



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

DISPOSICIÓN Nº **-11248**

BUENOS AIRES, **12 OCT 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-47-6099-15-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ROCHE S.A.Q. e I. solicita la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PEGASYS®/PEGINTERFERÓN ALFA-2A(40KD), Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizada por Certificado Nº 50.100.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición Nº 6077/97.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, decreto 150/92.

Que a foja 1309 Y 1311-1312 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran los informes técnicos de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.



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

DISPOSICIÓN N° — **11248**

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92y 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

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

ARTÍCULO 1º.- Autorízase los nuevos prospectos e información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada PEGASYS®/PEGINTERFERÓN ALFA-2A(40KD), Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 50.100, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., cuyos textos constan a fojas 1059 a 1105, 1106 a 1152 y 1153 a 1199 para prospectos, desglosándose las fojas 1059 a 1105 y fojas 1228 a 1254, 1255 a 1281 y 1282 a 1308 para información para el paciente; desglosándose las fojas 1228 a 1254.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto del Anexo de la Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente Disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.100 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTICULO 3º- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición conjuntamente con los prospecto, información para el paciente y Anexo, gírese a



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

DISPOSICIÓN Nº **-11248**

la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-47-6099-15-3

DISPOSICIÓN Nº **-11248**



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



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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizo mediante Disposición N° **11248** a los efectos de su anexo en el certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.100 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. , del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: PEGASYS®/PEGINTERFERÓN ALFA-2A(40KD)

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0567/02.

Tramitado por expediente N° 1-47-7439-01-4.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS	Anexo de Disposición N° 0831/15	A fojas 1059 a 1105, 1106 a 1152 y 1153 a 1199, desglosándose las fojas 1059 a 1105.
INFORMACION PARA EL PACIENTE	Anexo de Disposición N° 0831/15	A fojas 1228 a 1254, 1255 a 1281 y 1282 a 1308 a; desglosándose las fojas 1228 a 1254.

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



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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., Titular del Certificado de Autorización N° 50.100 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de.....

12 OCT. 2016

Expediente N° 1-47-6099-15-3

DISPOSICION N°

11248

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



PROSPECTO INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

11248

9 2 OCT 2016

Pegasys®
Peginterferón α -2a (40 KD)
Roche

Solución inyectable

Expendio bajo receta archivada

Composición

Cada vial monodosis de 1 ml contiene 135 μ g/1 ml de peginterferón α -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 glacial 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 μ g/1 ml de peginterferón α -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 (trihidrato) 2,617 mg, ácido acético glacial 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 μ g/0,5 ml de peginterferón α -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 (trihidrato) 1,3085 mg, ácido acético glacial 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 μ g/0,5 ml de peginterferón α -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 (trihidrato) 1,3085 mg, ácido acético glacial 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 autoinyector monodosis de 0,5 ml contiene 135 μ g/0,5 ml de peginterferón α -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 (trihidrato) 1,3085 mg, ácido acético glacial 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 autoinyector monodosis de 0,5 ml contiene 180 μ g/0,5 ml de peginterferón α -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 (trihidrato) 1,3085 mg, ácido acético glacial 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.

Acción terapéutica

Inmunomodulador.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


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

11248



Indicaciones

Hepatitis B crónica

Pegasys está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica (HBC) con antígeno de superficie de hepatitis B (AgHBe) positivo o AgHBe 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 en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada (véanse Posología y formas de administración; Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas).

Para la actividad específica según el genotipo del virus de la hepatitis C (VHC) véanse Posología y formas de administración; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas.

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L03A B11.

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

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

La conjugación del reactivo PEG (bis-monometoxipolietilenglicol) con el interferón alfa-2a da lugar a un interferón alfa-2a pegilado (Pegasys). Pegasys posee 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.

Efectos farmacodinámicos

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.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

Eficacia clínica y seguridad

Hepatitis B crónica

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 WV16241 seleccionó aquellos 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 y se comparó Pegasys más placebo versus Pegasys más lamivudina versus lamivudina sola. No se incorporaron 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 WV16240, los parámetros de eficacia primarios fueron la seroconversión del AgHBe y el ADN del VHB por debajo de 10^5 copias/ml. En WV16241, los parámetros de eficacia primarios fueron la normalización de ALT y el ADN del VHB por debajo de 2×10^4 copias/ml. El ADN del VHB fue medido por el ensayo Cobas AmpliCor Monitor[®] VHB (límite de detección 200 copias/ml).

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

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% [#]	27%	19%	No corresponde	No corresponde	No corresponde
Respuesta ADN VHB*	32% [#]	34%	22%	43% [#]	44%	29%
Normalización de ALT	41% [#]	39%	28%	59% [#]	60%	44%
Seroconversión AgHBs	3% [#]	3%	0%	3%	2%	0%

* Para pacientes Ag Hbe-positivo: ADN de VHB < 10^5 copias/ml.
 Para pacientes Ag HBe-negativo/anti-HBe-positivo: ADN de VHB < 2×10^4 copias/ml.
[#] Valor de p (versus lamivudina) ≤ 0,01 (Test estratificado de Cochran-Mantel-Haenzel).

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

11248



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 ensayo 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 aquellos tratados con Pegasys en monoterapia en el estudio WV16241, las tasas de respuesta del ADN del VHB y de la normalización de ALT 12 meses después de finalizar el tratamiento fueron de 42% (41/97) y 59% (58/99), respectivamente.

Hepatitis C crónica

Predicción de la respuesta

Para predecir la falta de respuesta, véase *Posología y formas de administración, Tabla 13*.

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 adultos 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. 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 incorporaron solamente pacientes coinfectados con VIH-VHC (véase *Tabla 10*) con enfermedad de VIH estable y un recuento medio de células T-CD4 de alrededor de 500 células/µl.

Para consultar los regímenes de tratamiento, duración y resultados del estudio en pacientes mono infectados con VHC y en los coinfectados con VIH/VHC véanse *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.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

1724



Tabla 2. Respuesta virológica en pacientes con VHC.

	Pegasys en monoterapia				Pegasys en tratamiento combinado		
	No cirróticos y cirróticos		Cirróticos		No cirróticos y cirróticos		
	Ensayos NV15946 + NV15497 + NV15801		Ensayo NV15495		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% para la diferencia: 11% a 33%, valor de p (Test estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,001.

** IC 95% para la 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 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 12).

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.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I. 18.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

11248



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
Genotipo 1	29%(29/101)	42%(49/118)*	41%(102/250)*	52%(142/271)*	45%(134/298)	36%(103/285)
Carga viral baja	41% (21/51)	52%(37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
Carga viral alta	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
Genotipos 2/3	84% (81/96)	81%(177/144)	79% (78/99)	80%(123/153)	71%(100/140)	61%(88/145)
Carga viral baja	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
Carga viral alta	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
Genotipo 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

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

* Pegasys 180 µg y ribavirina 1.000/1.200 mg, 48 semanas versus Pegasys 180 µg y 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 y ribavirina 1.000/1.200 mg, 48 semanas versus Pegasys 180 µg y 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 genotipos 1 y 4 se estudió sobre la base de la respuesta virológica sostenida observada en aquéllos con respuesta virológica rápida en la semana 4, en los estudios NV15942 y ML17131 (véase Tabla 4).

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.016.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

181248



Tabla 4. Respuesta virológica sostenida basada en una respuesta viral rápida en la semana 4, en pacientes con VHC genotipos 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
Genotipo 1 RVR Carga viral baja Carga viral alta	90% (28/31) 93 % (25/27) 75% (3/4)	92% (47/51) 96% (26/27) 88% (21/24)	77% (59/77) 80% (52/65) 58% (7/12)
Genotipo 1 sin RVR Carga viral baja Carga viral alta	24% (21/87) 27% (12/44) 21% (9/43)	43% (95/220) 50% (31/62) 41% (64/158)	- - -
Genotipo 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Genotipo 4 sin RVR	(3/6)	(4/6)	-

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 y ARN-VHC indetectable en la semana 24.

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

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
Genotipo 1 RVR Carga viral baja Carga viral alta	6,7% (2/30) 3,8 (1/26) 25% (1/4)	4,3% (2/47) 0% (0/25) 9,1% (2/22)	0% (0/24) 0% (0/17) 0% (0/7)
Genotipo 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

RVR: Respuesta Viral Rápida.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.136.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANUREA R. MARGARITE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



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

En el ensayo NV17317 en pacientes infectados con genotipos virales 2 ó 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 ser tratados durante 16 o 24 semanas. En general, el tratamiento durante 16 semanas dio lugar a una respuesta viral sostenida más baja (65%) que el de 24 semanas (76%) (p < 0,0001).

La respuesta viral sostenida alcanzada con 16 y 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).

