



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN ANMAT **5098**

BUENOS AIRES, **02 SEP 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009695-10-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada PEGASYS / PEGINTERFERON ALFA 2A, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 135mcg/ml y 180mcg/ml, aprobada por Certificado N° 50.100.

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

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

Que a fojas 243 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

425/10.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **5098**

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada PEGASYS / PEGINTERFERON ALFA 2A, aprobada por Certificado N° 50.100 y Disposición N° 0567/02, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., cuyos textos constan de fojas 3 a 41, 42 a 80 y 81 a 119.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0567/02 los prospectos autorizados por las fojas 3 a 41, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **5098**

de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009695-10-1

DISPOSICION N°

js

5098

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5098** 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 / PEGINTERFERON ALFA 2A, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 135mcg/ml y 180mcg/ml.-

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

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007439-01-4.-

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|------------------|-----------------------------------|---|
| Prospectos. | Anexo de Disposición N° 0833/10.- | Prospectos de fs. 3 a 41, 42 a 80 y 81 a 119, corresponde desglosar de fs. 3 a 41.- |

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., Titular del Certificado de Autorización N° 50.100 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....del mes de.....de 2010

02 SEP 2010

Expediente N° 1-0047-0000-009695-10-1

DISPOSICIÓN N°

5098 DR. CARLOS CHIALE
 INTERVENTOR
 A.N.M.A.T.



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

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

Expendio bajo receta archivada
Industria Suiza

Solución inyectable: viales y jeringas prellenadas monodosis subcutáneas

Composición

Principio activo: Peginterferón alfa-2a (40 KD).

Pegasys se presenta en viales y jeringas prellenadas estériles para inyección subcutánea:

-Pegasys en viales monodosis:

Cada vial contiene 1 ml de solución con 135 mcg de peginterferón α -2a (40 KD).

Cada vial contiene 1 ml de solución con 180 mcg de peginterferón α -2a (40 KD).

-Pegasys en jeringas prellenadas:

Cada jeringa prellenada de un solo uso contiene 0,5 ml con 135 mcg de peginterferón α -2a (40 KD).

Cada jeringa prellenada de un solo uso contiene 0,5 ml con 180 mcg de peginterferón α -2a (40 KD).

Excipientes: Cloruro sódico, polisorbato 80, alcohol bencílico, acetato sódico, ácido acético, acetato sódico 10%, ácido acético 10% y agua para inyección.

Acción terapéutica

Inmunomodulador.

Indicaciones

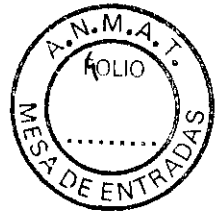
Hepatitis B crónica

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

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

DR. C. DANIEL GIBIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.906
APODERADO

5098



Hepatitis C crónica

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

En los pacientes con hepatitis C crónica, el modo óptimo en que debe utilizarse Pegasys es en combinación con ribavirina. Esta combinación está indicada tanto en pacientes no tratados anteriormente como en aquellos que han respondido con anterioridad al interferón alfa y que han recaído después de suspender la terapia.

La monoterapia está esencialmente indicada en caso de intolerancia a la ribavirina o cuando ésta esté contraindicada.

Características farmacológicas – Propiedades

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente inmunoestimulante/citoquina.
Código ATC: L03AB11.

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

El interferón alfa-2a se conjuga con bis-[monometoxipoli(etilenglicol)] 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.


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

Hepatitis B crónica

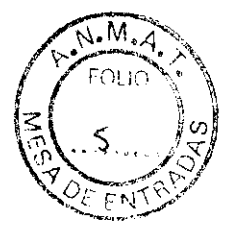
Resultados de los ensayos clínicos

Todos los estudios 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.


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


Dr. C. DANIEL GIBIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.986
APODERADO

5098



El estudio WV16240 incluyó pacientes que eran positivos para AgHBe, mientras que el estudio WV16241 seleccionó aquellos que eran negativos para AgHBe y positivos para anti-HBe. En los dos estudios la duración del tratamiento fue de 48 semanas, con un seguimiento de 24 semanas sin tratamiento. Ambos estudios compararon Pegasys más placebo con Pegasys más lamivudina versus lamivudina sola. No se incluyeron pacientes coinfectados con VHB/VIH en estos ensayos clínicos.

