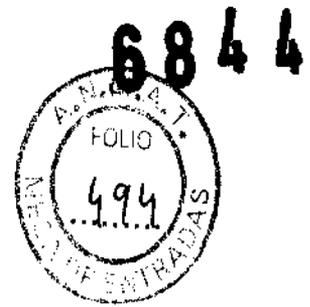
El tratamiento sólo debe ser iniciado por un especialista con experiencia en el tratamiento de pacientes con hepatitis B o C.

Cuando Pegasys se utilice en combinación con ribavirina, deberá consultarse también el prospecto de envase de la ribavirina.

CV

  
 LUIS A. CRESTA  
 FARMACÉUTICO  
 ESPECIALISTA

  
 ANDREA R. MARGARIDE



### ***Dosis a administrar y duración del tratamiento***

#### ***Hepatitis B crónica***

La dosis recomendada y la duración de Pegasys en hepatitis B crónica, tanto para AgHBe-positivo como para AgHBe-negativo, es de 180 µg una vez por semana durante 48 semanas por vía subcutánea en el abdomen o muslo.

#### ***Hepatitis C crónica – pacientes no tratados previamente***

La dosis recomendada de Pegasys es de 180 µg una vez por semana administrada por vía subcutánea en el abdomen o en el muslo, en combinación con ribavirina por vía oral o en monoterapia.

La dosis de ribavirina debe ser usada en combinación con Pegasys como se muestra en la Tabla 11. La dosis de ribavirina se debe administrar con alimentos.

#### ***Duración del tratamiento***

La duración del tratamiento combinado con ribavirina en la hepatitis C crónica depende del genotipo viral. Los pacientes infectados por el VHC-1, que tengan ARN-VHC detectable en la semana 4, independientemente de la carga viral antes del tratamiento, deben recibir 48 semanas de tratamiento.

Se puede considerar un tratamiento de 24 semanas en pacientes infectados por:

- genotipo 1 con baja carga viral basal ( $\leq 800.000$  UI/ml) o
- genotipo 4

que sean ARN-VHC negativos en la semana 4 y que permanezcan ARN-VHC negativos en la semana 24 de tratamiento. No obstante, un total de 24 semanas de duración de tratamiento puede estar asociado con un mayor riesgo de recaída que con un tratamiento de 48 semanas de duración (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*). Para decidir la duración del tratamiento en estos pacientes, se debe tener en cuenta la tolerabilidad de la terapia combinada y los factores pronósticos adicionales, como el grado de fibrosis. En pacientes con genotipo 1 y alta carga viral basal (HVL) ( $> 800.000$  UI/ml) que sean ARN-VHC negativos en la semana 4 y que permanezcan ARN-VHC negativos en la semana 24, se debe considerar incluso con mayor precaución el acortar la duración del tratamiento, ya que los escasos datos disponibles sugieren que esto puede impactar negativamente en forma significativa sobre la respuesta viral sostenida.

*CV*

  
LUIS A. CRESTA

  
ANDREA R. MARGARIDE



Los pacientes infectados con genotipo del VHC 2 o 3, con ARN-VHC detectable en la semana 4 deben recibir tratamiento durante 24 semanas independientemente de la carga viral antes del tratamiento. Puede considerarse un tratamiento durante solamente 16 semanas en pacientes seleccionados infectados con el genotipo 2 o 3 con baja carga viral basal ( $\leq 800.000$  UI/ml) que sean VHC negativos hacia la semana 4 de tratamiento y permanezcan VHC negativos hacia la semana 16. En general, un tratamiento de 16 semanas puede asociarse con una posibilidad más baja de respuesta y está asociado con un riesgo más elevado de recaída que un tratamiento de 24 semanas de duración (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*). En estos pacientes, debe tenerse en cuenta la tolerabilidad del tratamiento de combinación y la presencia de factores pronósticos o clínicos adicionales, tales como el grado de fibrosis, cuando se consideren desviaciones en la duración del tratamiento de 24 semanas estándar. Debe considerarse con mayor precaución la reducción de la duración del tratamiento en pacientes infectados con el genotipo 2 o 3 con alta carga viral basal ( $> 800.000$  UI/ml) que sean VHC negativos hacia la semana 4 de tratamiento, ya que esto podría repercutir en forma significativamente negativa en la respuesta viral sostenida (*véase Tabla 11*).

Los datos disponibles para pacientes infectados con genotipo 5 o 6 son limitados, por consiguiente, se recomienda el tratamiento combinado con 1.000/1.200 mg de ribavirina durante 48 semanas.

**Tabla 11.** Recomendaciones posológicas para el tratamiento combinado en pacientes con VHC.

Genotipo	Dosis de Pegasys	Dosis de ribavirina	Duración
Genotipo 1 LVL con RVR*	180 µg	< 75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	24 semanas o 48 semanas
Genotipo 1 HVL con RVR*	180 µg	< 75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	48 semanas
Genotipo 4 con RVR*	180 µg	< 75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	24 semanas o 48 semanas
Genotipo 1 ó 4 sin RVR*	180 µg	< 75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	48 semanas
Genotipo 2 o 3 sin RVR*	180 µg	800 mg	24 semanas
Genotipo 2 o 3 LVL con RVR**	180 µg	800 mg	16 semanas <sup>(a)</sup> o 24 semanas
Genotipo 2 o 3 HVL con RVR**	180 µg	800 mg	24 semanas

\* RVR = Respuesta viral rápida (ARN-VHC indetectable) en la semana 4 y ARN-VHC indetectable en la semana 24.

\*\*RVR = Respuesta viral rápida (ARN-VHC negativo) hacia la semana 4.

LVL =  $\leq 800.000$  UI/ml; HVL =  $> 800.000$  UI/ml.

(a) Actualmente no está claro si cuando se reduce el tratamiento a 16 semanas se alcanzan mayores tasas de RVS con dosis más altas de ribavirina (por ejemplo, 1.000/1.200 mg/día según el peso corporal) que con 800 mg/día.

*Handwritten mark*

*Handwritten signature*  
LUIS A. CUESTA

*Handwritten signature*  
ANDREA R. MARGARIDE

6844



Se desconoce la repercusión clínica última de un tratamiento inicial reducido de 16 semanas frente al de 24 semanas, teniendo en cuenta la necesidad de retratamiento en pacientes no respondedores y en los que han recaído.

La duración recomendada de Pegasys en monoterapia es de 48 semanas.

#### *Hepatitis C crónica – pacientes tratados previamente*

La dosis recomendada de Pegasys en combinación con ribavirina es 180 µg una vez por semana administrada por vía subcutánea. En pacientes de < 75 kg y ≥ 75 kg deben administrarse, respectivamente e independientemente del genotipo, 1.000 mg diarios y 1.200 mg diarios de ribavirina.

Los pacientes que tienen virus detectable en la semana 12 deben interrumpir la terapia. La duración total recomendada de la terapia es 48 semanas. Si se considera el tratamiento de pacientes infectados con el genotipo 1 del virus, no respondedores a tratamiento previo con peginterferón y ribavirina, la duración total recomendada de la terapia es 72 semanas (véase *Características farmacológicas Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*).

#### *Pacientes coinfectados con VHC/VIH*

La dosis recomendada de Pegasys, solo o en combinación con ribavirina, es de 180 µg una vez por semana por vía subcutánea durante 48 semanas. En pacientes de < 75 kg y > 75 kg infectados con el genotipo 1 del VHC se deben administrar, respectivamente, 1.000 mg diarios y 1.200 mg diarios de ribavirina. Los pacientes infectados por otros genotipos del VHC que no sean el genotipo 1 deben recibir 800 mg diarios de ribavirina. No se ha estudiado suficientemente una duración de tratamiento inferior a 48 semanas.

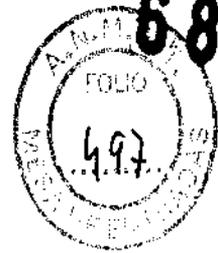
#### *Predicción de la respuesta y de la falta de respuesta - pacientes no tratados anteriormente*

La respuesta virológica temprana en la semana 12, definida por una disminución de la carga viral de 2 log o niveles indetectables de VHC-ARN ha mostrado ser predictiva de una respuesta sostenida (véanse *Tablas 2 y 12*).

**Tabla 12.** Valor predictivo de la respuesta virológica al régimen de dosis recomendado en tratamiento combinado con Pegasys en la semana 12.

Genotipo	Negativo			Positivo		
	Sin respuesta en la semana 12	Sin respuesta sostenida	Valor predictivo	Respuesta en la semana 12	Respuesta sostenida	Valor predictivo
Genotipo 1 (n = 569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Genotipo 2 y 3 (n = 96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

CS



El valor predictivo negativo de la respuesta sostenida en pacientes tratados con Pegasys en monoterapia fue del 98%.

Se ha observado un valor predictivo negativo similar en pacientes coinfectados con VIH-VHC después de haber sido tratados con Pegasys en monoterapia o en combinación con ribavirina (100% [130/130] o 98% [83/85], respectivamente). Se observaron valores predictivos positivos del 45% (50/110) y 70% (59/84) en pacientes que recibieron tratamiento combinado, coinfectados con VHC-VIH con genotipo 1 y genotipos 2/3.

#### *Predicción de la respuesta y de la falta de respuesta – pacientes tratados previamente*

En pacientes no respondedores re-tratados durante 48 ó 72 semanas, se ha demostrado que la supresión viral en la semana 12 (ARN VHC indetectable definido como  $< 50$  UI/ml) predice una respuesta virológica sostenida. Las probabilidades de no alcanzar una respuesta virológica sostenida con 48 ó 72 semanas de tratamiento cuando la supresión viral no se alcanzó en la semana 12 fueron del 96% (363 de 380) y 96% (324 de 339), respectivamente. Las probabilidades de alcanzar una respuesta virológica sostenida con 48 ó 72 semanas de tratamiento cuando la supresión viral se alcanzó en la semana 12 fueron del 35% (20 de 57) y 57% (57 de 100), respectivamente.

#### *Ajuste de dosis ante reacciones adversas*

Aspectos generales: Si fuera necesario ajustar la dosis debido a la aparición de reacciones adversas moderadas o graves (clínicas y/o de laboratorio), se recomienda reducir la dosis inicial a 135  $\mu$ g. Sin embargo, en algunos casos, puede ser necesaria la reducción a 90  $\mu$ g o 45  $\mu$ g. Se puede considerar aumentar la dosis hasta la dosis inicial o cercana a ella una vez que disminuye la gravedad de la reacción adversa (véanse Precauciones y advertencias; y Reacciones adversas).

Hematológicas (véase también Tabla 13): Se recomienda reducir la dosis si el recuento de neutrófilos es  $< 750/\text{mm}^3$ . En pacientes con Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)  $< 500/\text{mm}^3$  se debe suspender el tratamiento hasta que los valores de RAN vuelvan a ser  $> 1.000/\text{mm}^3$ . En principio, se debe reiniciar el tratamiento con 90  $\mu$ g de Pegasys y monitorizar el recuento de neutrófilos.

Se recomienda reducir la dosis de Pegasys a 90  $\mu$ g si el recuento de plaquetas es  $< 50.000/\text{mm}^3$ . Se recomienda interrumpir la terapia si el recuento de plaquetas disminuye a niveles  $< 25.000/\text{mm}^3$ .

Recomendaciones especiales para controlar la anemia surgida durante el tratamiento: La dosis de ribavirina debe reducirse a 600 mg/día (200 mg por la mañana y 400 mg por la noche) en las siguientes situaciones:

- pacientes sin cardiopatía grave que experimenten un descenso de la hemoglobina  $< 10$  g/dl pero  $\geq 8,5$  g/dl, o
- pacientes con enfermedad cardiovascular estable que experimenten un descenso de la hemoglobina de  $\geq 2$  g/dl durante por lo menos 4 semanas consecutivas, en cualquier momento del tratamiento. No se recomienda volver a administrar la dosis original.

CM

LUIS A. CRESTA

ANDREA R. MARGARIDE



La administración de ribavirina se debe interrumpir en cualquiera de estos casos:

- pacientes sin enfermedad cardiovascular grave que experimenten un descenso de la hemoglobina < 8,5 g/dl, o
- pacientes con enfermedad cardiovascular estable cuyos valores de hemoglobina se mantienen < 12 g/dl a pesar de administrar una dosis reducida durante 4 semanas. Si la anemia revierte, se puede reanudar el tratamiento con ribavirina a dosis de 600 mg/día e incrementarla hasta 800 mg/día, según el criterio del médico tratante. Se desaconseja volver a administrar la posología original.