Tabla 6. Respuesta virológica sostenida general y basada en una respuesta viral rápida en la semana 4 en pacientes con VHC genotipos 2 ó 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 del 95%	Valor de p
Genotipos 2 ó 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5%; -0,06%]	p < 0,0001
Genotipos 2 ó 3 RVR	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 asociada con un mayor riesgo de recaída (véase Tabla 7).

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.836.789
DIRECTOR TÉCNICO

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



Tabla 7. Recaída de la respuesta virológica al final del tratamiento en pacientes con genotipos 2 ó 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 del 95%	Valor de p
Genotipos 2 ó 3				
RVR	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 VIH/VHC.

Pacientes adultos 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 hubo un periodo 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 un lapso de 72 semanas es el principal indicador para conseguir una respuesta virológica sostenida (RVS). La Tabla 8 muestra las diferencias en RVS sobre la base de la duración del tratamiento, la demografía y las mejores respuestas a la terapia previa.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

Ensayo MV17150			
	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^a (n = 876)	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^b (n = 100)	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^b (n = 57)
General	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)
Genotipos 1/4	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)
Genotipos 2/3	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Carga viral baja	(2/5)	---	(1/2)
Carga viral alta	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Estado de cirrosis			
Cirrosis	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
No cirrosis	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
Mejor respuesta durante el tratamiento previo			
Descenso ≥ 2 log ₁₀ en ARN VHC	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
Descenso < 2 log ₁₀ 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.

^a 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.

^b 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.

17124



En el ensayo HALT-C, pacientes con hepatitis C crónica y fibrosis avanzada o cirrosis no respondedores a terapia previa 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 indetectables de ARN VHC después de 20 semanas continuaron con Pegasys más ribavirina durante un total de 48 semanas y posteriormente fueron observados durante 24 semanas más. 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*.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.396.789
DIRECTOR TÉCNICO

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



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
Todos los pacientes	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
Genotipo 1	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)
Genotipos 2-3	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= ≤ 800.000 UI/ml; carga viral alta= >800.000 UI/ml.

* Pegasys 180 µg y ribavirina 800 mg versus interferón alfa- 2a 3 MUI y 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 y 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 y 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 1 y VIH se comparó el tratamiento utilizando Pegasys 180 µg/semana bien con 800 mg o con 1.000 mg (< 75 kg) / 1.200 mg (≥ 75 kg) de ribavirina por 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.

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 todos los brazos fueron similares a los correspondientes 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/m² de Pegasys por vía subcutánea una vez por semana y ribavirina 15 mg/kg/día, durante 24 semanas (genotipos 2 y 3) ó 48 semanas (resto de genotipos). 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 informados para adultos.

En el estudio NV17424 (PEDS-C), pacientes pediátricos de 5 a 17 años (55% <12 años) con hepatitis C crónica compensada y ARN del VHC detectable y que no habían recibido tratamiento previo fueron tratados con Pegasys 180 µg x área de superficie corporal/1,73 m² una vez por semana durante 48 semanas con o sin ribavirina 15 mg/kg/día. Se realizó el seguimiento de todos los pacientes durante 24 semanas postratamiento. Un total de 55 recibieron tratamiento inicial combinado de Pegasys más ribavirina, de los cuales el 51% era de sexo femenino, el 82% caucásicos y el 82% estaba infectado por VHC de genotipo 1. En la Tabla 11 se resumen los resultados de eficacia del estudio para estos pacientes.

Tabla 11. Resumen de los resultados de eficacia del estudio NV17424 en pacientes pediátricos.

	Pegasys 180 µg x ASC/1,73 m ² + Ribavirina 15 mg/kg (n = 55)*
Todos los genotipos del VHC**	29 (53%)
VHC genotipo 1	21/45 (47%)
VHC genotipos 2 y 3	8/10 (80%)

ASC: Área de superficie corporal.

* Los resultados indican ARN-VHC indetectable definido como ARN VHC menor de 50 UI/ml a las 24 semanas postratamiento utilizando el Test Amplificador VHC v2.

** La duración del tratamiento prevista era de 48 semanas, independientemente del genotipo.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

41240



En estos pacientes, debe tenerse en cuenta la tolerabilidad de la terapia combinada 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 del lapso tratado en pacientes infectados con los genotipos 2 ó 3 con alta carga viral basal (> 800.000 UI/ml) que sean VHC negativos hacia la semana 4, ya que esto podría repercutir en forma significativamente negativa en la respuesta viral sostenida (véase *Tabla 12*).

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

Tabla 12. Recomendaciones posológicas para el tratamiento combinado en pacientes con VHC.

Genotipo	Dosis de Pegasys	Dosis de ribavirina	Duración
Genotipo 1 BCV con RVR*	180 µg	< 75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	24 semanas o 48 semanas
Genotipo 1 ACV 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
Genotipos 1 ó 4 sin RVR*	180 µg	< 75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	48 semanas
Genotipos 2 ó 3 sin RVR*	180 µg	800 mg	24 semanas
Genotipos 2 ó 3 BCV con RVR**	180 µg	800 mg	16 semanas ^(a) o 24 semanas
Genotipos 2 ó 3 ACV 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.
 (BCV) Baja carga viral = ≤ 800.000 UI/ml; (ACV) Alta carga viral = > 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.

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.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.326.789
 DIRECTOR TÉCNICO


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



Hepatitis C crónica – pacientes adultos tratados previamente

La dosis recomendada de Pegasys en combinación con ribavirina es 180 µg una vez por semana por vía subcutánea. En pacientes de <75 kg y ≥75 kg deben administrarse, respectivamente y con independencia 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 es 48 semanas. Si se considera tratar a pacientes infectados con el genotipo 1 del virus, no respondedores a tratamiento previo con peginterferón y ribavirina, la duración total recomendada es 72 semanas (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*).

Pacientes adultos 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.

Duración del tratamiento cuando Pegasys se usa en combinación con otros medicamentos

Se debe consultar también el Prospecto Información para Profesionales de los medicamentos que se usan en combinación con Pegasys.

Predicción de la respuesta y de la falta de respuesta en doble terapia con Pegasys y ribavirina - pacientes no tratados previamente

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 13).

Tabla 13. 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)
Genotipos 2 y 3 (n = 96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.086.789
DIRECTOR TÉCNICO

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



El valor predictivo negativo de la respuesta sostenida en la semana 12 en pacientes con VHC 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 registraron 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 en doble terapia con Pegasys y ribavirina - pacientes tratados previamente

En pacientes no respondedores re-tratados durante 48 (genotipos 2 y 3) ó 72 semanas (genotipos 1 y 4), se ha demostrado que la supresión viral en la semana 12 (VHC-ARN indetectable definido como < 50 UI/ml) predice una respuesta virológica sostenida (RVS). Las probabilidades de no alcanzar una RVS 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 lograr una RVS con 48 ó 72 semanas de tratamiento cuando la supresión viral se obtuvo en la semana 12 fueron del 35% (20 de 57) y 57% (57 de 100), respectivamente.

Interrupción del tratamiento

Se recomienda la interrupción del tratamiento si al menos una reducción de 2 log₁₀ del valor basal o VHC-ARN indetectable no ha sido demostrada mediante 12 semanas de tratamiento (véase Predicción de la respuesta y de la falta de respuesta en doble terapia con Pegasys y ribavirina - pacientes no tratados previamente). Además, si los pacientes no han logrado VHC-ARN indetectable en la semana 24, el tratamiento se debe interrumpir.

Ajuste de dosis en pacientes adultos ante reacciones adversas

Aspectos generales

Si fuera necesario ajustar la dosis en pacientes adultos debido a la aparición de reacciones adversas moderadas o graves (clínicas y/o de laboratorio), se recomienda disminuir la dosis inicial a 135 µg. Sin embargo, en algunos casos, puede ser necesaria la reducción a 90 µg o 45 µg. Se puede considerar aumentar la dosis hasta la dosis inicial o cercana a ella una vez que se atenúe la gravedad de la reacción adversa (véanse Precauciones y advertencias; y Reacciones adversas).

Hematológicas (véase también Tabla 14)

Se recomienda reducir la dosis en adultos 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 reiniciarlo con 90 µg de Pegasys y monitorizar el recuento de neutrófilos.

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

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TÉCNICO

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



Recomendaciones especiales para controlar la anemia surgida en adultos 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 en los niveles de hemoglobina < 10 g/dl pero $\geq 8,5$ g/dl, o
- pacientes con enfermedad cardiovascular estable que experimenten un descenso en los niveles de hemoglobina de ≥ 2 g/dl durante por lo menos 4 semanas consecutivas, en cualquier momento del tratamiento. No se recomienda volver a administrar la dosis original.

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

- pacientes sin enfermedad cardiovascular grave que experimenten un descenso en los niveles de 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 14. Ajuste de dosis en caso de reacción adversa.