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

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

Tabla 1. Respuesta bioquímica, virológica y serológica 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 180 µg + 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-positivos: ADN de VHB $< 10^5$ copias/ml

Para pacientes Ag HBe-negativo/anti-HBe-positivo: ADN de VHB $< 2 \times 10^4$ copias/ml

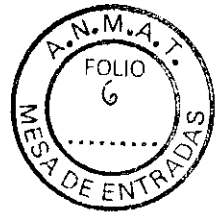
Valor de p (versus lamivudina) $\leq .001$ (según test estratificado de Cochran-Mantel-Haenzel)

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

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

Dr. C. DANIEL GIBIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I.: 11.980.988
APODERADO

57 0 9 8



Todos los pacientes que completaron los estudios de Fase III fueron elegibles para participar en un estudio de seguimiento a largo plazo (WV16866). Entre pacientes del estudio WV16240, que recibieron Pegasys en monoterapia y participaron en el estudio de seguimiento a largo plazo, la tasa de seroconversión del AgHBe sostenida 12 meses después de finalizar el tratamiento fue del 48% (73/153). En los pacientes que recibieron Pegasys en monoterapia en el estudio WV16241, las tasas de respuesta del ADN del 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, consultar la sección *Posología y formas de administración*, Tabla 12.

Dosis-respuesta en monoterapia

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

Ensayos clínicos de soporte en pacientes no tratados previamente

En todos los ensayos clínicos se incluyeron pacientes vírgenes de interferón, con hepatitis C confirmada por niveles de ARN del VHC detectables en suero, niveles elevados de ALT (con excepción del estudio NR16071) y biopsia hepática que confirmaba hepatitis crónica. El estudio NV15495 incluyó en forma específica pacientes con un diagnóstico histológico de cirrosis (alrededor del 80%) o transición hacia cirrosis (sobre el 20%).

En el estudio NR15961 se incluyeron solamente pacientes coinfectados con VIH-VHC (véase Tabla 10). Estos pacientes tenían la enfermedad de VIH estable y el recuento medio de células T-CD4 era de alrededor de 500 células/µl.

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

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

Dr. C. DANIEL LIBIANU
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

5098



Tabla 2. Respuesta virológica en pacientes con VHC.

| | Pegasys en monoterapia | | | | Pegasys en tratamiento combinado | | |
|------------------------------------|------------------------------------|--|---------------------------|----------------------------|--|---|---|
| | No cirróticos y cirróticos | | Cirróticos | | No cirróticos y cirróticos | | |
| | Ensayo NV15946 + NV15497 + NV15801 | | Ensayo NV15945 | | Ensayo NV15942 | Ensayo NV15801 | |
| | Pegasys 180 µg | Interferón alfa-2a 6 MUI/ 3MUI y 3 MUI | Pegasys 180 µg | Interferón alfa-2a 3 MUI | Pegasys 180 µg y ribavirina 1.000/ 1.2000 mg | Pegasys 180 µg y ribavirina 1.000/ 1.200 mg | Interferón alfa-2b 3 MUI y ribavirina 1.000/ 1.200 mg |
| (n = 701) 48 Semanas | (n = 478) 48 semanas | (n = 87) 48 semanas | (n = 88) 48 semanas | (n = 436) 48 semanas | (n = 453) 48 semanas | (n = 444) 48 semanas | |
| Respuesta al final del tratamiento | 55-69% | 22-28% | 44% | 14% | 68% | 69% | 52% |
| Respuesta total sostenida | 28-39% | 11-19% | 30%* | 8%* | 63% | 54%** | 45%** |

*IC 95%, diferencia: 11% a 33%, valor de p (según prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,001.