**Tabla 13.** Ajuste de dosis en caso de reacción adversa.

	Reducir ribavirina a 600mg	Suspender ribavirina	Reducir Pegasys a 135/90/45 µg	Suspender Pegasys	Suspender el tratamiento combinado
Recuento absoluto de neutrófilos			< 750/mm <sup>3</sup>	< 500 mm <sup>3</sup>	
Recuento de plaquetas			< 50.000/mm <sup>3</sup> > 25.000/mm <sup>3</sup>		< 25.000/mm <sup>3</sup>
Hemoglobina -ausencia de cardiopatía	< 10 g/dl y ≥ 8,5 g/dl	< 8,5 g/dl			
Hemoglobina -cardiopatía estable	Disminución de ≥ 2 g/dl durante 4 semanas cualesquiera	< 12 g/dl a pesar de administrar una dosis reducida durante 4 semanas			

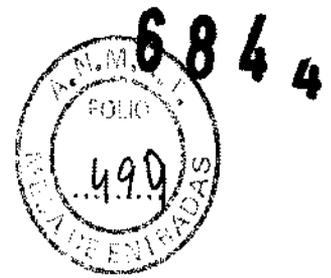
En caso de intolerancia a la ribavirina, se debe continuar la monoterapia con Pegasys.

*Función hepática:* Es habitual que los pacientes con hepatitis C crónica tengan anomalías de las pruebas de función hepática y que estas anomalías sufran fluctuaciones. Como ocurre con otros interferones alfa, se han observado aumentos de los niveles de ALT por encima de los niveles basales (NB) en algunos pacientes tratados con Pegasys, incluyendo pacientes con respuesta virológica.

*CM*

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA



En los ensayos clínicos de hepatitis C crónica, se han observado aumentos aislados de ALT ( $\geq 10 \times$  LSN o,  $\geq 2 \times$  NB para pacientes con unos NB de ALT  $\geq 10 \times$  LSN) en 8 de 451 pacientes tratados con la terapia de combinación que se resolvieron sin modificación de la dosis. Si el aumento de ALT es progresivo o persistente, se debe reducir la dosis inicialmente a 135  $\mu$ g. Se debe interrumpir la terapia cuando el aumento de los niveles de ALT sea progresivo, a pesar de la reducción de la dosis, o se acompañe de un incremento de bilirrubina o evidencia de descompensación hepática (*véase Precauciones y advertencias*).

Para los pacientes con hepatitis B crónica las exacerbaciones transitorias de los niveles de ALT que a veces exceden 10 veces el límite superior de lo normal no son infrecuentes y pueden reflejar el clearance inmune. Normalmente, no se debe iniciar el tratamiento si la ALT es  $> 10$  veces el límite superior normal. Se debería considerar la continuación del tratamiento con un monitoreo más frecuente de la función hepática durante el aumento transitorio de ALT. Si se reduce la dosis o si se retira Pegasys, se puede continuar con la terapia una vez que el pico disminuya (*véase Precauciones y advertencias*).

### ***Poblaciones especiales***

#### ***Población pediátrica***

Sólo se dispone de datos limitados de eficacia y seguridad en niños y adolescentes (6 - 18 años) (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*). Pegasys está contraindicado en recién nacidos y en niños de hasta de 3 años debido a que contiene alcohol bencilico como excipiente (*véanse Contraindicaciones; y Precauciones y advertencias*).

#### ***Pacientes de edad avanzada***

El tratamiento de pacientes de edad avanzada con Pegasys no requiere modificar la posología recomendada de 180  $\mu$ g una vez por semana (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

#### ***Pacientes con insuficiencia renal***

En los pacientes con enfermedad renal terminal, se debe utilizar una dosis inicial de 135  $\mu$ g (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*). Con independencia de la dosis inicial o del grado de insuficiencia renal, estos pacientes deben ser monitoreados y deben llevarse a cabo reducciones adecuadas de la dosis de Pegasys si en el transcurso del tratamiento aparecen reacciones adversas.

CS

LUIS A. CRESTA

Heef.



### Pacientes con insuficiencia hepática

Se ha demostrado la eficacia y la inocuidad de Pegasys en pacientes con cirrosis compensada (por ejemplo, Child-Pugh A). Pegasys no ha sido evaluado en pacientes con cirrosis descompensada (por ejemplo, Child-Pugh B o C, o con várices esofágicas hemorrágicas) (véase *Contraindicaciones*).

La clasificación de Child-Pugh divide a los pacientes en los grupos A, B y C, o “leve”, “moderado” o “grave” correspondiendo a puntuaciones de 5-6, 7-9 y 10-15, respectivamente.

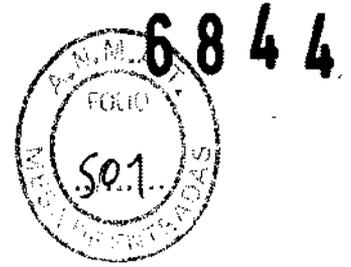
**Tabla 14.** Evaluación modificada.

<b>Evaluación</b>	<b>Grado de alteración</b>	<b><u>Puntuación</u></b>
Encefalopatía	Ninguno	1
	Grado 1-2	2
	Grado 3-4*	3
Ascitis	Ausente	1
	Leve	2
	Moderado	3
Bilirrubina sérica (mg/dl)	< 2	1
	2,0-3	2
	> 3	3
Unidad del SI - $\mu\text{mol/l}$	< 34	1
	34-51	2
	> 51	3
Albumina sérica (g/dl)	> 3,5	1
	3,5-2,8	2
	< 2,8	3
RNI (Razón Normalizada Internacional)	< 1,7	1
	1,7-2,3	2
	> 2,3	3

\* Graduación de acuerdo con Trey, Burns y Saunders (1966).

### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a los interferones alfa o a cualquiera de sus excipientes.
- Hepatitis autoinmune.



- Insuficiencia hepática grave o cirrosis descompensada.
- Recién nacidos y niños de hasta 3 años, dado que el medicamento contiene alcohol bencílico como excipiente (*véase Precauciones y advertencias*).
- Antecedentes de enfermedad cardíaca previa grave, incluida la cardiopatía inestable o no controlada durante los 6 meses previos (*véase Precauciones y advertencias*).
- Está contraindicado iniciar el tratamiento con Pegasys en pacientes VHC/VIH con cirrosis y un índice Child-Pugh  $\geq 6$ , excepto si sólo se debe a hiperbilirrubinemia indirecta causada por fármacos como atazanavir e indinavir.
- Combinación de Pegasys con telbivudina (*véase Interacciones*).

Cuando Pegasys se administra asociado con la ribavirina, consultar también la información profesional sobre este fármaco referida a *Contraindicaciones*.

#### Precauciones y advertencias

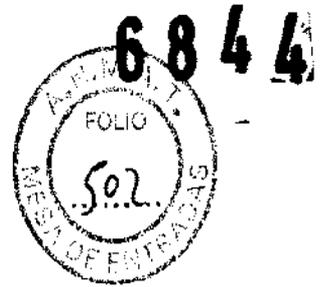
##### *Psiquiatría y Sistema Nervioso Central (SNC)*

Se han observado efectos graves en el SNC, concretamente depresión, ideación suicida e intento de suicidio en algunos pacientes durante el tratamiento con Pegasys e incluso tras la interrupción del tratamiento, principalmente durante el período de seguimiento de 6 meses. Se han observado otros efectos sobre el SNC con los interferones alfa, incluyendo comportamiento agresivo (a veces dirigido hacia otras personas como ideación homicida), trastorno bipolar, manía, confusión y alteraciones del estado mental. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con el fin de detectar cualquier signo o síntoma de trastornos psiquiátricos. Si estos síntomas aparecen, el médico prescriptor debe tener en cuenta la gravedad potencial de estas reacciones adversas y debe considerar la necesidad de un tratamiento terapéutico adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran o se aprecia ideación suicida, se recomienda interrumpir el tratamiento con Pegasys y controlar al paciente, con el tratamiento psiquiátrico adecuado.

##### *Pacientes con existencia o antecedentes de acontecimientos psiquiátricos graves*

Si se considera necesario el tratamiento con Pegasys en pacientes con existencia o con antecedentes de acontecimientos psiquiátricos graves, éste solamente se debe iniciar después de haber garantizado un diagnóstico individualizado apropiado y un tratamiento terapéutico de los acontecimientos psiquiátricos.

Cuando se administre Pegasys en pacientes pediátricos, con antecedentes de acontecimientos psiquiátricos o concurrentes, extremar las precauciones y monitorear evidencias de depresión.



Cuando Pegasys se combine con la ribavirina, deberá consultarse el prospecto de envase de la ribavirina.

A todos los pacientes de los ensayos de hepatitis C crónica, se les practicó una biopsia hepática antes de su inclusión, pero en ciertos casos (por ejemplo, pacientes con genotipo 2 o 3) el tratamiento puede ser posible sin confirmación histológica. Se deben consultar las guías actuales de tratamiento sobre si es necesario realizar una biopsia hepática antes del tratamiento.

En pacientes con niveles normales de transaminasas, la progresión de la fibrosis ocurre como media a una velocidad más lenta que en aquéllos con niveles elevados de transaminasas. Esto se debería considerar junto con otros factores, tales como el genotipo del VHC, la edad, las manifestaciones extrahepáticas, el riesgo de transmisión, etc., los cuales influyen en la decisión de tratar o no.

#### **Excipiente**

**Alcohol bencílico:** Pegasys está contraindicado en lactantes y niños de hasta 3 años por contener alcohol bencílico como excipiente.

#### **Pruebas de laboratorio antes y durante el tratamiento**

Antes de comenzar la terapia con Pegasys, se recomienda la realización de pruebas de laboratorio hematológicas y bioquímicas estándares en todos los pacientes.

Los siguientes valores se pueden considerar como basales para iniciar el tratamiento:

- Recuento de plaquetas  $\geq 90.000 \text{ mm}^3$ .
- Recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 1.500 \text{ mm}^3$ .
- Función tiroidea adecuadamente controlada (TSH y T4).

Las pruebas hematológicas se deben repetir a las 2 y a las 4 semanas y las bioquímicas a las 4 semanas. Durante la terapia se deben realizar pruebas adicionales periódicamente.

En los ensayos clínicos el tratamiento con Pegasys se ha asociado tanto con una disminución del recuento total de leucocitos (RTL) como del recuento absoluto de neutrófilos (RAN), que generalmente comienza dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento (*véase Reacciones adversas*). Disminuciones posteriores a la octava semana de tratamiento fueron poco frecuentes. La disminución del RAN fue reversible al reducir la dosis o al interrumpir la terapia (*véase Posología y formas de administración*); en la mayoría de los pacientes se alcanzaron valores normales en la semana octava y todos los pacientes recuperaron los niveles basales después de la semana 16 aproximadamente.

*Ch*

*Luis A. Cresta*  
LUIS A. CRESTA

*[Signature]*



El tratamiento con Pegasys se ha asociado con una disminución del recuento de plaquetas, el cual retornó a los niveles previos al tratamiento durante el período de observación postratamiento (véase *Reacciones adversas*). En algunos casos es necesario modificar la dosis (véase *Posología y formas de administración*).

En el 15% de los pacientes con hepatitis C crónica en ensayos clínicos en tratamiento combinado de Pegasys con ribavirina se ha observado la aparición de anemia (hemoglobina < 10 g/dl). La frecuencia depende de la duración del tratamiento y de la dosis de ribavirina (véase *Reacciones adversas*). El riesgo de desarrollar anemia es más alto en la población femenina.

Como ocurre con otros interferones, se recomienda prudencia cuando se administre Pegasys junto con otros fármacos con efecto potencialmente mielosupresor.

Se ha notificado en la literatura que después de la administración de peginterferon y ribavirina en combinación con azatioprina puede producirse pancitopenia y supresión de la médula ósea entre la tercera y la séptima semana. Esta mielotoxicidad fue reversible en un plazo de 4 a 6 semanas después de la retirada del tratamiento antiviral del VHC junto con la azatioprina y no volvió a aparecer después de la reinstauración de cada tratamiento por separado (véase *Interacciones*).

El uso de Pegasys y ribavirina en tratamiento combinado en pacientes con hepatitis C crónica en los que fracasó el tratamiento previo no se ha estudiado suficientemente en pacientes que interrumpieron el tratamiento anterior debido a efectos adversos hematológicos. Los profesionales de la salud que consideren el tratamiento de estos pacientes deberán sopesar detenidamente los riesgos respecto a los beneficios del retratamiento.