	Reducir ribavirina a 600mg	Suspender ribavirina	Reducir Pegasys a 135/90/45 μ g	Suspender Pegasys	Suspender el tratamiento combinado
Recuento absoluto de neutrófilos			$< 750/\text{mm}^3$	$< 500 \text{ mm}^3$	
Recuento de plaquetas			$< 50.000/\text{mm}^3$ $> 25.000/\text{mm}^3$		$< 25.000/\text{mm}^3$
Hemoglobina -ausencia de cardiopatía	< 10 g/dl y $\geq 8,5$ 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.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

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



Función hepática

Es habitual que los pacientes con hepatitis C crónica tengan anomalías de las pruebas de función hepática y que éstas sufran fluctuaciones. Se han observado aumentos de los niveles de ALT por encima de los niveles basales (NB) en algunos pacientes tratados con Pegasys, incluyendo aquellos con respuesta virológica.

En los ensayos clínicos de hepatitis C crónica, se han observado elevaciones aisladas 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 μg . Se debe interrumpir la terapia cuando el incremento de los niveles de ALT sea progresivo, a pesar de la reducción de la dosis, o se acompañe de un aumento 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 de la terapia 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

Pegasys está contraindicado en recién nacidos y en niños de hasta de 3 años debido a que contiene alcohol bencílico como excipiente (*véanse Contraindicaciones; y Precauciones y advertencias*).

La experiencia es limitada en el tratamiento con Pegasys de niños con edades de 3 a 5 años que tengan VHC, o que no hayan respondido adecuadamente a un tratamiento previo. No se dispone de datos en pacientes pediátricos coinfectados con VIH/VHC o con insuficiencia renal.

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes adultos con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda una dosis reducida de 135 μg de Pegasys una vez por semana en pacientes adultos con insuficiencia renal grave. En los pacientes adultos con enfermedad renal terminal, se debe utilizar una dosis inicial de 135 μg una vez por semana (*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.

No existen datos disponibles para los pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.326.789
DIRECTOR TÉCNICO

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



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 aquéllos 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 puntajes de 5-6, 7-9 y 10-15, respectivamente.

Tabla 15. Evaluación modificada.

Evaluación	Grado de alteración	<u>Puntaje</u>
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
Albúmina 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).

Formas de administración

Pegasys se administra subcutáneamente en el abdomen o en el muslo. La exposición a Pegasys se redujo en los estudios donde éste se administró en el brazo (véase *Características farmacológicas* – *Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

Pegasys está diseñado para ser administrado por el paciente o su cuidador. Cada vial, jeringa prellenada o autoinyector debe usarse por una única persona y para un solo uso.

Se recomienda una formación adecuada para quienes administren este medicamento y no sean profesionales sanitarios. Las “Instrucciones de uso” mencionadas en el Prospecto Información para el Paciente y en el envase deben seguirse cuidadosamente.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

471245



Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a los interferones alfa o a cualquiera de sus excipientes.
- Hepatitis autoinmune.
- Insuficiencia hepática grave o cirrosis descompensada.
- Antecedentes de enfermedad cardíaca previa grave, incluida la cardiopatía inestable o no controlada durante los seis meses previos (*véase Precauciones y advertencias*).
- Está contraindicado iniciar el tratamiento con Pegasys en pacientes VHC/VIH con cirrosis y un índice *Child-Pugh* ≥ 6 , excepto si sólo se debe a hiperbilirrubinemia indirecta causada por fármacos como atazanavir e indinavir.
- Combinación de Pegasys con telbivudina (*véase Interacciones*).
- Recién nacidos y niños de hasta 3 años, dado que el medicamento contiene alcohol bencílico como excipiente (*véase Precauciones y advertencias*).
- En pacientes pediátricos, la presencia o antecedentes de enfermedad psiquiátrica grave, especialmente depresión grave, ideación suicida o intento de suicidio.

Precauciones y advertencias

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre del medicamento administrado y el número de lote debe estar claramente registrado (o mencionado) en la historia clínica del paciente.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

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 mismo, principalmente durante el período de seguimiento de 6 meses. Se han verificado 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 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.

El uso de Pegasys está contraindicado en niños y adolescentes con presencia o antecedentes de enfermedades psiquiátricas graves (véase *Contraindicaciones*).

Pacientes con uso/abuso de sustancias

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

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

Crecimiento y desarrollo (niños y adolescentes): Durante el curso del tratamiento de Pegasys más ribavirina, con una duración de hasta 48 semanas en pacientes de 5 a 17 años, fue frecuente la pérdida de peso y la inhibición del crecimiento (*véanse Reacciones adversas; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Se debe valorar cuidadosamente caso por caso, el beneficio esperado del tratamiento frente a los resultados de seguridad observados en niños y adolescentes en los ensayos clínicos (*véanse Reacciones adversas; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

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

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

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 (incluyendo la monitorización de la glucosa).

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*). Descensos posteriores a la octava semana 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 recuperaron los niveles basales después de la semana 16 aproximadamente.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

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



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.

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 peginterferón y ribavirina en combinación con azatioprina puede producirse pancitopenia (glóbulos rojos, neutrófilos y plaquetas) 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 de la medicación antiviral del VHC junto con la azatioprina y no volvió a aparecer luego 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 los que interrumpieron el tratamiento anterior debido a reacciones adversas hematológicas. Los profesionales de la salud que consideren tratar a estos pacientes deberán sopesar detenidamente los riesgos respecto de los beneficios del retratamiento.

Sistema endócrino

Con el empleo de interferones alfa, Pegasys incluido, se han notificado anormalidades 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. 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*). 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 que desarrollen estas alteraciones durante el tratamiento y no puedan ser controlados con la medicación, deben interrumpir la terapia con Pegasys o con Pegasys en combinación con ribavirina.

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*).

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.184
DIRECTOR TÉCNICO

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

1412



Función hepática

Si en el transcurso del tratamiento aparecieran signos de descompensación hepática, debe considerarse la suspensión de Pegasys. Se ha observado aumento de los niveles de ALT por encima del nivel basal en pacientes tratados con Pegasys, incluso en aquéllos con respuesta virológica. Se debe interrumpir la terapia cuando el ascenso de los niveles de ALT sea progresivo y clínicamente significativo, a pesar de la reducción de la dosis, o se acompañe de incremento 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 VHB, 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 se redujo o el tratamiento fue retirado hasta que los incrementos de las transaminasas descendieron, mientras que 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, broncospasmo, anafilaxia). En tales casos, el tratamiento debe ser suspendido e inmediatamente se establecerán las medidas terapéuticas adecuadas. El exantema transitorio no obliga a su interrupción.

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 que presenten signos o síntomas compatibles con estas alteraciones deben ser cuidadosamente evaluados, así como el riesgo-beneficio del tratamiento continuado con interferón (*véase Precauciones y advertencias, y Reacciones adversas, Sistema endócrino*).

Se han informado 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 valorar la administración de corticosteroides (*véase Reacciones adversas*).

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

12/



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. Se han comunicado infecciones graves (bacterianas, virales, fúngicas) y sepsis 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

Se han informado con Pegasys en raras ocasiones, retinopatías, incluyendo hemorragias retinianas, manchas algodonosas, 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 que tengan trastornos oftalmológicos preexistentes (por ejemplo, retinopatía diabética o hipertensiva) deberán tener exámenes de la vista 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

Durante la terapia con Pegasys se han notificado síntomas pulmonares, incluyendo disnea, infiltrados pulmonares, neumonía y neumonitis. Se debe interrumpir el tratamiento en caso de que existan infiltrados pulmonares persistentes o inexplicables o alteración de la función pulmonar.

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.

Trasplante

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del tratamiento con Pegasys y ribavirina en pacientes sometidos a trasplante de hígado o de otros órganos. Se han informado casos de rechazo de injerto hepático y renal con Pegasys, solo o en combinación con ribavirina.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.335.789
DIRECTOR TECNICO

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



Pacientes coinfectados con el VHC/VIH

Es preciso consultar los Prospectos Información para Profesionales de aquellos medicamentos antirretrovirales que se tomen en forma simultánea con el tratamiento para VHC con el fin de conocer y manejar las toxicidades específicas de cada producto y el potencial de toxicidades solapadas con Pegasys, con o sin ribavirina. En el estudio NR15961, en pacientes tratados simultáneamente con estavudina e interferón con o sin ribavirina, la incidencia de pancreatitis y/o acidosis láctica fue del 3% (12/398).

Los pacientes coinfectados con VIH y que están en tratamiento con Terapia Anti-Retroviral de Gran Actividad (TARGA) pueden correr un riesgo mayor de desarrollar una acidosis láctica. Por ello se deberá tener precaución cuando se añada Pegasys y ribavirina al tratamiento con TARGA (consultar el Prospecto Información para Profesionales de ribavirina).

Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada, en tratamiento con TARGA, pueden correr un riesgo aumentado de desarrollar una descompensación hepática, y posible deceso si se tratan con interferones alfa, incluido Pegasys, con o sin ribavirina. Las variables basales que pueden asociarse con descompensación hepática en pacientes cirróticos coinfectados incluyen: bilirrubina sérica elevada, disminución de la hemoglobina, fosfatasa alcalina elevada o recuento plaquetario disminuido, y tratamiento con didanosina (ddl).

No se recomienda el uso concomitante de la ribavirina con la zidovudina debido al aumento del riesgo de anemia (*véase Interacciones*).

Durante el tratamiento, los pacientes coinfectados deben ser estrechamente vigilados en cuanto a los signos y síntomas de descompensación hepática (incluyendo ascitis, encefalopatía, sangrado de vórices, deterioro de la función sintética hepática; por ejemplo, índice de *Child-Pugh* 7 o mayor). El índice de *Child-Pugh* puede verse afectado por factores relacionados con el tratamiento (hipersensibilidad indirecta, albúmina disminuida) y no ser necesariamente atribuible a la descompensación hepática. Se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Pegasys en pacientes con descompensación hepática.

En pacientes coinfectados VIH-VHC, se dispone de datos limitados de eficacia y seguridad (n = 51) en los que tienen un recuento de CD4 menor de 200 células/microlitro. Por lo tanto, se debe garantizar la precaución en el tratamiento de aquellos pacientes con un recuento de CD4 bajo.

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 más ribavirina. Los pacientes deben cepillarse los dientes adecuadamente dos veces por día y tener revisiones dentales en forma periódica. Asimismo, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si estas reacciones ocurren, se debe aconsejar el enjuague bucal después de las mismas.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

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.

Excipiente

Pegasys contiene alcohol bencílico. No debe administrarse a bebés prematuros o recién nacidos. Puede provocar reacciones tóxicas y anafilácticas en lactantes y niños de hasta 3 años.

Efectos sobre la capacidad para conducir 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 evite conducir o utilizar máquinas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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.

Lactancia

Se desconoce si peginterferón alfa-2a o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a posibles reacciones adversas en lactantes, se debe interrumpir la lactancia antes de iniciar el tratamiento.

Fertilidad

No se dispone de datos apropiados sobre los efectos de peginterferón alfa-2a en la fertilidad de las mujeres. En monas se observó una prolongación del ciclo menstrual con peginterferón alfa-2a (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad*).

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

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

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

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 y en las parejas masculinas de las 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. La terapia con ribavirina no debe iniciarse hasta que se haya obtenido un informe de una prueba de embarazo negativa inmediatamente antes de iniciar el tratamiento. Las pacientes femeninas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes a su finalización. Los pacientes masculinos o sus parejas femeninas deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 7 meses siguientes a su finalización. Consultar el Prospecto Información para Profesionales de 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 mefenitoina, 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.

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 aquéllos 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 peginterferón alfa-2a y ribavirina en forma simultánea con azatioprina. En casos individuales en los que el beneficio de la coadministración 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 estos fármacos en ese mismo momento (*véase Precauciones y advertencias*).

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

1248



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 asociación de Pegasys con telbivudina está contraindicada (véase *Contraindicaciones*).

Pacientes coinfectados con VHC/VIH

No se observó una evidencia aparente de interacción medicamentosa 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).

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 aconseja 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.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Hepatitis C crónica

La frecuencia y gravedad de las reacciones adversas informadas más frecuentemente con Pegasys es similar a las comunicadas con interferón alfa-2a (véase *Tabla 16*). Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente con Pegasys 180 µg fueron en su mayoría de gravedad leve a moderada y se trataron sin necesidad de modificación de dosis o interrupción del tratamiento.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.189
DIRECTOR TÉCNICO

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



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 pirexia 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 aquellos con VHC tratados también con Pegasys en monoterapia (véase *Tabla 16*). El 88% de los pacientes tratados con Pegasys experimentó reacciones adversas en comparación con el 53% de los del grupo comparador de lamivudina, mientras que el 6% de los tratados con Pegasys y el 4% de los que recibieron lamivudina sufrió efectos adversos graves durante los ensayos. El 5% abandonó el tratamiento con Pegasys debido a reacciones adversas o a alteraciones de laboratorio, mientras que menos del 1% lo discontinuo 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 a un tratamiento previo

En general, el perfil de seguridad de Pegasys en combinación con ribavirina en pacientes no respondedores a un tratamiento previo fue similar al de aquellos 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 la administración de Pegasys o de 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 con ribavirina fueron más altas en los brazos de 72 semanas (13% y 15%) que en los 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 de la incorporación 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/mm³ 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 g/dl), neutropenia (30% tenían un ANC < 750/mm³) y trombocitopenia (13% tenían un recuento de plaquetas < 50.000/mm³) (véase *Precauciones y advertencias*).

Hepatitis C crónica y coinfección por VIH

En pacientes coinfectados con VHC-VIH, los perfiles de efectos adversos clínicos comunicados con Pegasys, solo o en combinación con ribavirina fueron similares a aquellos observados en mono infectados con VHC. Se han informado reacciones adversas en ≥ 1% a ≤ 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.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

Andreea R. Margaribe
ANDREEA R. MARGARIBE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

El tratamiento con Pegasys estuvo asociado durante las primeras cuatro semanas con una reducción en el recuento absoluto de células CD4⁺, sin una disminución en el porcentaje de células CD4⁺. El descenso en el recuento de células CD4⁺ 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⁺ < 200/microlitro.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 16 resume los efectos adversos comunicados con Pegasys en monoterapia en HBC o HCC y con Pegasys en combinación con ribavirina en pacientes con VHC. Las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas al medicamento identificadas sólo durante la experiencia poscomercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como "frecuencia no conocida".

Tabla 16. Reacciones adversas comunicadas con Pegasys en monoterapia para VHB o VHC o en combinación con ribavirina para pacientes con VHC en ensayos clínicos y poscomercialización.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Bronquitis, infección de las vías respiratorias altas, candidiasis oral, herpes simple, infecciones fúngicas, víricas y bacterianas	Neumonía, infecciones de la piel	Endocarditis, otitis externa		Sepsis
Neoplasias benignas y malignas			Tumor hepático			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia, anemia, linfadenopatía		Pancitopenia	Anemia aplásica	Aplasia eritrocitaria pura



Tabla 16. Reacciones adversas comunicadas con Pegasys en monoterapia para VHB o VHC o en combinación con ribavirina para pacientes con VHC en ensayos clínicos y poscomercialización. (Continuación).

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico			Sarcoidosis, tiroiditis	Anafilaxia, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea	Púrpura trombocitopénica idiopática o trombótica	Rechazo de injerto hepático y renal, enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada
Trastornos endócrinos		Hipotiroidismo, hipertiroidismo	Diabetes	Cetoacidosis diabética		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia		Deshidratación			
Trastornos psiquiátricos	Depresión*, ansiedad, insomnio*	Agresividad, alteraciones del estado de ánimo, trastornos emocionales, nerviosismo, disminución de la libido	Ideación suicida, alucinaciones	Suicidio, trastornos psicóticos		Manía, trastornos bipolares, ideación homicida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos*, dificultad para concentrarse	Síncope, migraña, alteración de la memoria, debilidad, hipoestesia, hiperestesia, parestesia, temblores, disgeusia, pesadillas, somnolencia	Neuropatía periférica	Coma, convulsiones, parálisis facial		Isquemia cerebral

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

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

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

11248



Tabla 16. Reacciones adversas comunicadas con Pegasys en monoterapia para VHB o VHC o en combinación con ribavirina para pacientes con VHC en ensayos clínicos y poscomercialización. (Continuación).

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares		Visión borrosa, dolor ocular, oftalmitis, xeroftalmia	Hemorragia retiniana	Neuropatía óptica, edema de papila, alteración vascular de la retina, retinopatía, úlcera corneal	Pérdida de visión	Desprendimiento de retina seroso
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo, otalgia	Pérdida de audición			
Trastornos cardíacos		Taquicardia, edema periférico, palpitaciones		Infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía, angina, arritmia, fibrilación auricular, pericarditis, taquicardia supraventricular		
Trastornos vasculares		Sofocos	Hipertensión	Hemorragia cerebral, vasculitis		Isquemia periférica
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		

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TÉCNICO

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



Tabla 16. Reacciones adversas comunicadas con Pegasys en monoterapia para VHB o VHC o en combinación con ribavirina para pacientes con VHC en ensayos clínicos y poscomercialización. (Continuación).