** IC 95%, diferencia: 3% a 16%, valor de p (según prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,003.

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

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

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

Dr. C. DANIEL SIMIANU
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.986
APODERADO

5038



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) |
| -CV baja | 41 (21/51) | 52%(37/71) | 55% (33/60) | 65% (55/85) | 53% (61/115) | 44% (41/94) |
| -CV alta | 16% (8/50) | 26% (12/47) | 36% (69/190) | 47% (87/186) | 40% (73/182) | 33% (62/189) |
| Genotipo2/3 | 84% (81/96) | 81%(177/144) | 79 (78/99) | 80%(123/153) | 71%(100/140) | 61%(88/145) |
| -CV baja | 85% (29/34) | 83% (39/47) | 88% (29/33) | 77% (37/48) | 76% (28/37) | 65% (34/52) |
| -CV alta | 84% (52/62) | 80% (78/97) | 74% (49/66) | 82% (86/105) | 70% (72/103) | 58% (54/93) |
| Genotipo 4 | (0/5) | (8/12) | (5/8) | (9/11) | (10/13) | (5/11) |

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

* Pegasys 180 µg, ribavirina 1.000/1.200 mg, 48 semanas versus Pegasys 180 µg, ribavirina 800 mg, 48 semanas:
Odds Ratio (IC 95%) = 1,52 (1,07 a 2,17), valor de p (según prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,020.

* Pegasys 180 µg, ribavirina 1.000/1.200 mg, 48 semanas versus Pegasys 180 µg, ribavirina 1.000/1.200 mg, 24 semanas:
Odds Ratio (IC 95%) = 2,12 (1,30 a 3,46), valor de p (según prueba estratificada 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 aquellos con respuesta virológica rápida en la semana 4, en los estudios NV15942 y ML17131 (Tabla 4).

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

Dr. C. DANIEL URBANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.968
APODERADO

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 | 90% (28/31) | 92% (47/51) | 77% (59/77) |
| -Carga viral baja | 93 % (25/27) | 96% (26/27) | 80% (52/65) |
| -Carga viral alta | 75% (3/4) | 88% (21/24) | 58% (7/12) |
| Genotipo 1 sin RVR | 24% (21/87) | 43% (95/220) | - |
| -Carga viral baja | 27% (12/44) | 50% (31/62) | - |
| -Carga viral alta | 21% (9/43) | 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 asociado con un mayor riesgo de recaída (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 | 6,7% (2/30) | 4,3% (2/47) | 0% (0/24) |
| Carga viral baja | 3,8 (1/26) | 0% (0/25) | 0% (0/17) |
| Carga viral alta | 25% (1/4) | 9,1% (2/22) | 0% (0/7) |
| Genotipo 4 RVR | (0/5) | (0/5) | 0% (0/4) |

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

Dr. C. DANIEL UCHIANO
 DIRECTOR MÉDICO
 D.N.I.: 11.960.966
 APODERADO

5038

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

En el ensayo NV17317 en pacientes infectados con genotipos viral 2 o 3, todos los pacientes recibieron 180 µg de Pegasys por vía subcutánea semanalmente y una dosis de ribavirina de 800 mg y se distribuyeron al azar para recibir tratamiento durante 16 a 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 semanas de tratamiento y con 24 semanas de tratamiento fue también examinada en un análisis retrospectivo de un subgrupo de pacientes que eran ARN-VHC negativos hacia la semana 4 y tenían una carga viral baja en el estado basal (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 o 3 después de ser tratados con Pegasys en combinación con ribavirina.

| Ensayo 17317 | | | | |
|------------------------|---|---|-------------------------------------|------------|
| | Pegasys 180 µg y ribavirina 800 mg 16 semanas | Pegasys 180 µg y ribavirina 800 mg 24 semanas | Diferencia de tratamiento IC 95% | Valor de p |
| Genotipos 2 o 3 | 65% (443/679) | 76% (478/630) | -10,6% [-15,5%; -0,06%] | p < 0,0001 |
| Genotipos 2 o 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.

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



[Handwritten Signature]
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACÉUTICA

[Handwritten Signature]
Dr. C. DANIEL CURIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

5098

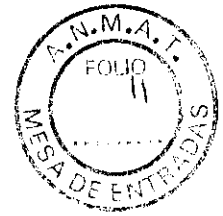


Tabla 7. Recaída de la respuesta virológica al final del tratamiento en pacientes con genotipos 2 o 3 con una respuesta viral rápida.

| Ensayo NV 17317 | | | | |
|------------------------|--|--|-------------------------------------|------------|
| | Pegasys 180 µg y ribavirina 800 mg 16 semanas | Pegasys 180 µg y ribavirina 800 mg 24 semanas | Diferencia de tratamiento IC 95% | Valor de p |
| Genotipos 2 o 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 con hepatitis C crónica no respondedores a tratamiento previo

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

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

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

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

ANDREA H. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.067
FARMACÉUTICA

Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.860.968
APODERADO

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.