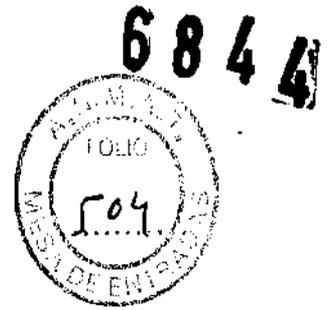
### ***Sistema endócrino***

Con el empleo de interferones alfa, Pegasys incluido, se han notificado anomalías de la función tiroidea o empeoramiento de enfermedades tiroideas preexistentes. Antes de comenzar la terapia con Pegasys, deberán medirse los niveles de TSH y T4. El tratamiento con Pegasys podrá iniciarse o continuarse si los niveles de TSH se pueden mantener en los rangos normales mediante medicación. Los niveles de TSH deberán determinarse durante el curso del tratamiento si el paciente desarrolla síntomas clínicos concordantes con una posible disfunción tiroidea (véase *Reacciones adversas*). Como ocurre con otros interferones, se ha observado hipoglucemia, hiperglucemia y diabetes mellitus con Pegasys (véase *Reacciones adversas*). Los pacientes con estas alteraciones que no puedan ser controlados de manera efectiva con la medicación, no deben comenzar el tratamiento con Pegasys en monoterapia ni con Pegasys en combinación con ribavirina. Los pacientes que desarrollen estas alteraciones durante el tratamiento y que no puedan ser controlados con la medicación, deben interrumpir la terapia con Pegasys o con Pegasys en combinación con ribavirina.

cy

d

deef.



### ***Sistema cardiovascular***

El tratamiento con interferones alfa, Pegasys incluido, se ha asociado con la aparición de hipertensión, arritmias supraventriculares, insuficiencia cardíaca congestiva, dolor torácico e infarto de miocardio. Se recomienda efectuar un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento con Pegasys si el enfermo sufre alteraciones cardíacas. Si se observa un deterioro de la función cardiovascular se suspenderá el tratamiento en forma pasajera o definitiva. En pacientes con enfermedad cardiovascular, la anemia puede requerir reducción de la dosis o suspensión de la ribavirina (*véase Posología y formas de administración*).

### ***Función hepática***

Si en el transcurso del tratamiento aparecieran signos de descompensación hepática, debe considerarse la suspensión de Pegasys. Al igual que sucede con otros interferones alfa, también en los pacientes tratados con Pegasys se han descrito elevaciones de la ALT respecto de los valores basales, incluso en los pacientes con respuesta virológica. Se debe interrumpir la terapia cuando el aumento de los niveles de ALT sea progresivo y clínicamente significativo, a pesar de la reducción de la dosis, o se acompañe de aumento de la bilirrubina directa (*véanse Posología y formas de administración; y Reacciones adversas*).

A diferencia de la hepatitis C crónica, las exacerbaciones de la enfermedad durante el tratamiento no son poco frecuentes en hepatitis B crónica y se caracterizan por incrementos transitorios y potencialmente significativos de ALT sérica. En ensayos clínicos con Pegasys en VIH B, aumentos pronunciados en los niveles de las transaminasas fueron acompañados por cambios leves en otros parámetros de la función hepática, pero sin evidencia de descompensación hepática. En aproximadamente la mitad de los pacientes en los que los niveles de transaminasas se elevaron más allá de 10 veces el límite superior de lo normal, la dosis de Pegasys fue reducida o suspendida, hasta que los aumentos de las transaminasas descendieron, mientras en el resto la terapia continuó sin cambios. En todos los casos se recomendó una monitorización más frecuente de la función hepática.

### ***Hipersensibilidad***

Durante el tratamiento con interferones alfa se han observado de manera esporádica reacciones de hipersensibilidad inmediata graves (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoespasmo, anafilaxia). En tales casos, el tratamiento debe ser suspendido e inmediatamente se establecerán las medidas terapéuticas adecuadas. El exantema transitorio no obliga a suspender el tratamiento.

### ***Enfermedad autoinmune***

Durante el tratamiento con interferón alfa se ha notificado el desarrollo de auto-anticuerpos y trastornos autoinmunes. Los pacientes predispuestos al desarrollo de trastornos autoinmunes pueden presentar un mayor riesgo. Los pacientes con signos o síntomas compatibles con trastornos autoinmunes deben ser cuidadosamente evaluados, así como el riesgo-beneficio del tratamiento continuado con interferón (*véase Precauciones y advertencias, y Reacciones adversas, Sistema endócrino*).

AV

d

Steel



6844

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 VKH se debe retirar el tratamiento antiviral y se debe valorar el tratamiento con corticosteroides (véase Reacciones adversas).

### ***Fiebre/Infecciones***

Dado que la fiebre puede asociarse con el síndrome pseudogripal notificado habitualmente durante el tratamiento con interferón, se deben excluir otras causas de fiebre persistente, en particular infecciones de tipo grave (bacterianas, víricas, fúngicas), especialmente en pacientes con neutropenia. Infecciones severas (bacterianas, víricas, fúngicas) y sepsis se han notificado durante el tratamiento con interferones alfa, incluido Pegasys. Una terapia antiinfecciosa adecuada debe ser iniciada de inmediato y la discontinuación de Pegasys debe ser considerada.

### ***Cambios oculares***

Al igual que con otros interferones, se han notificado con Pegasys en raras ocasiones, retinopatías, incluyendo hemorragias retinianas, manchas algodinosas, edema de papila, neuropatía óptica y obstrucción de las arterias o venas de la retina, que pueden ocasionar una pérdida de la capacidad visual. A todos los pacientes se les deberá realizar un examen oftalmológico basal. Cualquier paciente que manifieste un descenso o pérdida de la visión debe someterse a un examen oftalmológico rápido y completo. Los pacientes con trastornos oftalmológicos preexistentes (por ejemplo, retinopatía diabética o hipertensiva) deberán tener exámenes oftalmológicos periódicos durante el tratamiento con Pegasys. Si el enfermo presenta nuevas lesiones oculares o experimenta un deterioro de las mismas, la terapia con Pegasys se suspenderá en forma definitiva.

### ***Trastornos pulmonares***

Como sucede con otros interferones alfa, se han descrito síntomas pulmonares, incluyendo disnea, infiltrados pulmonares, neumonía y neumonitis intersticial y sarcoidosis, algunos resultando en insuficiencia respiratoria y/o muerte del paciente, que pueden ser inducidos o agravados por Pegasys o por la terapia con interferón alfa. En presencia de infiltrados pulmonares o de trastornos de la función pulmonar, persistentes o inexplicables, el tratamiento debe ser suspendido.

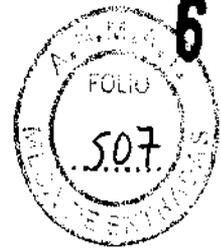
### ***Trastornos de la piel***

El empleo de interferones alfa se ha asociado con exacerbación o provocación de psoriasis y sarcoidosis. Pegasys debe usarse con precaución en pacientes con psoriasis y, en caso de aparición o empeoramiento de las lesiones psoriásicas, debe considerarse la retirada del tratamiento.

*CV*

*[Signature]*  
LUIS A. CRESPI

*[Signature]*  
ANDREA M. MARGARITE



### ***Trastornos dentales y periodontales***

Se han notificado trastornos dentales y periodontales, que pueden conducir a la pérdida de dientes, en pacientes que han recibido tratamiento con Pegasys en combinación con ribavirina. Además, la sequedad bucal podría tener un efecto perjudicial sobre los dientes y la mucosa bucal durante el tratamiento a largo plazo con Pegasys en combinación con ribavirina. Los pacientes deben cepillarse los dientes adecuadamente dos veces por día y tener revisiones dentales en forma periódica. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si estas reacciones ocurren, se debe aconsejar el enjuague bucal después de las mismas.

### ***Crecimiento y desarrollo en pacientes pediátricos***

Los pacientes pediátricos tratados con Pegasys más ribavirina, mostraron un retraso en el aumento de peso y la altura después de 48 semanas de tratamiento en comparación con el valor inicial. Durante el tratamiento decrecieron ambos, el peso y la estatura para la edad de puntuación de sobrevida (z-score), así como los percentiles de las normativas de la población para peso y altura. Al final de dos años de seguimiento después del tratamiento, la mayoría de los pacientes regresaron a los percentiles de referencia normativos, la curva de crecimiento de peso y estatura (al inicio del estudio el peso para la edad del percentil era del 64%, y a los dos años posteriores al tratamiento de 60%, con una media del percentil de altura de 54% al inicio y del 56% a los dos años postratamiento). Al final del tratamiento, el 43% de los pacientes experimentaron una disminución del percentil de peso de 15 percentiles o más, y el 25% experimentó una disminución del percentil de altura de 15 percentiles o más en las curvas de crecimiento normativas. A los dos años posteriores al tratamiento, el 16% de los pacientes permanecieron 15 percentiles o más por debajo de su curva de peso inicial y el 11% permaneció 15 percentiles o más por debajo de su curva de altura de referencia.

### ***Uso de peginterferón como monoterapia de mantenimiento a largo plazo (uso no autorizado)***

En un ensayo aleatorizado y controlado realizado en EEUU (HALT-C) en pacientes con VHC no respondedores con diferentes grados de fibrosis, se estudió el efecto del tratamiento durante 3,5 años con 90 µg/semana de Pegasys en monoterapia, no observándose reducciones significativas en la tasa de progresión de fibrosis o de acontecimientos clínicos asociados.

### ***Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas***

La influencia de Pegasys sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Si el paciente presenta mareos, confusión, somnolencia o fatiga, debe advertírsele que debe evitar conducir vehículos o utilizar máquinas.

*W*

*d*

*Keef*

6844



### Fertilidad, embarazo y lactancia

No se dispone de datos adecuados sobre el uso de peginterferón alfa-2a en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales tratados con interferón alfa-2a demostraron toxicidad sobre la reproducción (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad*); se desconoce el posible riesgo para los seres humanos. Pegasys sólo se debe utilizar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.

Se desconoce si los componentes del medicamento se excretan en la leche materna. Debido a posibles reacciones adversas en lactantes, se debe interrumpir la lactancia antes de iniciar el tratamiento.

### *Uso con ribavirina*

Se evidenciaron efectos teratogénicos y/o embriogénicos significativos en todas las especies animales expuestas a la ribavirina. El tratamiento con ribavirina está contraindicado en mujeres embarazadas. Se deberá tener una precaución extrema para evitar el embarazo en pacientes o en las parejas de pacientes masculinos que estén tomando Pegasys en combinación con ribavirina. Las pacientes femeninas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes a la finalización del mismo. Los pacientes masculinos o sus parejas femeninas deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 7 meses siguientes a la finalización del mismo. Consultar la información profesional sobre la ribavirina.

### **Interacciones**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

En varones sanos, la administración de 180 µg de Pegasys una vez por semana, durante cuatro semanas, no tuvo ningún efecto sobre los perfiles farmacocinéticos de mefenitoína, dapsona, debrisoquina y tolbutamida, lo que indica que Pegasys carece de efecto in vivo sobre la actividad metabólica de las isoenzimas 3A4, 2C9, 2C19 y 2D6 del citocromo P-450.

En el mismo estudio, se observó un aumento del 25% en el ABC de teofilina (marcador de la actividad del citocromo P-450 1A2), lo cual demuestra que Pegasys es un inhibidor de la actividad del citocromo P-450 1A2. En los pacientes tratados simultáneamente con teofilina y Pegasys deben determinarse periódicamente las concentraciones séricas de teofilina para poder efectuar los ajustes necesarios en la posología. La interacción máxima entre teofilina y Pegasys se produce, probablemente, después de más de cuatro semanas de tratamiento con Pegasys.

CN

d

d



### **Pacientes mono infectados con VHC y pacientes mono infectados con VHB**

En un estudio farmacocinético de 24 pacientes con VHC que estaban recibiendo en forma simultánea terapia de mantenimiento con metadona (dosis media de 95 mg; intervalo de 30 mg a 150 mg), el tratamiento con Pegasys 180 µg por vía subcutánea una vez por semana durante 4 semanas, se asoció con niveles medios de metadona que eran entre un 10% y un 15% superiores al valor basal. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho; no obstante, se debe controlar la aparición de signos y síntomas de toxicidad por metadona en estos pacientes. Especialmente en pacientes tratados con altas dosis de metadona se debe considerar el riesgo de prolongación del intervalo QTc.

La ribavirina, a través de un efecto inhibitorio sobre la inosina monofosfato deshidrogenasa, puede interferir con el metabolismo de la azatioprina, produciendo posiblemente una acumulación de 6-metilinosina monofosfato (6-MTIMP), la cual se ha asociado con la mielotoxicidad de pacientes tratados con azatioprina. Se debe evitar el uso de peginterferon alfa-2a y ribavirina concomitantemente con azatioprina. En casos individuales en los que el beneficio de la administración concomitante de ribavirina con azatioprina supere el riesgo potencial, se recomienda realizar una estrecha monitorización hematológica durante el uso concomitante de azatioprina para identificar la aparición de signos de mielotoxicidad, interrumpiéndose el tratamiento con esos fármacos en ese mismo momento (véase Precauciones y advertencias).