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea*, náuseas*, dolor abdominal*	Vómitos, dispepsia, disfagia, ulceración bucal, hemorragia gingival, glositis, estomatitis, flatulencia, sequedad de boca	Hemorragia digestiva	Úlcera péptica, pancreatitis		Colitis isquémica, pigmentación de la lengua
Trastornos hepatobiliares			Disfunción hepática	Insuficiencia hepática, colangitis, esteatosis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, dermatitis, prurito, sequedad de piel	Psoriasis, urticaria, eczema, rash, aumento de la sudoración, lesiones cutáneas, reacciones de fotosensibilidad, sudores nocturnos			Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, angioedema, eritema multiforme	

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.396.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA



Tabla 16. Reacciones adversas comunicadas con Pegasys en monoterapia para VHB o VHC o en combinación con ribavirina para pacientes con VHC en ensayos clínicos y poscomercialización. (Continuación).

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia, artralgia	Dolor de espalda, artritis, debilidad muscular, dolores óseos, dolor de cuello, dolor musculoesquelético, calambres musculares		Miositis		Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios				Insuficiencia renal		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Impotencia				
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				

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

Andreea
ANDREEA K. MANGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Tabla 16. Reacciones adversas comunicadas con Pegasys en monoterapia para VHB o VHC o en combinación con ribavirina para pacientes con VHC en ensayos clínicos y poscomercialización. (Continuación).

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias		Pérdida de peso				
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				Sobredosis		

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Valores de laboratorio

El tratamiento con Pegasys se asoció con valores de laboratorio anormales: incremento de ALT y 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 experimentó aumento de los niveles de ALT que condujeron a una modificación de la dosis o a la discontinuación del tratamiento.

El tratamiento con Pegasys se relacionó 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 μ g de Pegasys y 1.000/1.200 mg de ribavirina durante 48 semanas, respectivamente.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

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



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 anomalías 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 descripta 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 pudo controlar mediante modificación de la dosis, el uso de factores de crecimiento y en forma poco frecuente la interrupción prematura del tratamiento. Se observó un descenso en los niveles de RAN por debajo de 500 células/mm³ en el 13% y 11% de los pacientes que recibieron Pegasys como monoterapia y en combinación, respectivamente. También se registró una disminución de las plaquetas por debajo de 50.000/mm³ 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.

Población pediátrica

Hepatitis C crónica

En un ensayo clínico con 114 pacientes pediátricos (de 5 a 17 años de edad) tratados con Pegasys solo o en combinación con ribavirina (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*), fue necesario el ajuste de dosis en aproximadamente un tercio de los pacientes, siendo lo más frecuente por neutropenia y anemia. En general, el perfil de seguridad observado en esta población fue similar al registrado en adultos. En un estudio pediátrico, las reacciones adversas más frecuentes en pacientes tratados hasta 48 semanas con terapia combinada de Pegasys y ribavirina fueron enfermedad pseudogripal (91%), cefalea (64%), trastorno gastrointestinal (56%) y reacción en el lugar de inyección (45%). En la Tabla 17 se incluye un listado completo de las reacciones adversas notificadas en este grupo de tratamiento (n = 55). En siete pacientes que recibieron Pegasys más ribavirina durante 48 semanas se suspendió la terapia por motivos de seguridad (depresión, evaluación psiquiátrica anormal, ceguera transitoria, exudados retinianos, hiperglucemia, diabetes mellitus Tipo 1 y anemia). La mayoría de las reacciones adversas notificadas en el estudio fueron de gravedad leve a moderada. En el grupo de la terapia combinada de Pegasys más ribavirina se informaron reacciones adversas graves en 2 pacientes (hiperglucemia y colecistectomía).

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

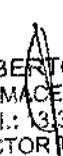
ANDREA R. MANGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA



Tabla 17. Reacciones adversas notificadas en pacientes pediátricos infectados con VHC y asignados a Pegasys más ribavirina en el estudio NV17424.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes
Infecciones e infestaciones		Mononucleosis infecciosa, faringitis estreptocócica, influenza, gastroenteritis viral, candidiasis, gastroenteritis, absceso dental, orzuelo, infección del tracto urinario, nasofaringitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Hiper glucemia, diabetes mellitus Tipo 1
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Depresión, ansiedad, alucinaciones, comportamiento anormal, agresión, reacción de ira, déficit de atención/trastorno de hiperactividad
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos, alteración de la atención, migraña
Trastornos oculares		Ceguera transitoria, exudados retinianos, alteración visual, irritación ocular, dolor ocular, prurito en el ojo
Trastornos del oído y del laberinto		Dolor de oídos

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


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



Tabla 17. Reacciones adversas notificadas en pacientes pediátricos infectados con VHC y asignados a Pegasys más ribavirina en el estudio NV17424. (Continuación).

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Trastorno gastrointestinal	Dolor en la zona superior del abdomen, estomatitis, náuseas, estomatitis aftosa, alteración oral
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, prurito, alopecia	Hinchazón de cara, erupción medicamentosa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético	Dolor de espalda, dolor en una extremidad
Trastornos renales y urinarios		Disuria, incontinencia, trastorno del tracto urinario
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Secreción vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Enfermedad de tipo gripal, reacción en la zona de inyección, irritabilidad, fatiga	Pirexia, hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo, dolor
Exploraciones complementarias		Evaluación psiquiátrica anormal
Procedimientos médicos y quirúrgicos		Extracción dental, colecistectomía
Circunstancias sociales		Problemas de aprendizaje

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: B.139.067
APODERADA



Se observó inhibición del crecimiento en pacientes pediátricos (*véase Precauciones y advertencias*). Los tratados con la terapia de combinación de Pegasys más ribavirina después de 48 semanas, mostraron un retraso en el aumento de peso y de altura durante el curso del tratamiento en comparación con la basal. Los percentiles de “peso por edad” y de “altura por edad” de los pacientes de la población normal disminuyeron durante el tratamiento. Al final de los 2 años de seguimiento tras el tratamiento, la mayoría volvió a mostrar percentiles basales normales en la curva de crecimiento para peso y altura (el percentil de peso medio fue del 64% en la basal y del 60% a los 2 años postratamiento; el percentil de altura medio fue del 54% en la basal y del 56% a los 2 años postratamiento). Al final del tratamiento, el 43% tuvo una disminución del percentil de peso de 15 percentiles o más, y el 25% (13 de 53) un descenso del percentil de altura de 15 percentiles o más en las curvas de crecimiento normales. A los 2 años postratamiento, el 16% (6 de 38) continuaba con 15 percentiles o más por debajo de su curva de peso basal y el 11% (4 de 38) con 15 percentiles o más por debajo de su curva de altura basal.

De los sujetos que completaron el estudio original el 55% (21 de 38) fue incluido en un ensayo de seguimiento a largo plazo, hasta los 6 años posteriores al tratamiento. El estudio demostró que la recuperación postratamiento en el crecimiento a los 2 años después de finalizar la terapia se mantuvo hasta los 6 años posteriores a la misma. Para algunos sujetos que tenían más de 15 percentiles por debajo de su curva de altura basal después de 2 años de tratamiento, o bien volvieron a la curva basal comparable a percentiles de altura a los 6 años postratamiento o bien se ha identificado un factor causal no relacionado con el tratamiento. Los datos disponibles no son suficientes para concluir que la inhibición del crecimiento debido a la exposición de Pegasys es siempre reversible.

Valores de laboratorio

Puede ser necesario reducir la dosis o suspender en forma permanente el tratamiento en el caso de disminuciones de hemoglobina, neutrófilos y plaquetas (*véase Tabla 14*). La mayoría de las alteraciones de laboratorio observadas durante el ensayo clínico volvieron a los niveles basales poco después de la suspensión del tratamiento.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Pegasys® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

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



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, en 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; Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: 4300-2115; 4363-2100/2200 Interno 6217.

Observaciones particulares

Incompatibilidades

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

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.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

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



En el Prospecto 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

Vial de 1ml con 135 µg	envases con 1 y 4
Vial de 1 ml con 180 µg	envases con 1 y 4
Jeringa prellenada de 0,5 ml con 135 µg	envases con 1 y 4
Jeringa prellenada de 0,5 ml con 180 µg	envases con 1 y 4
Autoinyector de 0,5 ml con 135 µg	envases con 1 y 4
Autoinyector de 0,5 ml con 180 µg	envases con 1 y 4

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

Elaboradores alternativos:

Roche Diagnostics GmbH
Mannheim, Alemania

F. Hoffmann-La Roche S. A.
Kaiseraugst, 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

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.136.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA B. MARGARITE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APC DERADA

101248



Autoinyectores monodosis subcutáneos:

Fabricación del granel y llenado de jeringas prellenadas para autoinyectores:

Catalent Belgium
Bruselas, Bélgica

Ensamblado del autoinyector y empaque secundario:

F. Hoffmann-La Roche S. A.
Kaiseraugst, 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: Abril 2016.

NIta+RI+EMA+ANMAT 2° rcp+Shpe+ CDS: 15.0C+16.0C+17.0C+18.0C.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

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



PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Pegasys® 135 µg/1 ml y Pegasys® 180 µg/1 ml solución inyectable
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Lea todo el Prospecto Información para el paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve este Prospecto Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso, mencionado o no en este Prospecto Información para el paciente.