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

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.

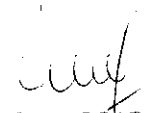
En el ensayo HALT-C, pacientes con hepatitis C crónica y fibrosis avanzada o cirrosis no respondedores a tratamiento previamente con interferón alfa o interferón alfa pegilado en monoterapia o en tratamiento combinado con ribavirina fueron tratados con 180 µg/semana de Pegasys y 1.000/1.200 mg de ribavirina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

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

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

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.


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



 Dr. C. DANIEL CIRIACO
 DIRECTOR MÉDICO
 D.N.I. 11.960.968
 APODERADO

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, ribavirina 800 mg versus interferón alfa- 2a 3 MUI, ribavirina 800 mg:

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

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

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

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

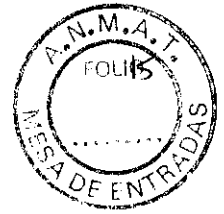
Odds Ratio (IC 95%)= 0,53 (0,33 a 0,85). Valor de p (según prueba estratificada de Cochran- Mantel-Haenszel)= $< 0,0084$.

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 un tratamiento de 24 o 48 semanas con Pegasys (180 µg por semana) y ribavirina (800 mg/día), seguido de un período de seguimiento libre de tratamiento de 24 semanas o de 72 semanas sin tratamiento. Los datos de respuesta virológica sostenida comunicados en los grupos de tratamiento de este estudio fueron similares a los de los grupos tratados en el estudio NV15942.

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

Dr. C. DANIEL CIBIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO



Niños y adolescentes

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 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ de peginterferón alfa 2 a por vía subcutánea una vez a la 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 descritos para adultos.

Propiedades farmacocinéticas

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

El peginterferón alfa-2a se encuentra predominantemente en el flujo sanguíneo y en el fluido extracelular según se ha determinado por el volumen de distribución en el estado de equilibrio (V_d) de 6 a 14 litros en el ser humano después de la administración intravenosa. Estudios realizados sobre balance de masas y de distribución en los tejidos, así como exámenes autoradioluminográficos corporales totales en ratas, indican que el peginterferón alfa-2a además de hallarse en concentración elevada en la sangre, se distribuye igualmente en el hígado, los riñones y la médula ósea.

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

Durante las administraciones únicas semanales, la concentración de Pegasys se acrecienta en forma proporcional a la dosis, tanto en sujetos sanos como en pacientes con hepatitis B o C crónica.

En pacientes con hepatitis B o C crónica que reciben peginterferón alfa-2a una vez por semana, durante 6-8 semanas, la concentración sérica de peginterferón es dos a tres veces más elevada que después de la administración de una dosis única. No existió acumulación posterior después de 8 semanas de tratamiento a razón de una dosis semanal. Después de 48 semanas de tratamiento, la relación pico-valle es de alrededor de 1,5 a 2. Las concentraciones séricas de peginterferón alfa-2a se mantienen durante una semana completa (168 horas).

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

Dr. C. DANIEL GIBIANU
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.980.988
APODERADO

5000



Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

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

Sexo

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

Ancianos

En personas mayores de 62 años, la inyección subcutánea única de 180 μ g de Pegasys se tradujo, en relación con sujetos sanos jóvenes, en una absorción más lenta, pero sostenida (T_{max} de 115 horas en las personas mayores de 62 años versus 82 horas en los sujetos jóvenes). El ABC estuvo ligeramente aumentado (1.663 versus 1.295 ng.h/ml) pero las concentraciones máximas (9,1 versus 10,3 ng/ml) fueron similares en mayores de 62 años. Teniendo en cuenta la exposición al fármaco, así como la respuesta farmacodinámica y la tolerabilidad, no es necesario administrar dosis más bajas de Pegasys a los enfermos geriátricos (*véase Posología y formas de administración*).