Los resultados de los subestudios farmacocinéticos de los ensayos pivotaes de fase III no revelaron ninguna interacción farmacocinética entre Pegasys y lamivudina en pacientes VHB o entre Pegasys y ribavirina en pacientes VHC.

En un ensayo clínico en el que se estudia la combinación de 600 mg diarios de telbivudina con la administración subcutánea una vez por semana de 180 µg de interferón pegilado alfa-2a para el tratamiento del VHB, se observa que esta combinación está asociada con un mayor riesgo de desarrollar neuropatía periférica. Se desconoce el mecanismo responsable de estos acontecimientos; por lo tanto, el tratamiento concomitante de telbivudina y otros interferones (pegilado o estándar) también puede conllevar a un mayor riesgo. Además, actualmente no se ha establecido el beneficio de la combinación de telbivudina con interferón alfa (pegilado o estándar). Por lo tanto, la combinación de Pegasys con telbivudina está contraindicada (véase Contraindicaciones).

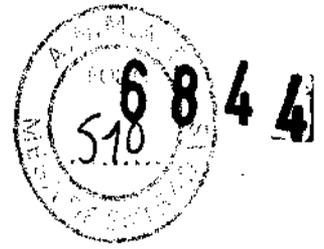
### **Pacientes coinfectados con VHC/VIH**

No se observó una evidencia aparente de interacción en 47 pacientes coinfectados con VHC/VIH que completaron un subestudio farmacocinético de 12 semanas para examinar el efecto de la ribavirina en la fosforilación intracelular de algunos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (lamivudina y zidovudina o estavudina). No obstante, debido a la alta variabilidad, los intervalos de confianza eran bastante amplios. La exposición plasmática de la ribavirina no parecía que estuviera afectada por la administración simultánea de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTIs).

Uy

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE



No se recomienda la coadministración de ribavirina y didanosina. La exposición a la didanosina o a sus metabolitos activos (dideoxiadenosina 5-trifosfato) se incrementa *in vitro* cuando la didanosina se administra simultáneamente con ribavirina. Con el empleo de ribavirina se han notificado casos graves de insuficiencia hepática fulminante, así como de neuropatía periférica, pancreatitis e hiperlactacidemia sintomática/acidosis láctica.

Se han notificado casos de exacerbación de la anemia debido a ribavirina cuando zidovudina forma parte del tratamiento del VIH, aunque aún no se ha determinado el mecanismo exacto. No se recomienda el uso concomitante de la ribavirina con la zidovudina debido al aumento del riesgo de anemia (*véase Precauciones y advertencias*). Se debe considerar la sustitución de la zidovudina en el tratamiento antirretroviral combinado, si éste ha sido previamente establecido. Esto es especialmente importante en pacientes con antecedentes de anemia inducida por la zidovudina.

*Azatioprina:* Ribavirina, por tener un efecto inhibitor sobre la inosina monofosfato dehidrogenasa, puede interferir con el metabolismo de azatioprina posiblemente conduciendo a una acumulación de 6-metilinosina monofosfato (6-MTIMP), la cual ha sido asociada con mielotoxicidad en pacientes tratados con azatioprina.

En casos individuales en los que el beneficio de administrar ribavirina simultáneamente con azatioprina justifica el riesgo potencial, se recomienda realizar un estricto monitoreo hematológico durante el tratamiento concomitante con azatioprina con el fin de identificar signos de mielotoxicidad y poder precisar en qué momento el tratamiento con estos fármacos debe ser suspendido (*véase Precauciones y advertencias*).

## Reacciones adversas

### *Experiencia adquirida en los estudios clínicos*

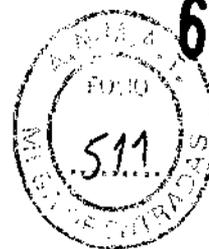
#### *Hepatitis C crónica*

La frecuencia y gravedad de las reacciones adversas comunicadas más frecuentemente con Pegasys es similar a las comunicadas con interferón alfa-2a (*véase Tabla 15*). Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente con Pegasys 180 µg fueron en su mayoría de gravedad leve a moderada y fueron tratadas sin necesidad de modificación de dosis o interrupción del tratamiento.

*CR*

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



### *Hepatitis B crónica*

En ensayos clínicos de 48 semanas de tratamiento y 24 semanas de seguimiento, el perfil de seguridad de Pegasys en hepatitis B crónica (HBC) fue similar al observado en hepatitis C crónica. Con excepción de piroxia la frecuencia de la mayoría de las reacciones adversas notificadas fue notablemente inferior en pacientes con HBC tratados con Pegasys en monoterapia en comparación con pacientes con VHC tratados también con Pegasys en monoterapia (véase *Tabla 15*). El 88% de los pacientes tratados con Pegasys experimentaron reacciones adversas en comparación con el 53% de los pacientes en el grupo comparador de lamivudina, mientras que el 6% de los pacientes tratados con Pegasys y el 4% de los pacientes tratados con lamivudina experimentaron efectos adversos graves durante los ensayos. El 5% de los pacientes abandonaron el tratamiento con Pegasys debido a reacciones adversas o a alteraciones de laboratorio, mientras que menos del 1% abandonó el tratamiento con lamivudina por esta misma razón. Las tasas de abandono en pacientes con cirrosis fueron similares a las de la población total en cada grupo de tratamiento.

### *Hepatitis C crónica en pacientes no respondedores previamente*

En general, el perfil de seguridad de Pegasys en combinación con ribavirina en pacientes no respondedores previamente fue similar al de los pacientes no tratados previamente. En un ensayo clínico con pacientes no respondedores previamente a interferón alfa-2b pegilado/ribavirina, en el que los pacientes fueron expuestos a 48 ó 72 semanas de tratamiento, la frecuencia de retirada debido a reacciones adversas o a anomalías de laboratorio por el tratamiento con Pegasys y el tratamiento con ribavirina fue 6% y 7% respectivamente, en los brazos de 48 semanas y 12% y 13%, respectivamente, en los brazos de 72 semanas.

De forma similar, en pacientes con cirrosis o con transición a cirrosis, las frecuencias de retirada del tratamiento con Pegasys y del tratamiento con ribavirina fueron más altas en los brazos de tratamiento de 72 semanas (13% y 15%) que en los brazos de 48 semanas (6% y 6%). Los pacientes que se retiraron del tratamiento anterior con interferón alfa-2b pegilado/ribavirina debido a toxicidad hematológica fueron excluidos del reclutamiento en este ensayo.

En otro ensayo clínico, los pacientes no respondedores con fibrosis avanzada o cirrosis (valor Ishak de 3 a 6) y recuentos basales de plaquetas tan bajos como  $50.000/\text{mm}^3$  fueron tratados durante 48 semanas. Las anomalías de laboratorio hematológicas observadas durante las primeras 20 semanas del ensayo incluyeron anemia (26% de los pacientes tenían un nivel de hemoglobina  $< 10 \text{ g/dl}$ ), neutropenia (30% tenían un ANC  $< 750/\text{mm}^3$ ) y trombocitopenia (13% tenían un recuento de plaquetas  $< 50.000/\text{mm}^3$ ) (véase *Precauciones y advertencias*).



*Hepatitis C crónica y coinfección por VIH*

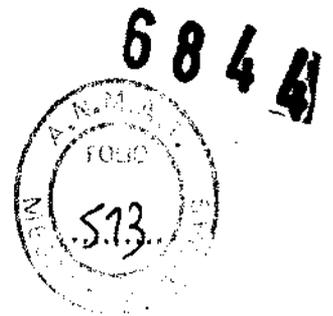
En pacientes coinfectados con VHC-VIH los perfiles de efectos adversos clínicos con Pegasys, solo o en combinación con ribavirina fueron similares a aquellos observados en pacientes mono infectados con VHC. Se han comunicado reacciones adversas en  $\geq 1\%$  a  $\leq 2\%$  de los pacientes VHC-VIH tratados con Pegasys en combinación con ribavirina: hiperlactacidemia/acidosis láctica, gripe, neumonía, inestabilidad afectiva, apatía, tinnitus, dolor faringolaríngeo, queilitis, lipodistrofia adquirida y cromaturia. El tratamiento con Pegasys estuvo asociado durante las primeras cuatro semanas con una reducción en el recuento absoluto de células CD4<sup>+</sup>, sin una disminución en el porcentaje de células CD4<sup>+</sup>. El descenso en el recuento de células CD4<sup>+</sup> fue reversible después de la reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento. El empleo de Pegasys no tuvo un impacto negativo apreciable sobre el control de la viremia de VIH durante la terapia o el seguimiento. Se dispone de datos limitados sobre seguridad (n = 51) en pacientes coinfectados con recuento de células CD4<sup>+</sup> < 200/microlitro.

La Tabla 15 resume los efectos adversos comunicados con Pegasys en monoterapia en HBC o HCC y con Pegasys en combinación con ribavirina en pacientes con VHC.

**Tabla 15.** Efectos adversos comunicados con Pegasys en monoterapia para VHB o VHC o en combinación con ribavirina para pacientes con VHC.

Sistema corporal	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $1/100$	Raros $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muy raros $< 1/10.000$
Infecciones e infestaciones		Infección de las vías respiratorias altas, bronquitis, candidiasis oral, herpes simple, infecciones fúngicas, víricas y bacterianas	Neumonía, infecciones de la piel	Endocarditis, otitis externa	
Neoplasias benignas y malignas			Tumor hepático		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia, anemia, linfadenopatía		Pancitopenia	Anemia aplásica

ch



**Tabla 15.** Efectos adversos comunicados con Pegasys en monoterapia para VHB o VHC o en combinación con ribavirina para pacientes con VHC. (Continuación).

Sistema corporal	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a 1/100	Raros ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raros < 1/10.000
Trastornos del sistema <u>inmunológico</u>			Sarcoidosis, tiroiditis	Anafilaxia, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea	Púrpura trombocitopénica idiopática o trombótica
Trastornos endócrinos		Hipotiroidismo, hipertiroidismo	Diabetes	Cetoacidosis diabética	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia		Deshidratación		
Trastornos psiquiátricos	Depresión*, ansiedad, insomnio*	Trastornos emocionales, alteraciones del estado de ánimo, agresividad, nerviosismo, disminución de la libido	Ideación suicida, alucinaciones	Suicidio, trastornos psicóticos	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos*, dificultad para concentrarse	Alteración de la memoria, síncope, debilidad, migrañas, hipoestesia, hiperestesia, parestesia, temblores, disgeusia, pesadillas, somnolencia	Neuropatía periférica	Coma, convulsiones, parálisis facial	

*CG*

US A CRESTA

*Handwritten signature*



6844

**Tabla 15.** Efectos adversos comunicados con Pegasys en monoterapia para VHB o VHC o en combinación con ribavirina para pacientes con VHC. (Continuación).

Sistema corporal	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a 1/100	Raros ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raros < 1/10.000
Trastornos oculares		Visión borrosa, dolor ocular, oftalmítis, xeroftalmia	Hemorragia retiniana	Neuropatía óptica, edema de papila, alteración vascular de la retina, retinopatía, úlcera corneal	Pérdida de visión
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo, otalgia	Pérdida de audición		
Trastornos cardíacos		Taquicardia, palpitaciones, edema periférico		Infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, taquicardia supraventricular arritmia, fibrilación auricular, pericarditis, miocardiopatía	
Trastornos vasculares		Sofocos	Hipertensión	Hemorragia cerebral, vasculitis	

*Handwritten mark*

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO

ANDREA D. MARCARIDE

0844



**Tabla 15.** Efectos adversos comunicados con Pegasys en monoterapia para VHB o VHC o en combinación con ribavirina para pacientes con VHC. (Continuación).

Sistema corporal	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a 1/100	Raros ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raros < 1/10.000
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, tos	Disnea de esfuerzo, epistaxis, nasofaringitis, congestión sinusal, congestión nasal, rinitis, dolor de garganta	Respiración estenótica	Neumonitis intersticial incluyendo desenlace mortal, embolia pulmonar	
Trastornos gastro-intestinales	Diarrea*, náuseas*, dolor abdominal*	Vómitos, dispepsia, disfagia, ulceración bucal, hemorragia gingival, glositis, estomatitis, flatulencia, sequedad de boca	Hemorragia digestiva	Úlcera péptica, pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares			Disfunción hepática	Insuficiencia hepática, colangitis, esteatosis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, dermatitis, prurito, sequedad de piel	Rash, aumento de la sudoración, psoriasis, urticaria, eczema, lesiones cutáneas, reacciones de fotosensibilidad, sudores nocturnos			Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme

Ch



6844

**Tabla 15.** Efectos adversos comunicados con Pegasys en monoterapia para VHB o VHC o en combinación con ribavirina para pacientes con VHC. (Continuación).