Contenido del Prospecto Información para el paciente

1. Qué es Pegasys y para qué se utiliza.
2. Qué información necesita saber antes de recibir Pegasys.
3. Cómo es el tratamiento con Pegasys.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Pegasys.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. QUÉ ES PEGASYS Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Pegasys contiene el principio activo peginterferón alfa-2a, el cual 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 en adultos, que son infecciones virales que afectan al hígado.

Hepatitis B crónica: Pegasys se suele utilizar solo.

Hepatitis C crónica: Pegasys se emplea en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC).

Debe consultar también el Prospecto Información para el paciente de los medicamentos que se usan en combinación con Pegasys.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

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

ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 08.139.067
 APODERADA



2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR PEGASYS

No debe administrarse Pegasys si:

- Usted es alérgico al peginterferón alfa-2a, a los interferones alfa o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (*enumerados en la Sección 6. Composición de Pegasys*).
- Alguna vez ha tenido un ataque al corazón o ha sido hospitalizado por dolores de pecho graves en los últimos seis meses.
- Tiene hepatitis autoinmune.
- Tiene enfermedad hepática avanzada y su hígado no funciona correctamente (por ejemplo, su piel se ha tomado amarilla).
- El paciente es menor de 3 años.
- El paciente es un niño que ha tenido alguna vez enfermedades psiquiátricas graves como depresión grave o pensamientos de intento de suicidio.
- Usted está infectado con el virus de la hepatitis C y el virus de la inmunodeficiencia humana, y su hígado no funciona correctamente (por ejemplo, su piel se ha tornado amarilla).
- Está recibiendo tratamiento con telbivudina, un medicamento para la infección por el virus de la hepatitis B (*véase Uso de Pegasys con otros medicamentos*).

Precauciones y advertencias

Consulte con su médico antes de iniciar el tratamiento con Pegasys si:

- Usted ha padecido un trastorno nervioso o mental grave.
- Ha tenido alguna vez depresión o desarrolla síntomas relacionados con depresión (por ejemplo, sentimiento de tristeza, desánimo, etc.) durante el tratamiento con Pegasys (*véase en la Sección 4. Posibles efectos adversos*).
- Es un adulto que tiene o ha tenido antecedentes de abuso de sustancias (por ejemplo, alcohol o drogas).
- Tiene psoriasis, ésta puede empeorar durante el tratamiento con Pegasys.
- Si tiene otros problemas de hígado, aparte de la hepatitis B o C.
- Sufre diabetes o tensión alta, quizá su médico solicite un examen ocular.
- Nota algún cambio en la visión.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.1336.789
DIRECTOR TÉCNICO


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

101210



- 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).
- Presenta síntomas similares a los de un resfriado u otra infección respiratoria, tales como tos, fiebre o dificultad al respirar.
- Tiene cualquier signo de hemorragia o presenta hematomas inusuales, consulte con su médico inmediatamente.
- Manifiesta cualquier signo de reacción alérgica grave (como dificultad al respirar, jadeos o urticaria) mientras está en tratamiento con este medicamento, busque inmediatamente ayuda médica.
- Le han diagnosticado síndrome VKH o tiene una combinación de síntomas como rigidez de cuello, dolor de cabeza, pérdida del color de la piel o del cabello, alteraciones oculares (como visión borrosa), y/o trastornos auditivos (como un silbido en los oídos).
- Padece una enfermedad tiroidea que no se controla adecuadamente con medicamentos.
- Ha sufrido anemia en alguna ocasión.
- Le han realizado un trasplante de órgano (hígado o riñón) o tiene programado alguno en un futuro inmediato.
- Está coinfectado por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y en tratamiento con medicamentos anti-VIH.
- Le han retirado un tratamiento anterior para la hepatitis C debido a un recuento sanguíneo bajo o anemia.

Durante el tratamiento su médico le tomará muestras de sangre periódicamente para comprobar cambios en sus glóbulos blancos (que combaten infecciones), glóbulos rojos (que transportan oxígeno), plaquetas (que coagulan la sangre), función hepática, glucosa (niveles de azúcar en sangre) o anormalidades en otros valores de laboratorio.

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 bucal podría tener efectos perjudiciales sobre los dientes y la mucosa de la boca en tratamientos de larga duración con Pegasys más ribavirina. Usted debe cepillarse los dientes adecuadamente dos veces por día y tener revisiones dentales en forma regular. Además, algunos pacientes pueden sufrir vómitos. Si usted experimenta esta reacción, debe enjuagarse la boca después de la misma.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños menores de 5 años de edad. No se ha estudiado en combinación con ribavirina en esta población.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIBE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA



Pegasys no se debe administrar a menores de 3 años de edad porque contiene alcohol bencílico y puede provocar reacciones tóxicas y alérgicas en este grupo etario.

- Si su hijo tiene o ha tenido alguna vez un trastorno psiquiátrico, consulte con su médico, quien le realizará un seguimiento en cuanto a los signos y síntomas de depresión (véase en la Sección 4. Posibles efectos adversos).
- Mientras esté recibiendo Pegasys, su hijo puede tener un desarrollo y un crecimiento más lento (véase en la Sección 4. Posibles efectos adversos).

Uso de Pegasys con otros medicamentos

No utilice Pegasys si está tomando telbivudina (véase *No use Pegasys*) debido a que la asociación 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. Informe a su médico si está recibiendo tratamiento con este medicamento.

Comuníquese a su médico si usted está tomando algún producto 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 recibiendo fármacos 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), un tratamiento de VIH. Si usted está recibiendo TARGA, la adición de Pegasys más ribavirina puede aumentar el riesgo de acidosis láctica o insuficiencia hepática. Su médico le controlará los signos y síntomas de estas condiciones. Los pacientes tratados con zidovudina en combinación con ribavirina e interferones alfa pueden tener aumentado el riesgo de desarrollar anemia. Los pacientes que están recibiendo azatioprina más ribavirina y peginterferón tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos de la sangre graves. Por favor asegúrese también de leer el Prospecto Información para el paciente de ribavirina.

Informe a su médico si usted está recibiendo, ha recibido recientemente o podría recibir otros medicamentos en el futuro. Ello incluye los fármacos de venta libre y las hierbas medicinales.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Consulte con su médico antes de utilizar este medicamento, si está embarazada, si cree que puede estarlo o si pretende quedarse embarazada, o si está en período de lactancia.

Cuando Pegasys se utilice en combinación con ribavirina, tanto los pacientes masculinos como los 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.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

4

LUIS ALBERTO CRÉSTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

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



- Si usted es una **mujer** en edad fértil y está recibiendo Pegasys en combinación con ribavirina, 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. Debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 4 meses después de finalizar el mismo. Consulte con su médico si tiene dudas.
- Si usted es un **hombre** y está utilizando 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 su finalización. 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 su finalización. Consulte con su médico si tiene dudas.

Consulte con su médico antes de utilizar este medicamento. Se desconoce si el mismo está presente en la leche materna, y por lo tanto, no debe amamantar durante el tratamiento con Pegasys. En terapia de combinación con ribavirina, preste atención a la información relativa correspondiente a los fármacos que contienen este principio activo.

Debe consultar también el Prospecto Información para el paciente de los medicamentos que se usan en combinación con Pegasys.

Conducción y uso de máquinas

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

Pegasys contiene alcohol bencílico

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

3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON PEGASYS

Siga exactamente las instrucciones indicadas por su médico para la administración de Pegasys. Consúltelo si tiene alguna duda acerca del uso de este medicamento.

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 recomendada. Pegasys se utiliza solo (como único tratamiento), tan sólo si por algún motivo usted no pudiese tomar ribavirina.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

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



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 con 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 este Prospecto 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, indíquesele al profesional.

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.

Tratamiento combinado con otros medicamentos en hepatitis C crónica

En el caso de tratamiento de combinación con Pegasys, siga el régimen de dosificación recomendado por su médico y debe consultar también los Prospectos Información para el paciente de los medicamentos que se usan asociados con Pegasys.

Si usa más Pegasys del que debiera:

Contáctese con su médico tan pronto como 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.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.356.789
DIRECTOR TÉCNICO

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



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 en 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 con su médico 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 acerca del uso de este medicamento, consulte con su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

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.

Crecimiento y desarrollo (niños y adolescentes)

Durante el año de tratamiento con Pegasys en combinación con ribavirina, algunos niños y adolescentes no crecieron ni ganaron tanto peso como el esperado. La mayoría de los niños alcanzaron la altura esperada durante los dos años después de acabar el tratamiento, y el resto de los niños dentro de los seis años después de finalizarlo. Es posible que la terapia con Pegasys pueda afectar a su altura adulta final.