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de Pegasys en los sujetos sanos y en los pacientes con hepatitis B o C ha sido similar. El perfil farmacocinético y las concentraciones plasmáticas de peginterferón alfa- 2a son comparables en los pacientes cirróticos (Child-Pugh Grado A) y no cirróticos.

Lugar de administración

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

Datos preclínicos sobre seguridad

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

ANDREA RIMARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACÉUTICA

Dr. C. DANIEL GIMIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.980.986
APODERADO

No se han llevado a cabo estudios de toxicidad con Pegasys sobre la función reproductora. Al igual que con otros interferones alfa, se ha observado una prolongación del ciclo menstrual después de la administración de peginterferón alfa-2a a monas. En los monos *rhesus*, el tratamiento con interferón alfa-2a ocasionó un aumento estadísticamente significativo de la actividad abortiva. Si bien no se han comprobado efectos teratógenos en la descendencia nacida a término, no se pueden descartar efectos adversos en el ser humano.

Pegasys más ribavirina

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

Posología y formas de administración

La terapia debe ser establecida por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con hepatitis B o C.

Cuando Pegasys se utilice en combinación con ribavirina, deberá consultarse también la información profesional de la ribavirina.

Dosis a administrar y duración del tratamiento

Hepatitis B crónica

La posología recomendada para los pacientes con hepatitis B crónica, tanto para AgHBe-positivo como para AgHBe-negativo, es de 180 µg una vez por semana durante 48 semanas en administración subcutánea en el abdomen o muslo.

Hepatitis C crónica – pacientes no tratados previamente

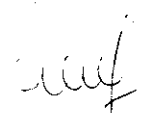
La dosis recomendada de Pegasys es de 180 µg una vez por semana administrada por vía subcutánea en el abdomen o en el muslo, en combinación con ribavirina por vía oral o en monoterapia.


La dosis de ribavirina debe ser usada en combinación con Pegasys tal como indica la Tabla 11. La dosis de ribavirina debe administrarse con alimentos.

Duración del tratamiento

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




ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 10.139.067
FARMACÉUTICA


Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.986
APODERADO

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

-genotipo 1 con baja carga viral basal (≤ 800.000 UI/ml) o

-genotipo 4

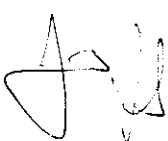
que sean ARN-VHC negativos en la semana 4 y que permanezcan ARN-VHC negativos en la semana 24 de tratamiento.

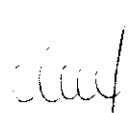
No obstante, la duración de 24 semanas en total de tratamiento puede estar asociada con un mayor riesgo de recaída que con un tratamiento de 48 semanas de duración (*véase Características farmacológicas-Propiedades*). Para decidir la duración del tratamiento en estos pacientes, se debe tener en cuenta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

Los pacientes infectados con genotipos del VHC 2 o 3, con ARN-VHC detectable en la semana 4, independientemente de la carga viral antes del tratamiento, deben recibir 24 semanas de tratamiento. Puede considerarse un tratamiento durante solamente 16 semanas en pacientes seleccionados infectados con los genotipos 2 o 3 con baja carga viral basal (≤ 800.000 UI/ml) que sean VHC negativos hacia la semana 4 de tratamiento y permanezcan VHC negativos hacia la semana 16. En general, un tratamiento de 16 semanas puede asociarse con una posibilidad más baja de respuesta y está asociado con un riesgo más elevado de recaída que un tratamiento de 24 semanas de duración (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*). En estos pacientes, debe tenerse en cuenta la tolerabilidad del tratamiento de combinación y la presencia de factores pronósticos o clínicos adicionales, tales como el grado de fibrosis, cuando se consideren desviaciones en la duración del tratamiento de 24 semanas estándar.

Debe considerarse con mayor precaución la reducción de la duración del tratamiento en pacientes infectados con los genotipos 2 o 3 con alta carga viral basal (> 800.000 UI/ml) que sean VHC negativos hacia la semana 4 de tratamiento, ya que esto podría repercutir en forma significativamente negativa en la respuesta viral sostenida (*véase Tabla 11*).