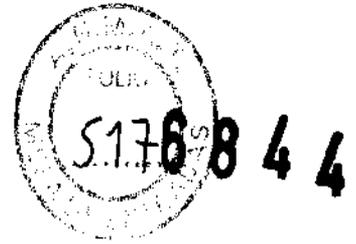
Sistema corporal	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a 1/100	Raros ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raros < 1/10.000
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia, artralgia	Dolor de espalda, artritis, debilidad muscular, dolores óseos, dolor de cuello, dolor musculoesquelético, calambres musculares		Miositis	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Impotencia			
Trastornos renales y urinarios				Insuficiencia renal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Pirexia, escalofríos*, dolor*, astenia, fatiga, reacción en el lugar de la inyección*, irritabilidad*	Dolor torácico, enfermedad pseudogripal, malestar general, letargia, sofocos, sed			
Exploraciones complementarias		Pérdida de peso			
Lesiones traumáticas e intoxicaciones				Sobredosis	

\*Estas reacciones adversas fueron frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) en pacientes con HBC tratados con Pegasys en monoterapia.

CV

1

deed



### *Alteraciones de laboratorio*

El tratamiento con Pegasys se asoció con valores de laboratorio anormales: incremento de ALT, incremento de la bilirrubina, alteraciones de electrolitos (hipopotasemia, hipocalcemia, hipofosfatemia), hiperglucemia, hipoglucemia y elevación de triglicéridos (véase Precauciones y advertencias). Tanto con Pegasys en monoterapia, como en tratamiento combinado con ribavirina, un 2% de los pacientes experimentaron incremento de los niveles de ALT que condujeron a una modificación de la dosis o a la discontinuación del tratamiento.

El tratamiento con Pegasys se asoció con una disminución de los valores hematológicos (leucopenia, neutropenia, linfocitopenia, trombocitopenia y de la hemoglobina), que generalmente mejoran al modificar la dosis, y vuelven a los valores previos al tratamiento entre 4 a 8 semanas después de cesar la terapia (véanse Posología y formas de administración; y Precauciones y advertencias).

Se ha observado neutropenia de carácter moderado (RAN:  $0,749 - 0,5 \times 10^9/l$ ) y grave (RAN:  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) en el 24% (216/887) y en el 5% (41/887) de los enfermos que recibieron 180  $\mu$ g de Pegasys y 1.000/1.200 mg de ribavirina durante 48 semanas respectivamente.

### *Anticuerpos antiinterferón*

Anticuerpos neutralizantes antiinterferón fueron detectados en 1 - 5% de los pacientes tratados con Pegasys. Como con otros interferones, se registró una mayor incidencia de anticuerpos neutralizantes en hepatitis B crónica. Sin embargo, en ninguna de las enfermedades se correlacionó con una falta de respuesta terapéutica.

### *Función tiroidea*

El tratamiento con Pegasys se asoció con anormalidades clínicamente significativas en los valores de laboratorio de la función tiroidea que requirieron intervención clínica (véase Precauciones y advertencias). La frecuencia observada (4,9%) entre los pacientes que recibieron Pegasys/ribavirina (NV15801) fue similar a la descrita con otros interferones.

### *Valores de laboratorio en pacientes coinfectados con VHC/VIH*

Aunque se dieron con más frecuencia toxicidades hematológicas por neutropenia, trombocitopenia y anemia en pacientes con VHC-VIH, la mayoría se pudieron controlar mediante modificación de la dosis, el uso de factores de crecimiento y de forma poco frecuente la interrupción prematura del tratamiento. Se observó un descenso en los niveles de RAN por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> en el 13% y 11% de los pacientes que recibieron Pegasys como monoterapia y en combinación, respectivamente. También se observó una disminución de las plaquetas por debajo de 50.000/mm<sup>3</sup> en el 10% y 8% de los pacientes que recibieron Pegasys como monoterapia y en combinación, respectivamente. Se comunicaron casos de anemia (hemoglobina  $< 10$  g/dl) en el 7% y 14% de los pacientes tratados con Pegasys solo o en combinación, respectivamente.

02

h

Alced



Experiencia poscomercialización

Infecciones e infestaciones

Sepsis: frecuencia desconocida.

Al igual que sucede con otros interferones alfa, se han notificado casos de sepsis con Pegasys.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Aplasia eritrocitaria pura: frecuencia desconocida.

Al igual que sucede con otros interferones alfa, se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura con Pegasys.

Trastornos del sistema inmunológico

Rechazo de injerto hepático y renal: frecuencia desconocida.

Se han notificado casos de rechazo de injerto hepático y renal con Pegasys, solo o en combinación con ribavirina.

Se ha notificado una amplia variedad de trastornos autoinmunes e inmunomediados con interferones alfa incluyendo trastornos de tiroides, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea (de nueva aparición o empeoramiento), púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, vasculitis, neuropatías incluyendo mononeuropatías y enfermedad Vogt-Koyanagi-Harada (véase *Precavaciones y advertencias; Enfermedad autoinmune*).

Trastornos psiquiátricos

Manía, trastornos bipolares: frecuencia desconocida.

Al igual que sucede con otros interferones alfa, se han notificado casos de manía y trastornos bipolares con Pegasys.

Ideación homicida: frecuencia desconocida.

Trastornos del sistema nervioso

Isquemia cerebral: frecuencia desconocida.

Trastornos oculares

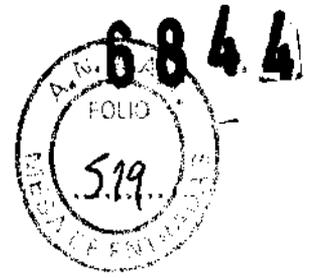
Desprendimiento de retina seroso: frecuencia desconocida.

Al igual que sucede con otros interferones alfa, se ha comunicado desprendimiento de retina seroso con Pegasys.

CS

h

flerf



### Trastornos vasculares

Isquemia periférica: frecuencia desconocida.

Al igual que sucede con otros interferones alfa, se han notificado casos de isquemia periférica con Pegasys.

### Trastornos gastrointestinales

Colitis isquémica: frecuencia desconocida.

Al igual que sucede con otros interferones alfa, se han notificado casos de colitis isquémica con Pegasys.

### Trastornos musculoesqueléticos del tejido conjuntivo y óseo

Rabdomiólisis: frecuencia desconocida.

### **Sobredosificación**

Se han notificado casos de sobredosis que consistieron en la administración de dos inyecciones en días consecutivos (en vez de dosis semanales) hasta inyecciones diarias durante una semana (es decir, 1.260 µg por semana). Ninguno de estos pacientes experimentó reacciones inusuales, graves o que limitaran el tratamiento. Se han administrado dosis semanales de hasta 540 µg y 630 µg en ensayos clínicos en las indicaciones de carcinoma de células renales y leucemia mieloide crónica, respectivamente. La toxicidad limitante de dosis consistió en fatiga, elevación de las enzimas hepáticas, neutropenia y trombocitopenia, de forma consecuente con la terapia con interferón.

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

### **Observaciones particulares**

#### Incompatibilidades

Dado que no se han efectuado estudios de incompatibilidad, este medicamento no debe ser mezclado con otros fármacos.

#### Periodo de validez

Viales y jeringas prellenadas monodosis subcutáneas: 36 meses.

Autoinyectores monodosis subcutáneos: 24 meses.

CV

1

deef



### **Precauciones especiales de conservación**

#### **Viales monodosis subcutáneos:**

Los viales deben conservarse en heladera entre 2° C a 8° C.

Conservar el vial en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz.

No congelar.

#### **Jeringas prellenadas monodosis subcutáneas:**

Las jeringas prellenadas deben conservarse en heladera entre 2° C a 8° C.

Conservar las jeringas prellenadas en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz.

No congelar.

#### **Autoinyectores monodosis subcutáneos:**

Los autoinyectores deben conservarse en heladera entre 2° C a 8° C.

Conservar el autoinyector en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz.

No congelar.

### **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La solución inyectable es solamente para uso único. Debe inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas y decoloración antes de su administración.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

En la Información para el paciente se incluyen instrucciones detalladas para la preparación y administración de Pegasys en viales, jeringas prellenadas y autoinyectores monodosis subcutáneos.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

### **Presentación**

<u>Vial de 1ml con 135 µg</u>	<u>envases con 1 y 4</u>
<u>Vial de 1 ml con 180 µg</u>	<u>envases con 1 y 4</u>
<u>Jeringa prellenada de 0,5 ml con 135 µg</u>	<u>envases con 1 y 4</u>
<u>Jeringa prellenada de 0,5 ml con 80 µg</u>	<u>envases con 1 y 4</u>
<u>Autoinyector de 0,5 ml con 135 µg</u>	<u>envases con 1 y 4</u>
<u>Autoinyector de 0,5 ml con 180 µg</u>	<u>envases con 1 y 4</u>

6844



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 50.100.

**Viales y jeringas prellenadas monodosis subcutáneos:**

**Elaborado por:** F. Hoffmann-La Roche S. A.  
Basilea, Suiza

**Importado por:** Productos Roche S. A. Q. e I.  
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,  
Provincia de Buenos Aires, Argentina  
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

**Autoinyectores monodosis subcutáneos:**

**Elaborado por:** Catalent Belgium  
Bruselas, Bélgica

**Para:** F. Hoffmann-La Roche S. A.  
Basilea, Suiza

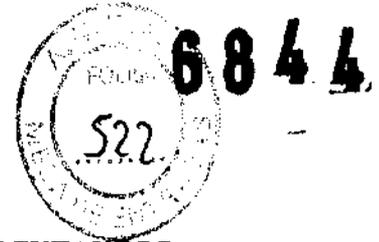
**Importado por:** Productos Roche S. A. Q. e I.  
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,  
Provincia de Buenos Aires, Argentina  
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

**Fecha de la última revisión:** Diciembre 2011.  
O + CDS: 13.0C + 14.0S

U

h

freef



## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### PEGASYS® - VIALES Y JERINGAS PRELLENADAS MONODOSIS SUBCUTÁNEOS - PEGASYS® AUTOINYECTOR – AUTOINYECTORES MONODOSIS SUBCUTÁNEOS -

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

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

#### Contenido

1. ¿Qué es Pegasys y para qué se utiliza?
2. Antes de usar Pegasys.
3. ¿Cómo usar Pegasys?
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Pegasys.
6. Información adicional.

#### 1. ¿Qué es Pegasys y para qué se utiliza?

Pegasys es un interferón de larga duración de acción. El interferón es una proteína que modifica la respuesta del sistema inmune que ayuda a protegerse contra infecciones y enfermedades graves. Pegasys se emplea en el tratamiento de la hepatitis B o C crónica, que son unas infecciones virales que afectan al hígado.

**Hepatitis B crónica:** Pegasys se suele utilizar solo.

**Hepatitis C crónica:** Para este tratamiento, la mejor forma de utilizar Pegasys es en combinación con ribavirina.

Si usted recibe tratamiento de combinación con Pegasys y ribavirina, deberá también leer el prospecto de la ribavirina.

Si por algún motivo, usted no pudiese tomar ribavirina, sólo recibirá Pegasys.

*CS*

*h*

*leed*

6844



## 2. Antes de usar Pegasys

### No use Pegasys:

- Si es alérgico al peginterferón alfa-2a, a cualquier interferón o a cualquiera de los demás componentes de Pegasys.
- Si ha tenido alguna vez un ataque al corazón o padece de otra enfermedad del corazón.
- Si tiene hepatitis autoinmune.
- Si tiene enfermedad hepática avanzada (por ejemplo, su piel se ha tornado amarilla).
- Si el paciente es menor de 3 años.
- Si está recibiendo tratamiento con telbivudina (véase *Uso de otros medicamentos*).

### Tenga especial cuidado con Pegasys

#### Comuníquese a su médico:

- Si está pensando en quedarse embarazada, informe a su médico antes de comenzar a usar Pegasys (véase *Embarazo y lactancia*).
- Si tiene psoriasis, ésta puede empeorar durante el tratamiento con Pegasys.
- Si tiene otros problemas de hígado, aparte de la hepatitis B o C.
- Si sufre diabetes, o tensión alta quizá su médico solicite un examen ocular.
- Si nota algún cambio en la visión.
- Cuando esté en tratamiento con Pegasys, puede tener temporalmente un mayor riesgo de tener infecciones. Consulte con su médico si usted cree que está teniendo una infección (tal como neumonía).
- Si presenta síntomas similares a los de un resfriado u otra infección respiratoria, tales como tos, fiebre o dificultad al respirar.
- Si tiene cualquier signo de hemorragia o presenta hematomas inusuales, consulte con su médico inmediatamente.
- Si presenta cualquier signo de reacción alérgica grave (como dificultad al respirar, jadeos o urticaria) mientras está en tratamiento con este medicamento, busque inmediatamente ayuda médica.