Advierta a su médico inmediatamente 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.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 14.139.067
APODERADA

Los efectos adversos más frecuentes debidos a la combinación de Pegasys y ribavirina (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes) son:

- *Trastorno del metabolismo y de la nutrición:* Pérdida de apetito.
- *Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso:* Síntomas depresivos (sentimiento de tristeza, desánimo, pesimismo), ansiedad, insomnio, dolor de cabeza, dificultad para concentrarse y mareos.
- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* Tos, dificultad al respirar.
- *Trastornos gastrointestinales:* Diarrea, náuseas, dolor abdominal.
- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Alopecia y reacciones cutáneas (incluyendo prurito, dermatitis y sequedad de piel).
- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:* Dolor en las articulaciones y dolor muscular.
- *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:* Fiebre, debilidad, cansancio, temblores, escalofríos, dolor, irritación en el sitio de la inyección e irritabilidad (fácilmente irritable).

Los efectos adversos frecuentes debidos a la combinación de Pegasys y ribavirina (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes) incluyen:

- *Infecciones e infestaciones:* 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 y del sistema linfático:* Bajo recuento de plaquetas (afecta a la capacidad de coagulación), anemia (bajo recuento de glóbulos rojos) e inflamación de los ganglios linfáticos.
- *Trastornos endócrinos:* Alta y baja actividad de la glándula tiroidea.
- *Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso:* Cambios de humor/emocionales, agresividad, nerviosismo, disminución del deseo sexual, 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 y del laberinto:* Dolor de oídos.
- *Trastornos cardíacos y vasculares:* Latido rápido del corazón, palpitaciones, inflamación de las extremidades, rubor.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.338.789
DIRECTOR TÉCNICO

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



- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* 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 bucal y pérdida de peso.
- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Sarpullido, aumento de la sudoración, psoriasis, enrojecimiento y picazón de la piel (urticaria), eczema, incremento de la sensibilidad a la luz, sudores nocturnos.
- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:* Dolor de espalda, artritis, debilidad muscular, dolor de huesos, dolor de cuello, dolor muscular, calambres musculares.
- *Trastornos del aparato reproductor y de la mama:* Impotencia (incapacidad para mantener una erección).
- *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:* Dolor torácico, síntomas pseudogripales, malestar, letargia, sofocos, sed.

Los efectos adversos poco frecuentes debidos a la combinación de Pegasys y ribavirina (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes) incluyen:

- *Infecciones e infestaciones:* 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 endócrinos:* Diabetes (niveles altos de azúcar en sangre).
- *Trastornos del metabolismo y de la nutrición:* Deshidratación.
- *Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso:* Ideación suicida, alucinaciones (problemas graves de personalidad y deterioro en el normal funcionamiento social), neuropatía periférica (trastorno de los nervios que afecta a las extremidades).
- *Trastornos oculares:* Hemorragia de la retina (parte posterior del ojo).
- *Trastornos del oído y del laberinto:* Pérdida de audición.
- *Trastornos vasculares:* Hipertensión.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CHESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.288
DIRECTOR TÉCNICO

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



- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* Dificultad al respirar.
- *Trastornos gastrointestinales:* Hemorragia gastrointestinal.
- *Trastornos hepatobiliares:* Disfunción hepática.

Los efectos adversos raros debidos a la combinación de Pegasys y ribavirina (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes) incluyen:

- *Infecciones e infestaciones:* Infección del corazón, infección del oído externo.
- *Trastornos de la sangre y del sistema linfático:* Disminución grave de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.
- *Trastornos del sistema inmunológico:* Reacciones alérgicas graves, lupus eritematoso sistémico (el cuerpo ataca sus propias células), artritis reumatoidea (una enfermedad autoinmune).
- *Trastornos endócrinos:* Cetoacidosis diabética, una complicación de la diabetes no controlada.
- *Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso:* Suicidio, trastornos psicóticos (problemas graves de personalidad y deterioro en el normal funcionamiento social), coma (inconciencia 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 y vasculares:* Ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca, dolor cardíaco, latido rápido del corazón, alteración del ritmo cardíaco o inflamación del corazón y del músculo cardíaco, hemorragia cerebral e inflamación en los vasos.
- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* Neumonía intersticial (inflamación de los pulmones, incluyendo desenlace mortal), coágulos de sangre en los pulmones.
- *Trastornos gastrointestinales:* Úlcera gástrica, inflamación del páncreas.
- *Trastornos hepatobiliares:* Insuficiencia hepática, inflamación de los conductos biliares, hígado graso.
- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:* Inflamación de los músculos.
- *Trastornos renales y urinarios:* Insuficiencia renal.
- *Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:* Sobredosis.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.339.789
DIRECTOR TÉCNICO

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



Los efectos adversos muy raros debidos a la combinación de Pegasys y ribavirina (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes) incluyen:

- *Trastornos de la sangre y del sistema linfático:* Anemia aplásica (fallo de la médula ósea en la producción de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas).
- *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 y del tejido subcutáneo:* Necrólisis epidérmica tóxica/Síndrome de Stevens-Johnson/eritema multiforme (un tipo de sarpullido con diversos grados de severidad que incluye la muerte, que puede ir asociado con ampollas en 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).

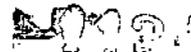
Efectos que ocurren con una frecuencia no conocida:

- *Trastornos de la sangre y del sistema linfático:* Aplasia eritrocitaria pura (un tipo grave de anemia en el que se disminuye o anula la producción de glóbulos rojos), que puede dar lugar a síntomas tales como sensación de estar muy cansado y sin energía.
- *Trastornos del sistema inmunológico:* Enfermedad de Vogt Koyanagi Harada (una afección rara caracterizada por la pérdida de visión, oído y pigmentación de la piel), rechazo de injerto hepático y renal.
- *Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso:* Manía (episodios de exaltación exagerada del estado anímico), trastornos bipolares (episodios de exaltación exagerada del estado anímico alternando con tristeza y desesperanza), ideación homicida, ictus (falta de riego sanguíneo en el cerebro).
- *Trastornos oculares:* Desprendimiento de retina seroso (forma rara de desprendimiento de retina con líquido en la misma).
- *Trastornos vasculares:* Isquemia periférica (aporte insuficiente de sangre a las extremidades).
- *Trastornos gastrointestinales:* Colitis isquémica (aporte sanguíneo insuficiente al intestino), cambios en el color de la lengua.
- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:* Daño muscular grave y dolor.

Si sólo se administra Pegasys en pacientes con hepatitis B o C, la probabilidad de estos efectos se reduce.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.338.789
DIRECTOR TÉCNICO

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



Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Pegasys® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

5. CONSERVACIÓN DE PEGASYS

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en la etiqueta, después de "VEN". Corresponde al último día del mes que se indica.
- Conservar en heladera a una temperatura entre 2°C a 8°C. No congelar.
- Conservar el vial, la jeringa prellenada o el autoinyector en su envase original para proteger su contenido de la luz.
- No utilizar este medicamento 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.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Viales monodosis subcutáneos:

Composición de Pegasys

- El principio activo es peginterferón alfa-2a. Un vial de 1 ml contiene 135 µg/1 ml ó 180 µg/1 ml.
- Los demás componentes son cloruro de sodio, polisorbato 80, alcohol bencílico, acetato de sodio, ácido acético glacial, 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.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO ARESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.189
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA F. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APOQUERADA



Jeringas prellenadas monodosis subcutáneas:

Composición de Pegasys

- El principio activo es peginterferón alfa-2a. Una jeringa prellenada de 0,5 ml contiene 135 µg/0,5 ml ó 180 µg/0,5 ml.
- Los demás componentes son cloruro de sodio, polisorbato 80, alcohol bencílico, acetato de sodio (trihidrato), ácido acético glacial, 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.

Autoinyectores monodosis subcutáneos:

Composición de Pegasys

- El principio activo es peginterferón alfa-2a. Un autoinyector de 0,5 ml contiene 135 µg/0,5 ml ó 180 µg/0,5 ml.
- Los demás componentes son cloruro de sodio, polisorbato 80, alcohol bencílico, acetato de sodio (trihidrato), ácido acético glacial, 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.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Fecha de la última revisión: Abril 2016.