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




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



Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

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

| Genotipo | Dosis de Pegasys | Dosis de ribavirina | Duración |
|-------------------------------|------------------|---|----------------------------|
| Genotipo 1 LVL con RVR* | 180 µg | < 75 kg = 1.000 mg ≥75 kg = 1.200 mg | 24 semanas o 48 semanas |
| Genotipo 1 HVL con RVR* | 180 µg | < 75 kg = 1.000 mg ≥75 kg = 1.200 mg | 48 semanas |
| Genotipo 4 con RVR* | 180 µg | < 75 kg = 1.000 mg ≥75 kg = 1.200 mg | 24 semanas o 48 semanas |
| Genotipos 1 ó 4 sin RVR* | 180 µg | < 75 kg = 1.000 mg ≥75 kg = 1.200 mg | 48 semanas |
| Genotipos 2 o 3 sin RVR* | 180 µg | 800 mg | 24 semanas |
| Genotipos 2 o 3 LVL con RVR** | 180 µg | 800 mg | 16 semanas o 24 semanas |
| Genotipos 2 o 3 HVL con RVR** | 180 µg | 800 mg | 24 semanas |

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

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

LVL= ≤800.000 UI/ml; HVL= > 800.000 UI/ml.

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

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

Hepatitis C crónica – pacientes tratados previamente

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

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

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

Dr. C. DANIEL GIRIANG
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

Pacientes coinfectados con VHC/VIH

La dosis recomendada de Pegasys –solo o en combinación con 800 mg de ribavirina- es de 180 µg en una inyección subcutánea semanal, independientemente del genotipo. Actualmente está siendo estudiada la seguridad y la eficacia de la terapia combinada con ribavirina en dosis superiores a 800 mg por día. No se ha estudiado suficientemente una duración de tratamiento inferior a 48 semanas.

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

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

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

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

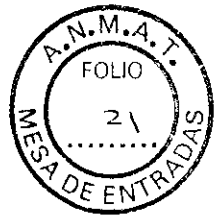
El valor predictivo negativo de la respuesta sostenida en pacientes tratados con Pegasys en monoterapia fue del 98%.

Un valor predictivo negativo similar se ha observado en pacientes coinfectados con VHC/VIH tratados con Pegasys solo o en combinación con ribavirina (100% [130/130] o 98% [83/85] respectivamente). Los valores predictivos positivos de 45% (50/110) y 70% (59/84) se registraron en pacientes coinfectados con VHC de genotipo 1 y genotipos 2/3 y VIH que recibieron la terapia combinada.

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

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

5098



Ajuste de dosis ante reacciones adversas

Aspectos generales: Si es necesario adaptar la posología como consecuencia de los efectos adversos de intensidad moderada o severa (signos clínicos y/o de laboratorio), se recomienda reducir la dosis inicial a 135 µg. En ocasiones, no obstante, puede ser necesario reducir la dosis a 90 µg o 45 µg. Se puede considerar la posibilidad de aumentar la dosis hasta la dosis inicial o cercana a ella una vez que disminuye la gravedad de la reacción adversa (*véanse Precauciones y advertencias; y Reacciones adversas*).

Hematológicas (Tabla 13): Se recomienda reducir la dosis si el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) desciende por debajo de 750/mm³. En los pacientes con valores inferiores a 500 neutrófilos/mm³, el tratamiento con Pegasys debe suspenderse hasta que las cifras de ANC vuelvan a ser > 1.000/mm³, momento en que puede reiniciarse el tratamiento 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 desciende por debajo de 50.000/mm³ y suspender por completo el tratamiento si esta cifra es inferior a 25.000/mm³.

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

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

Debe suspenderse la administración de ribavirina ante una de las siguientes situaciones:

- 1) pacientes sin enfermedad cardiovascular grave que experimenten un descenso de la hemoglobina < 8,5 g/dl, o
- 2) 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, el tratamiento con ribavirina puede ser retomado a razón de 600 mg/día, y luego ser incrementado –según el criterio del médico tratante- hasta 800 mg/día. Se desaconseja volver a administrar la posología original.

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

Dr. C. DANIEL GHIRANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.968
APODERADO

5098

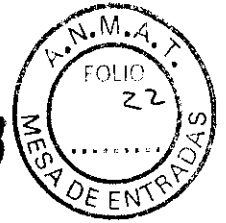


Tabla 13. Ajuste de dosis en caso de reacción adversa.