*Handwritten mark*

*Handwritten mark*

*Handwritten mark*



- Si padece una enfermedad tiroidea que no se controle adecuadamente con medicamentos.
- Si ha padecido un trastorno nervioso o mental grave.
- Si ha padecido alguna vez depresión o desarrolla síntomas asociados con depresión (por ejemplo, sentimientos de tristeza, desánimo, etc.) durante el tratamiento con Pegasys (véase Posibles efectos adversos).
- Si ha sufrido anemia en alguna ocasión.
- Si está coinfectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en tratamiento con medicamentos anti-VIH.
- Si se le ha retirado un tratamiento anterior para la Hepatitis C debido a anemia o a un recuento sanguíneo bajo.

Se han comunicado trastornos en dientes y encías que pueden llevar a caída de dientes en pacientes tratados con Pegasys en combinación con ribavirina. Además la sequedad de boca podría tener efectos perjudiciales sobre los dientes y la mucosa de la boca en tratamientos de larga duración con Pegasys en combinación con ribavirina. Usted debe cepillarse los dientes adecuadamente dos veces al día y tener revisiones dentales de forma regular. Algunos pacientes, además pueden sufrir vómitos. Si usted sufre esta reacción, usted debe enjuagarse la boca después.

### Uso de otros medicamentos

Comuníquese a su médico si usted está tomando algún medicamento para el asma ya que puede ser necesario modificar la dosis de la medicación antiasmática.

Pacientes que también tienen infección por VIH. Comuníquese a su médico si usted está tomando tratamiento anti VIH. La acidosis láctica y el empeoramiento de la función hepática son efectos adversos asociados con el Tratamiento Anti-Retroviral de Gran Actividad (TARGA) y con el tratamiento de VIH. Si usted está recibiendo tratamiento (TARGA), la adición de Pegasys + ribavirina puede aumentar el riesgo de acidosis láctica o insuficiencia hepática. Su médico le controlará los signos y síntomas de estas condiciones. Los pacientes que han recibido zidovudina en combinación con ribavirina e interferones alfa pueden tener aumentado el riesgo de desarrollar anemia. Los pacientes que están recibiendo azatioprina en combinación con ribavirina y peginterferón tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos de la sangre graves. Por favor asegúrese también de leer el prospecto de ribavirina.

No utilice Pegasys si está tomando telbivudina (véase No use Pegasys) debido a que la combinación de estos medicamentos aumenta el riesgo de desarrollar neuropatía periférica (adormecimiento, cosquilleo y/o sensación de ardor en los brazos y/o piernas). Por lo tanto, la combinación de Pegasys con telbivudina está contraindicada. Infome a su médico o farmacéutico si está recibiendo tratamiento con telbivudina.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

CS

A

Steel



### Embarazo y lactancia

#### Embarazo

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

En estudios en animales, los interferones algunas veces han provocado abortos. Se desconoce el efecto sobre el embarazo humano.

Cuando Pegasys se utilice en combinación con ribavirina, tanto los pacientes masculinos como lo femeninos deben tener especial precaución en sus relaciones sexuales, si existe riesgo de embarazo, ya que la ribavirina puede ser muy dañina para el feto.

- Si usted es una **mujer** en edad fértil y está tomando Pegasys en combinación con ribavirina, usted debe realizarse un test de embarazo y éste debe ser negativo antes de comenzar el tratamiento, cada mes durante el tratamiento y durante 4 meses después de haber finalizado el mismo. Usted debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 4 meses después de finalizar el mismo. Usted puede comentar esto con su médico.
- Si usted es un **hombre** y está tomando Pegasys en combinación con ribavirina, no puede mantener relaciones sexuales con una mujer embarazada a menos que utilice preservativo. De este modo reducirá la probabilidad de que la ribavirina sea liberada al cuerpo de la mujer. Si su pareja no está embarazada, pero está en edad fértil, debe realizarse un test de embarazo cada mes durante el tratamiento y durante los 7 meses siguientes a la finalización del mismo. Usted o su pareja deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tiempo en el que usted esté utilizando el tratamiento y durante los 7 meses siguientes a la finalización del tratamiento. Usted puede comentar esto con su médico.

#### Lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. Se desconoce si este producto está presente en la leche humana. Por lo tanto no debe dar el pecho a su bebé si está siendo tratada con Pegasys. En terapia de combinación con ribavirina, preste atención a la información relativa correspondiente a los medicamentos que contienen ribavirina.

#### Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni maneje máquinas si se encuentra somnoliento, cansado o confuso mientras esté en tratamiento con Pegasys.

#### Información importante sobre algunos componentes de Pegasys

No debe administrarse a recién nacidos prematuros o recién nacidos a término. Puede provocar reacciones tóxicas y reacciones alérgicas en lactantes y niños hasta 3 años de edad.

CW

6844



### 3. ¿Cómo usar Pegasys?

Siga exactamente las instrucciones indicadas por su médico para la administración de Pegasys. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. Su médico le ha recetado Pegasys específicamente a usted y para su enfermedad actual. No comparta este medicamento con nadie más.

#### Dosificación de Pegasys

Su médico ha establecido la dosis exacta de Pegasys, y le dirá con qué frecuencia debe usarlo. Si es necesario, le cambiará la dosis durante el tratamiento. No sobrepase la dosis que le recomienden.

Pegasys, solo o asociado con la ribavirina, suele administrarse en dosis de 180 µg una vez por semana.

La duración del tratamiento combinado varía de 4 a 18 meses dependiendo del tipo de virus con el que usted esté infectado, de la respuesta durante el tratamiento y de si ha sido tratado anteriormente. Por favor consulte a su médico y siga la duración de tratamiento recomendada.

La inyección de Pegasys normalmente se administra a la hora de acostarse.

Pegasys se administra por vía subcutánea (debajo de la piel). Esto significa que Pegasys se inyecta con una aguja corta en el tejido graso bajo la piel del abdomen o del muslo. Si usted se va a inyectar este medicamento por sí mismo, debe ser instruido sobre cómo hacerlo. Las instrucciones pormenorizadas se adjuntan al final de la Información para el paciente (véase *Cómo autoinyectarse Pegasys*).

Use Pegasys exactamente como se lo haya dicho su médico y durante el tiempo que le haya indicado. Si estima que la acción de Pegasys es demasiado fuerte o débil, indíqueselo al médico o farmacéutico.

#### Tratamiento combinado con ribavirina en hepatitis C crónica

En el caso de tratamiento de combinación de Pegasys y ribavirina, por favor siga el régimen de dosificación recomendado por su médico.

- Si usa más Pegasys del que debiera:

Contacte con su médico o farmacéutico tan pronto como le sea posible.

- Si olvidó usar Pegasys:

Si se percata de que ha olvidado la inyección 1 ó 2 días después de lo previsto, inyéctese la dosis recomendada lo antes posible. Continúe con la siguiente inyección siguiendo el calendario previsto.

Si se percata de que ha olvidado la inyección 3 a 5 días después de lo previsto, inyecte la dosis recomendada lo antes posible y pase a inyectar las dosis siguientes en intervalos de 5 días hasta que recupere el ritmo semanal previsto.

uv

h

Deed



6844

Ejemplo: usted se inyecta Pegasys todos los lunes. Sin embargo, el viernes se da cuenta de que se olvidó la inyección correspondiente al lunes anterior (retraso de 4 días). Debe inyectarse la dosis regular de forma inmediata el mismo viernes y la siguiente, el miércoles de la semana próxima (5 días después de la dosis del viernes). La próxima inyección tendrá lugar el lunes, 5 días después del miércoles. Ya ha recuperado ahora el ritmo semanal antiguo y podrá continuar inyectándose todos los lunes.

Si se percata de que ha olvidado la inyección 6 días después de lo previsto, debe esperar e inyectarse la dosis al día siguiente para mantener el ritmo habitual. Consulte a su médico o farmacéutico si necesita información más detallada, en caso de que olvide alguna dosis de Pegasys.

No use una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, Pegasys puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas lo sufran.

Algunas personas pueden sufrir depresión cuando son tratados con Pegasys solo o en combinación con ribavirina, y en algunos casos han tenido pensamientos suicidas o comportamiento agresivo (a veces dirigido hacia otras personas como la idea de atentar contra la vida de los demás). De hecho algunos pacientes se han suicidado. Asegúrese de buscar cuidados de emergencia si siente que se está deprimiendo o tiene pensamientos suicidas o cambios en su comportamiento. Quizá pueda considerar la posibilidad de pedirle a un familiar o amigo cercano que le ayude a estar atento a señales de depresión o cambios en su comportamiento.

Durante el tratamiento su médico le tomará muestras de sangre periódicamente para comprobar cambios en sus células sanguíneas blancas (células que combaten infecciones), células sanguíneas rojas (células que transportan oxígeno), plaquetas (células que coagulan la sangre), función hepática o cambios en otros valores de laboratorio.

Hable inmediatamente con su médico si tiene alguna de estas reacciones adversas: dolor de pecho grave, tos persistente, latidos irregulares del corazón, problemas al respirar, confusión, depresión, dolor de estómago grave, sangre en heces (o heces alquitranosas negras), sangrado nasal grave, fiebre o escalofríos, problemas de la vista. Estos efectos adversos pueden ser graves y usted puede necesitar atención médica urgente.

Los efectos adversos muy frecuentes (ocurridos en al menos 10 de cada 100 pacientes) con la combinación de Pegasys y ribavirina son:

Trastorno del metabolismo; Pérdida de apetito.



Trastornos psiquiátricos: Sentimiento depresivo (sentimiento de tristeza, bajo estado de ánimo, pesimismo), ansiedad, insomnio.

Trastornos del sistema nervioso: Dolor de cabeza, dificultad para concentrarse y mareos.

Trastornos respiratorios: Tos, dificultad al respirar.

Trastornos gastrointestinales: Diarrea, náuseas, dolor abdominal.

Trastornos de la piel: Caída de pelo y reacciones de la piel (incluyendo picor, dermatitis y sequedad de piel).

Trastornos musculoesqueléticos: Dolor en las articulaciones y dolor muscular.

Trastornos generales: Fiebre, debilidad, cansancio, temblores, escalofríos, dolor, irritación en el lugar de la inyección e irritabilidad (fácilmente irritable).

Los efectos adversos frecuentes de Pegasys en combinación con ribavirina ocurridos en al menos 1 de cada 100 pacientes son:

Infecciones: Infecciones por hongos, virus y bacterias. Infecciones de las vías respiratorias altas, bronquitis, infecciones por hongos en la boca y herpes (infección viral común y recurrente que afecta a labios y boca).

Trastornos de la sangre: Bajo recuento de plaquetas (afecta a la capacidad de coagulación), anemia (bajo recuento de glóbulos rojos) e inflamación de los ganglios linfáticos.

Trastornos endocrinos: Alta y baja actividad de la glándula tiroidea.

Trastornos psiquiátricos: Cambios de humor/emocionales, agresividad, nerviosismo, disminución del deseo sexual.

Trastornos del sistema nervioso: Pérdida de memoria, desmayo, disminución del tono muscular, migraña, entumecimiento, hormigueo, sensación de calor, temblor, alteración del sentido del gusto, pesadillas, somnolencia.

Trastornos oculares: Visión borrosa, dolor de ojos, inflamación de los ojos y sequedad de ojos.

Trastorno del oído: Vértigo, dolor de oídos.

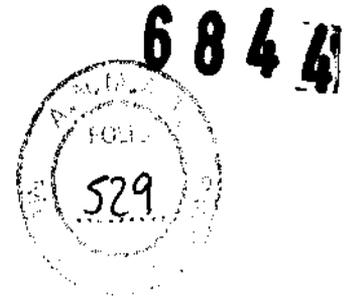
Trastornos cardiacos: Latido rápido del corazón, palpitaciones, inflamación de las extremidades.

Trastornos vasculares: Rubor.

ch

h

deed



Trastornos respiratorios: Dificultad al respirar cuando se hace ejercicio, hemorragias nasales, inflamación de la nariz y garganta, infecciones de la nariz y de los senos (cavidades llenas de aire que se encuentran en los huesos de la cabeza y la cara), secreción nasal, dolor de garganta.

Trastornos gastrointestinales: Vómitos, indigestión, dificultad al tragar, úlceras en la boca, sangrado de encías, inflamación de la lengua y de la boca, flatulencia (exceso de aire o gases), sequedad de boca y pérdida de peso.

Trastornos de la piel: Sarpullido, aumento de la sudoración, psoriasis, enrojecimiento y picor de la piel (urticaria), eczema, aumento de sensibilidad a la luz, sudores nocturnos.

Trastornos musculoesqueléticos: Dolor de espalda, artritis, debilidad muscular, dolor de huesos, dolor de cuello, dolor muscular, calambres musculares.