Nita+RI+EMA+ANMAT 2° rcp+Shpe+ CDS: 15.0C+16.0C+17.0C+18.0C.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.334.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

1124



**CÓMO AUTO-INYECTARSE
PEGASYS® SOLUCIÓN INYECTABLE
EN VIALES MONODOSIS SUBCUTÁNEOS**

Las instrucciones siguientes le explican cómo usar los viales monodosis subcutáneos de Pegasys para inyectarse usted mismo o a su hijo. Léalas cuidadosamente y sígalas paso a paso. Su médico u otro personal sanitario le asesorará sobre cómo administrar 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:

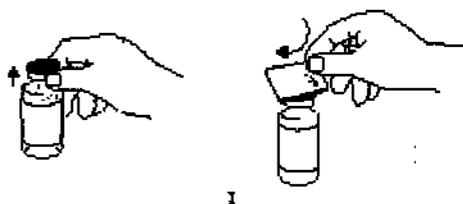
- Un vial de Pegasys solución inyectable.

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).



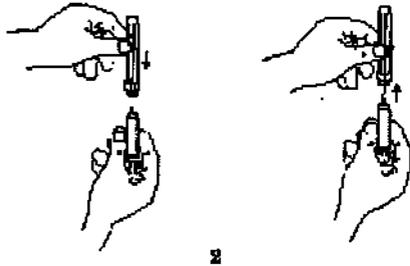
Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 1.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

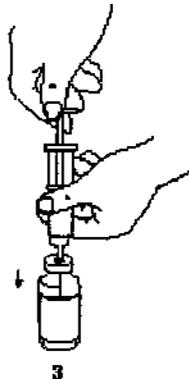
ANDREA MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APOJERADA



- 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).

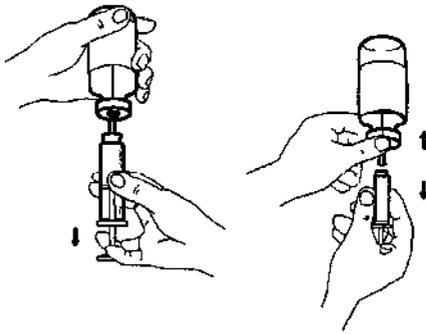


- Sostenga el vial y la jeringa con una mano y vuelque el conjunto del vial y la jeringa de forma que el vial quede por encima de la jeringa (4).

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.378.789
DIRECTOR TÉCNICO

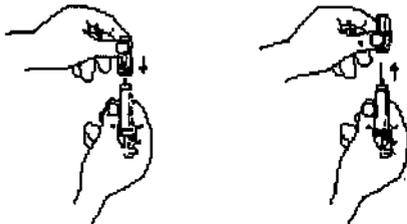
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 16.139.067
APODERADA



4

Con la jeringa apuntando hacia arriba, asegúrese de 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).



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.

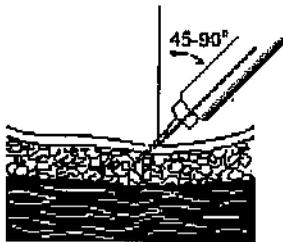
Revisión Abril 2016: ORIGINAL.


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACÉUTICO
 D.N.I.: 13.436.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: B.139.067
 APODERADA

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 una lapicera.
- 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. Descarte 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.

Fecha de la última revisión: Abril 2016.

NIIta+RI+EMA+ANMAT 2° rcp+Shpe+ CDS: 15.0C+16.0C+17.0C+18.0C.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

**CÓMO AUTO-INYECTARSE
PEGASYS® SOLUCIÓN INYECTABLE
EN JERINGAS PRELLENADAS MONODOSIS SUBCUTÁNEAS**

Las instrucciones siguientes le explican cómo usar las jeringas prellenadas monodosis subcutáneas de Pegasys para inyectarse usted mismo o a su hijo. Léalas cuidadosamente y sígalas paso a paso. Su médico u otro personal sanitario le asesorará sobre cómo administrar 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:

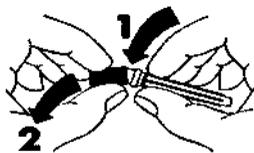
- Una jeringa prellenada de Pegasys solución inyectable.
- Una aguja para inyección.

No incluido en el envase:

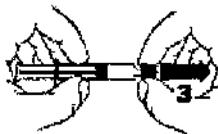
- Algodón con alcohol para limpiar.
- Gasa estéril.
- Tirita adhesiva.
- Recipiente para el material de desecho.

PREPARACIÓN DE LA JERINGA Y DE LA AGUJA PARA LA INYECCIÓN

- 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.



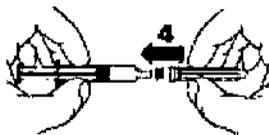
Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

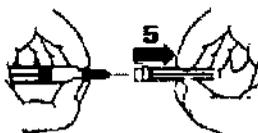
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: V.8.139.067
APODERADA



- 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

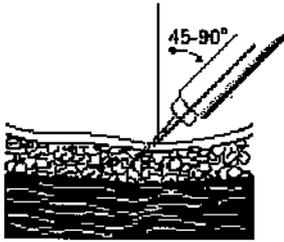
- Seleccione el lugar del abdomen o el muslo para la inyección (excepto la zona del ombligo o de la cintura). Cambie el lugar de inyección cada vez que se lo administre.
- Limpie y desinfecte la piel en la zona donde vaya a inyectarse con un algodón.
- Espere que se seque la zona.
- Quite la protección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

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA H. MARGARIDÉ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

- 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

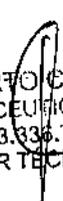
La jeringa, aguja y todos los materiales de inyección son de un solo uso y deben ser desechados después de la inyección. Descarte la jeringa y aguja en un recipiente de eliminación a prueba de pinchazos.

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

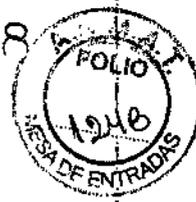
Fecha de la última revisión: Abril 2016.

NIta+RI+EMA+ANMAT 2° rcp+Shpe+ CDS: 15.0C+16.0C+17.0C+18.0C.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


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



CÓMO AUTO-INYECTARSE PEGASYS® SOLUCIÓN INYECTABLE EN AUTOINYECTORES MONODOSIS SUBCUTÁNEOS

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

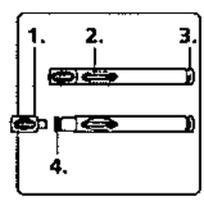
El autoinyector de Pegasys® está destinado para utilizarse en casa por pacientes que hayan sido instruidos adecuadamente. El autoinyector es de un solo uso y debe ser desechado.

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 antes de 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).



Revisión Abril 2016: ORIGINAL.


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


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



QUÉ NECESITARÁ

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

LISTADO DE SUBPARTADOS 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. Elimine 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.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.138.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

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.

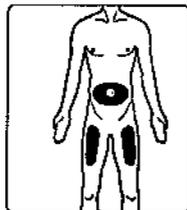
3. Lávese las manos

Lávese bien las manos utilizando agua y jabón.

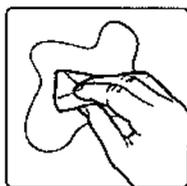


4. Elija y prepare un lugar de inyección

Elija una zona de su abdomen o muslo (véase el dibujo). Evite el ombligo y las zonas que se puedan irritar por un cinturón. 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.



Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

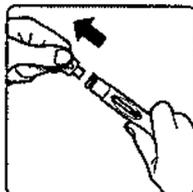
LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.986.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

5. Retire el capuchón

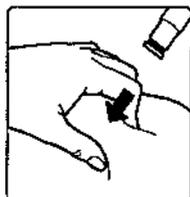
Sujete firmemente el autoinyector con una mano y quite el capuchón protector con la otra mano.

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 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.

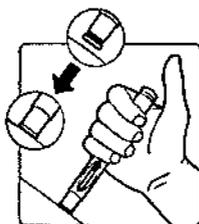


En el lugar de inyección, coloque el autoinyector en el pliegue de piel perpendicularmente (ángulo de 90°).

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.



Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

7. *Inyecte*

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.*

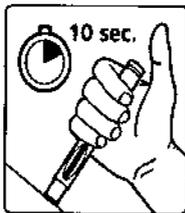
→ *El indicador rojo bajará en el visor mientras la inyección esté en curso.*



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

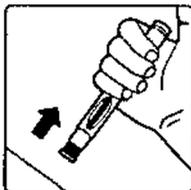
→ *Debería oír un segundo click cuando el botón de activación se vuelva a poner hacia arriba.*

→ *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.*



Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

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



PRECAUCIÓN

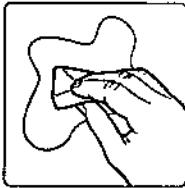
Si el visor no está completamente cubierto por el indicador rojo:

- 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. Elimine 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. No es necesario volver a tapar; descarte el autoinyector y el capuchón en un recipiente de eliminación a prueba de pinchazos.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

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



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



Fecha de la última revisión: Abril 2016.

Nita+RI+EMA+ANMAT 2° rcp+Shpe+ CDS: 15.0C+16.0C+17.0C+18.0C.

Revisión Abril 2016: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


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