Trastornos del aparato reproductor: Impotencia (incapacidad para mantener una erección).

Trastornos generales: Dolor torácico, síntomas pseudogripales, malestar, letargia, sofocos, sed.

Los efectos adversos poco frecuentes de Pegasys en combinación con ribavirina ocurridos en más de 1 de cada 1.000 pacientes son:

Infecciones: Infección pulmonar, infecciones de la piel.

Neoplasias benignas y malignas: Tumor hepático.

Trastornos del sistema inmunológico: Sarcoidosis (áreas del tejido inflamadas por todo el cuerpo), inflamación de tiroides.

Trastornos endocrinos: Diabetes (niveles altos de azúcar en sangre).

Trastornos del metabolismo: Deshidratación.

Trastornos psiquiátricos: Pensamientos suicidas, alucinaciones (problemas graves de personalidad y deterioro en el normal funcionamiento social).

Trastornos del sistema nervioso: Neuropatía periférica (trastornos de los nervios que afecta a las extremidades).

Trastornos oculares: Hemorragia de la retina (parte posterior del ojo).

Trastornos del oído: Pérdida de audición.

Trastornos vasculares: Tensión alta.

CP

M

skand



Trastornos respiratorios: Dificultad al respirar.

Trastornos gastrointestinales: Hemorragia gastrointestinal.

Trastornos hepáticos: Disfunción hepática.

Los efectos adversos raros de Pegasis en combinación con ribavirina ocurridos en al menos 1 de cada 10.000 pacientes son:

Infecciones: Infección del corazón, infección del oído externo.

Trastornos de la sangre: Disminución grave de células sanguíneas rojas, células sanguíneas blancas y plaquetas.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones alérgicas graves, lupus eritematoso sistémico (el cuerpo ataca sus propias células), artritis reumatoidea (una enfermedad autoinmune).

Trastornos endocrinos: Cetoacidosis diabética, una complicación de la diabetes no controlada.

Trastornos psiquiátricos: Suicidio, trastornos psicóticos (problemas graves de personalidad y deterioro en el normal funcionamiento social).

Trastornos del sistema nervioso: Coma (inconsciencia profunda y prolongada) convulsiones, parálisis facial (debilidad de los músculos faciales).

Trastornos oculares: Inflamación del nervio óptico, inflamación de la retina, úlcera en la córnea.

Trastornos cardíacos: Ataque cardíaco, fallo cardíaco, dolor cardíaco, latido rápido del corazón, alteración del ritmo cardíaco o inflamación del corazón y del músculo cardíaco.

Trastornos vasculares: Hemorragia cerebral e inflamación en los vasos.

Trastornos respiratorios: Neumonía intersticial (inflamación de los pulmones incluyendo desenlace mortal), coágulos de sangre en los pulmones.

Trastornos gastrointestinales: Úlcera gástrica, inflamación del páncreas.

Trastornos hepáticos: Fallo hepático, inflamación de los conductos biliares, hígado graso.

Trastornos musculoesqueléticos: inflamación de los músculos.

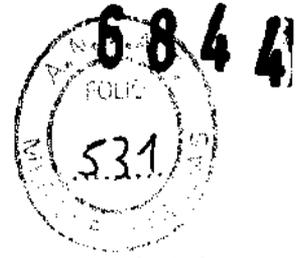
Trastornos renales: fallo renal.

Lesiones traumáticas o intoxicaciones: Sobredosis.

W

US A CRESTA

Steel



Los efectos adversos muy raros de Pegasys en combinación con ribavirina ocurridos en menos de 1 de cada 10.000 pacientes son:

Trastornos de la sangre: Anemia aplásica (fallo de la médula ósea en la producción de células sanguíneas rojas, células sanguíneas blancas y plaquetas). Muy raramente se ha notificado aplasia eritrocitaria pura (un tipo grave de anemia en el que se disminuye o anula la producción de células sanguíneas rojas), que puede dar lugar a síntomas tales como sensación de estar muy cansado y sin energía.

Trastornos del sistema inmunológico: púrpura trombocitopénica idiopática o trombótica (aumento de hematomas, sangrado, disminución de plaquetas, anemia y debilidad extrema).

Trastornos oculares: Pérdida de visión.

Trastornos de la piel: Necrolisis epidérmica tóxica/ Síndrome de Stevens-Johnson/ eritema multiforme (un rango de sarpullido con diversos grados de severidad que incluye la muerte, que pueden ir asociadas con ampollas en la boca, nariz, ojos y otras membranas de la mucosa y desprendimiento de la zona afectada de la piel), angioedema (inflamación de la piel y mucosas).

Efectos adversos de frecuencia desconocida:

Trastornos del sistema nervioso: Ictus (falta de riego sanguíneo en el cerebro).

Trastornos oculares: Forma rara de desprendimiento de retina con líquido en la retina.

Trastornos gastrointestinales: Colitis isquémica (aporte sanguíneo al intestino insuficiente).

Trastornos musculoesqueléticos: Daño muscular grave y dolor.

Si sólo se administra Pegasys en pacientes con hepatitis B o C, la probabilidad de estos efectos se reduce. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## **5. Conservación de Pegasys**

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

No utilice Pegasys después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar en heladera entre 2° C y 8° C. No congelar. Conservar el vial en su envase original para protegerlo de la luz.

aw

d

skuel



6844

No utilice Pegasys si el vial, la jeringa prellenada, el autoinyector o el envase están dañados, si la solución está turbia, tiene partículas flotando o si tiene otro color que no sea entre incoloro a amarillo claro.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Información adicional

### Viales monodosis subcutáneos:

#### Composición de Pegasys

- El principio activo es peginterferón alfa-2a. Un vial con 1 ml contiene 135 µg ó 180 µg.
- Los demás componentes son cloruro sódico, polisorbato 80, alcohol bencílico, acetato sódico, ácido acético, acetato sódico 10%, ácido acético 10% y agua para inyectables.

#### Aspecto del producto y contenido del envase

Pegasys se presenta en forma de solución inyectable contenida en viales monodosis subcutáneos de 1 ml. Está disponible en envases de 1 ó 4 viales.

### Jeringas prellenadas monodosis subcutáneas:

#### Composición de Pegasys

- El principio activo es peginterferón alfa-2a. Una jeringa prellenada con 0,5 ml contiene 135 µg ó 180 µg.
- Los demás componentes son cloruro sódico, polisorbato 80, alcohol bencílico, acetato sódico, ácido acético, acetato sódico 10%, ácido acético 10% y agua para inyectables.

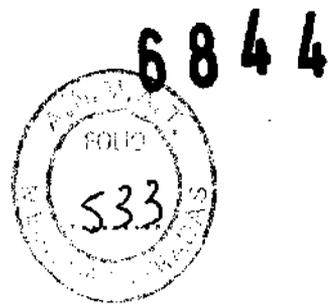
#### Aspecto del producto y contenido del envase

Pegasys se presenta en forma de solución inyectable contenida en jeringas prellenadas monodosis subcutáneas de 0,5 ml. Está disponible en envases de 1 ó 4 jeringas prellenadas.

02

MUS A CRESTA

Steel



Autoinyectores monodosis subcutáneos:

Composición de Pegasys

- El principio activo es peginterferón alfa-2a. Un autoinyector con 0,5 ml contiene 135 µg ó 180 µg.
- Los demás componentes son cloruro sódico, polisorbato 80, alcohol bencílico, acetato sódico, ácido acético, acetato sódico 10%, ácido acético 10% y agua para inyectables.

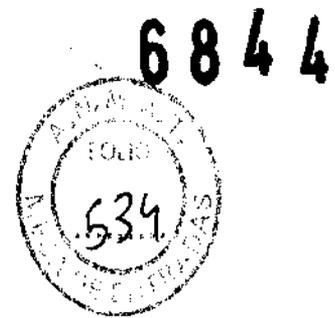
Aspecto del producto y contenido del envase

Pegasys se presenta en forma de solución inyectable contenida en autoinyectores monodosis subcutáneos de 0,5 ml. Está disponible en envases de 1 ó 4 autoinyectores.

CS

A

Steel



**COMO AUTO-INYECTARSE**  
**PEGASYS® - VIALES MONODOSIS SUBCUTANEOS -**

Las instrucciones siguientes le explican cómo usar los viales monodosis de Pegasys para inyectarse usted mismo. Lea las instrucciones cuidadosamente y sígalas paso a paso. Su médico o enfermero le dará instrucciones sobre cómo administrarse las inyecciones.

**Preparación inicial**

Lávese las manos cuidadosamente antes de manejar cualquiera de los materiales.

Tenga disponible todo lo necesario antes de comenzar:

Incluido en el envase:

- Un vial de Pegasys solución inyectable.

No incluido en el envase:

- Una jeringa de 1 ml.
- Una aguja larga para extraer Pegasys del vial.
- Una aguja corta para inyección subcutánea.
- Algodón con alcohol para limpiar.
- Gasa estéril.
- Tirita adhesiva.
- Recipiente para el material de desecho.

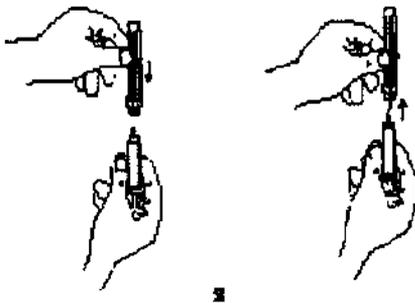
**Medición de la dosis de Pegasys**

- Quite la tapa protectora del vial de Pegasys (1).

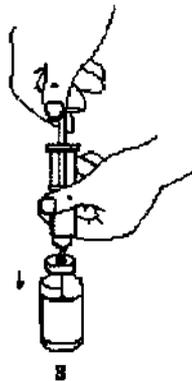




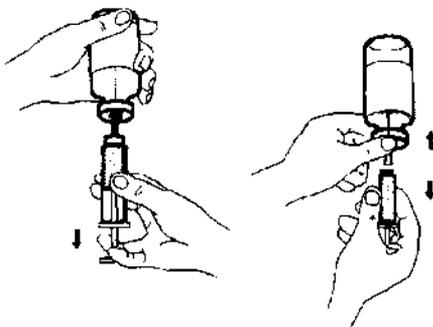
- Limpie el tapón de goma del vial con el algodón. Puede utilizar este algodón para limpiar el área de piel donde se vaya a inyectar Pegasys.
- Saque la jeringa de su envoltorio. No toque la punta de la jeringa.
- Tome la aguja larga y colóquela firmemente en la punta de la jeringa (2).



- Quite la protección de la aguja sin tocar la aguja y sostenga la jeringa en su mano.
- Inserte la aguja a través del tapón de goma del vial de Pegasys (3).



- Sostenga el vial y la jeringa con una mano y vuelque el conjunto del vial y la jeringa de forma que el vial quede por encima de la jeringa (4).



*CR*

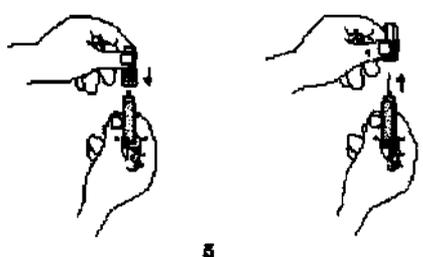
*Handwritten signature*

6844



Con la jeringa apuntando hacia arriba, asegúrese que la punta de la aguja está dentro de la solución de Pegasys. Con la otra mano podrá mover libremente el émbolo de la jeringa.

- Tire lentamente del émbolo hasta extraer un poco más de la dosis que le haya recetado su médico.
- Sostenga la jeringa con la aguja aún dentro del vial apuntando hacia arriba, saque la jeringa de la aguja sin tocar la punta de la jeringa, dejando la aguja dentro del vial.
- Tome la aguja corta y colóquela firmemente en la punta de la jeringa (5).



- Quite la protección de la aguja.
- Compruebe si existen burbujas de aire en la jeringa. Si ve burbujas, tire del émbolo ligeramente. Para eliminar las burbujas de aire de la jeringa, sosténgala en posición vertical con la aguja hacia arriba. Golpee con el dedo varias veces la jeringa para que las burbujas vayan hacia la parte superior del líquido. Empuje el émbolo lentamente hasta llegar a la dosis correcta. Vuelva a poner la protección de la aguja y coloque la jeringa en posición horizontal hasta que esté listo para usarla.
- Deje que la solución alcance la temperatura ambiente antes de la inyección o bien caliente la jeringa sosteniéndola entre sus manos.
- Inspeccione visualmente la solución antes de su administración: no la use si presenta cambios de color o si observa que tiene partículas. Ahora está listo para inyectar la dosis.

**Inyectar la solución**

- Seleccione el lugar del abdomen o el muslo para la inyección (excepto la zona del ombligo o de la cintura). Cambie el lugar de inyección cada vez que se lo administre.
- Limpie y desinfecte la piel en la zona donde vaya a inyectarse con un algodón.
- Espere que se seque la zona.

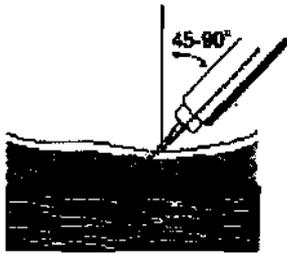
*Handwritten initials*

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

*Handwritten signature*  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067



- Quite la protección de la aguja.
- Con una mano pellizque la piel y, con la otra mano, sujete la jeringa como si fuese un bolígrafo.
- Inserte la aguja totalmente con un ángulo de 45° a 90° en la piel que tiene sujeta con la otra mano (6).



6

- Inyecte la solución empujando el émbolo hasta abajo.
- Saque la aguja de la piel.
- Presione el lugar donde se ha inyectado con un pequeño vendaje o gasa estéril durante unos segundos.

No masajee el lugar de la inyección.

Si sangra puede cubrir el sitio con una tirita adhesiva.

#### Eliminación de los materiales de inyección

La jeringa, aguja y todos los materiales de inyección son de un solo uso y deben ser desechados después de la inyección. Elimine la jeringa y aguja en un recipiente de eliminación a prueba de pinchazos.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.

CR

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APUDERADA



**COMO AUTO-INYECTARSE**  
**PEGASYS® - JERINGAS PRELLENADAS MONODOSIS SUBCUTANEAS -**

Las instrucciones siguientes le explican cómo usar las jeringas prellenadas monodosis de Pegasys para inyectarse usted mismo. Lea las instrucciones cuidadosamente y sígalas paso a paso. Su médico o enfermero le dará instrucciones sobre cómo administrarse las inyecciones.

**Preparación inicial**

Lávese las manos cuidadosamente antes de manejar cualquiera de los materiales.

Tenga disponible todo lo necesario antes de comenzar:

**Incluido en el envase:**

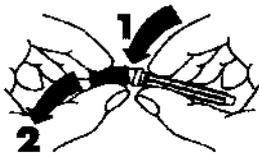
- Una jeringa prellenada de Pegasys solución inyectable.
- Una aguja para inyección.

**No incluido en el envase:**

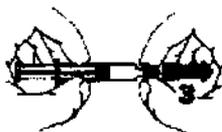
- Algodón con alcohol para limpiar.
- Gasa estéril.
- Tirita adhesiva.
- Recipiente para el material de desecho.

**Medición de la dosis de Pegasys**

- Quite la tapa protectora que cubre el final de la aguja (1-2).



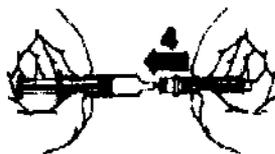
- Quite la tapa de goma de la jeringa (3). No toque la punta de la jeringa.



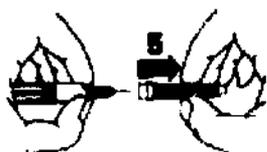
*Handwritten mark*



- Coloque firmemente la aguja en la punta de la jeringa (4).



- Quite la protección de la aguja (5).



- Para eliminar las burbujas de aire de la jeringa, sosténgala en posición vertical con la aguja hacia arriba. Golpee con el dedo varias veces la jeringa para que las burbujas vayan hacia la parte superior del líquido. Empuje el émbolo lentamente hasta llegar a la dosis correcta. Vuelva a poner la protección de la aguja y coloque la jeringa en posición horizontal hasta que esté listo para usarla.
- Deje que la solución alcance la temperatura ambiente antes de la inyección o bien caliente la jeringa sosteniéndola entre sus manos.
- Inspeccione visualmente la solución antes de su administración: no la use si presenta cambios de color o si observa que tiene partículas. Ahora está listo para inyectar la dosis.

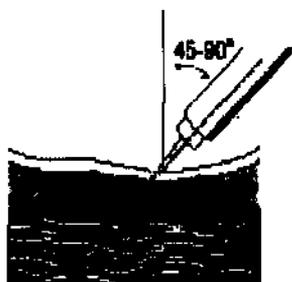
### Inyectar la solución

- Seleccione el lugar del abdomen o el muslo para la inyección (excepto la zona del ombligo o de la cintura). Cambie el lugar de inyección cada vez que se lo administre.
- Limpie y desinfecte la piel en la zona donde vaya a inyectarse con un algodón.
- Espere que se seque la zona.
- Quite la protección de la aguja.
- Con una mano pellizque la piel y, con la otra mano, sujete la jeringa como si fuese un bolígrafo.

UN



- Inserte la aguja totalmente con un ángulo de 45° a 90° en la piel que tiene sujeta con la otra mano (6).



6

- Inyecte la solución empujando el émbolo hasta abajo.
- Saque la aguja de la piel.
- Presione el lugar donde se ha inyectado con un pequeño vendaje o gasa estéril durante unos segundos.

No masajee el lugar de la inyección.

Si sangra puede cubrir el sitio con una tirita adhesiva.

### *Eliminación de los materiales de inyección*

La jeringa, aguja y todos los materiales de inyección son de un solo uso y deben ser desechados después de la inyección. Elimine la jeringa y aguja en un recipiente de eliminación a prueba de pinchazos.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.

02



**COMO AUTO-INYECTARSE**  
**PEGASYS® AUTOINYECTOR – AUTOINYECTORES MONODOSIS SUBCUTANEOS -**

Es importante leer, entender y seguir estas instrucciones para que usted o su cuidador utilicen el autoinyector correctamente. Estas instrucciones no sustituyen a la formación recibida de su profesional sanitario. Consulte a su profesional sanitario cualquier pregunta que pueda tener. No intente administrar una inyección hasta que esté seguro que ha entendido cómo utilizar el autoinyector.

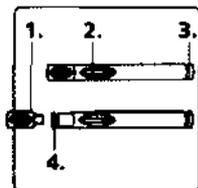
Pegasys® Autoinyector está destinado para utilizarse en casa por pacientes que hayan sido instruidos adecuadamente. El autoinyector no está destinado para utilizarse por o para niños menores de 18 años. El autoinyector es de un solo uso y debe ser desechado.

**No hacer**

- Intentar abrir o desmontar el autoinyector.
- Exponer a una fuerza excesiva o a un golpe.
- Utilizar a través de la ropa que cubre la piel.
- Utilizar el autoinyector si parece estar dañado.
- Utilizar si el medicamento está turbio, brumoso, decolorado o tiene partículas.
- Agitar.
- Quitar el capuchón hasta que usted esté preparado para inyectar.
- Intentar reutilizar el autoinyector.
- Manipular el protector de la aguja antes, durante o después del uso, ya que se trata de un dispositivo de seguridad.

**Componentes del autoinyector**

1. Capuchón.
2. Visor.
3. Botón de activación.
4. Protector de la aguja (sólo visible una vez que se ha retirado el capuchón en el Paso 5).



LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO



**Que necesitará**

- Pegasys® Autoinyector.
- Algodón con alcohol.
- Recipiente para el material de desecho.

**Listado de subapartados sobre cómo proceder**

1. Compruebe visualmente el autoinyector.
2. Deje que el autoinyector se ajuste a la temperatura ambiente.
3. Lávese las manos.
4. Elija y prepare un lugar de inyección.
5. Retire el capuchón.
6. Coloque el autoinyector en el lugar de inyección.
7. Inyecte.
8. Eliminación de los materiales de inyección.

1. **Compruebe visualmente el autoinyector**

Saque el autoinyector de la heladera. No agitar. Examine visualmente el autoinyector, además del medicamento a través del visor.

Deseche el autoinyector y utilice otro si:

- El medicamento está turbio.
- El medicamento contiene partículas.
- El medicamento es de cualquier color que no sea de incoloro a amarillo claro.
- Cualquier parte del autoinyector parece estar dañada.
- Si se ha pasado la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Mantenga el capuchón protector del autoinyector hasta el Paso 5.

97

LUIS A. CRESTA

ANDREA R. MARGARIDE



2. Deje que el autoinyector se ajuste a la temperatura ambiente

Deje que el autoinyector refrigerado se ajuste a la temperatura ambiente durante aproximadamente 20 minutos. No caliente el autoinyector de ninguna otra forma.

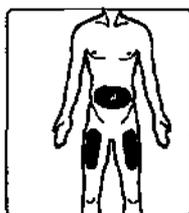
3. Lávese las manos

Lávese bien las manos utilizando agua y jabón.

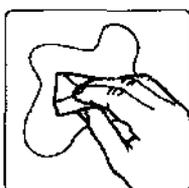


4. Elija y prepare un lugar de inyección

Elija una zona de su abdomen o muslo (véase el dibujo). Evite el ombligo y las zonas que se puedan irritar por un cinturón o cinturilla. Debe utilizar una zona diferente cada vez que se ponga una inyección.



Limpie la superficie utilizando el algodón con alcohol y ponga el algodón a un lado para limpiar la zona otra vez después de la inyección si fuera necesario. Deje secar la piel durante 10 segundos. Asegúrese de no tocar la superficie limpia antes de la inyección.



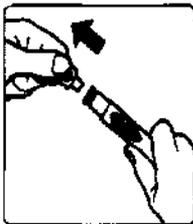
CV



### 5. Retire el capuchón

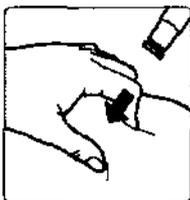
Sujete firmemente el autoinyector con una mano y quite el capuchón protector con la otra mano.

NOTA: El capuchón contiene un tubo metálico holgado. Una vez que se retire el capuchón, el autoinyector debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza en 5 minutos, el autoinyector debe desecharse y debe utilizarse uno nuevo. Nunca vuelva a poner el capuchón protector una vez que lo haya retirado.



### 6. Coloque el autoinyector en el lugar de inyección

Sostenga el autoinyector cómodamente en su mano. Pellizque y sostenga un pliegue de piel del lugar de inyección con su mano libre, de forma que el protector de la aguja pueda apoyarse sobre el pliegue de la piel con firmeza y seguridad.

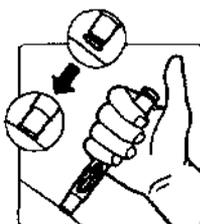


En el lugar de inyección, coloque el autoinyector en el pliegue de piel perpendicularmente (ángulo de 90°).

NOTA: No intente presionar el botón de activación todavía.

Presione el autoinyector firmemente contra la piel hasta que el protector de la aguja esté completamente introducido dentro del autoinyector.

→ El autoinyector está ahora desbloqueado y preparado para la inyección.



GA,

d

decead

7. Injecte

Mientras sostiene el autoinyector firmemente en su sitio, presione el botón de activación con el pulgar y suelte el botón inmediatamente.

→ El sonido de un "click" indicará el comienzo de la inyección.

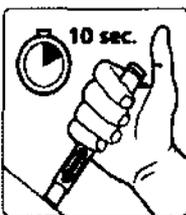
→ El indicador rojo bajará en el visor mientras la inyección esté en curso.



Mantenga el autoinyector presionado sobre la piel durante 10 segundos para completar la inyección.

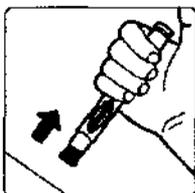
→ Debería oír un segundo click cuando el botón de activación se vuelva a poner hacia arriba.

→ Ahora el visor estará completamente rojo.



Asegúrese de haber retirado el pulgar del botón de activación. Levante el autoinyector en línea recta hacia arriba (ángulo de 90°).

→ El protector de la aguja se retirará automáticamente y se bloqueará para prevenir lesiones con la aguja.



CV

deeeel



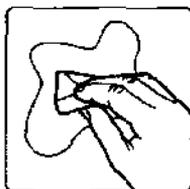
### PRECAUCION

Si el visor no está completamente cubierto por el indicador rojo:

- Puede que el protector de la aguja no se haya bloqueado.
  - No toque la punta del autoinyector ya que se puede producir lesiones con la aguja.
- Puede no haber recibido una dosis completa.
  - No intente utilizar el autoinyector otra vez.
  - No repita la inyección.
  - Contáctese con su médico.

Después de la inyección:

Limpie la zona de inyección con el algodón con alcohol, si fuera necesario.



### 8. Eliminación de los materiales de inyección

El autoinyector y todos los materiales de inyección son de un solo uso y deben ser desechados después de la inyección. Elimine el autoinyector en un recipiente de eliminación a prueba de pinchazos.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.



Fecha de la última revisión: Diciembre 2011.  
O + CDS: 13.0C + 14.0S

av

LUIS A. CRESITA  
 FARMACÉUTICO  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 D.N.I.: 13.336.769

ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 APODERADA