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

En caso de intolerancia a la ribavirina, continuar con la administración de Pegasys en monoterapia.

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

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

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

3098



Poblaciones especiales

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

Niños y adolescentes: Aún no se ha determinado la eficacia y la seguridad de Pegasys en niños y adolescentes (6-18 años) (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*). Pegasys está contraindicado en recién nacidos y en niños de hasta de 3 años por contener alcohol bencílico como excipiente (véase *Contraindicaciones, y Precauciones y advertencias*).

Pacientes con insuficiencia renal: En los pacientes con enfermedad renal terminal, se debe utilizar una dosis inicial de 135 µg (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*). Con independencia de la dosis inicial o del grado de insuficiencia renal, se debe vigilar a estos pacientes y efectuar las reducciones pertinentes de la dosis de Pegasys en el transcurso del tratamiento en caso de que aparezcan reacciones adversas.

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

La clasificación de Child-Pugh divide a los pacientes en los grupos A, B y C, o entre los grados “leve”, “moderado” o “severo”, que corresponden a los puntajes 5-6, 7-9 y 10-15, respectivamente.

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

Dr. C. DANIEL GIBRANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.988
APODERADO

Tabla 14. Evaluación modificada.

| Evaluación | Grado de alteración | Puntaje |
|---------------------------------------|---------------------|---------|
| Encefalopatía | Ninguno | 1 |
| | Grados 1-2 | 2 |
| | Grados 3-4* | 3 |
| Ascitis | Ausente | 1 |
| | Leve | 2 |
| | Moderada | 3 |
| Bilirrubina sérica (mg/dl) | <2 | 1 |
| | 2.0-3 | 2 |
| | >3 | 3 |
| Unidad del SI = $\mu\text{mol/l}$ | <34 | 1 |
| | 34-51 | 2 |
| | >51 | 3 |
| Albumina sérica (g/dl) | >3,5 | 1 |
| | 3,5-2,8 | 2 |
| | <2,8 | 3 |
| INR (Razón Normalizada Internacional) | <1,7 | 1 |
| | 1,7-2,3 | 2 |
| | >2,3 | 3 |

* Clasificación según Trey, Burns y Saunders (1996)

Contraindicaciones

Pegasys está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo, a los interferones alfa o a cualquiera de los excipientes del producto.
- Hepatitis autoinmune.
- Insuficiencia hepática severa o cirrosis descompensada.
- Recién nacidos y niños de hasta 3 años de edad, dado que el medicamento contiene alcohol bencílico como excipiente (*véase Precauciones y advertencias*).

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

Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

- Antecedentes familiares de cardiopatía severa, incluyendo cardiopatía inestable o no controlada en el transcurso de los últimos 6 meses (*véase Precauciones y advertencias*).
- La iniciación de Pegasys está contraindicada en pacientes coinfectados con VHC/VIH con cirrosis y un índice Child-Pugh ≥ 6 , excepto si sólo es debido a hiperbilirrubinemia causada por fármacos, tales como atazanavir e indinavir.

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

Precauciones y advertencias

Psiquiatría y Sistema Nervioso Central (SNC)

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

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 tras haber garantizado un diagnóstico individualizado apropiado y un tratamiento terapéutico de los acontecimientos psiquiátricos.

Cuando Pegasys se combine con la ribavirina, deberá consultarse la información profesional sobre la ribavirina.

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

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

[Handwritten Signature]
ANLHEA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 11.139.067
FARMACÉUTICA

[Handwritten Signature]
Dr. C. DANIEL CIBIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.980.986
APODERADO

Se ha notificado en la literatura la aparición de pancitopenia (descensos significativos en eritrocitos, neutrófilos y plaquetas) y supresión de la médula ósea que se manifestaron dentro de las 3 a 7 semanas después de la administración simultánea de ribavirina y azatioprina. Esta mielotoxicidad revirtió dentro de las 4 a 6 semanas con el retiro de la combinación de la terapia antiviral de VHC y azatioprina y no se reiteró con la reintroducción de ningún tratamiento solo (véase *Interacciones*).

No se han determinado la seguridad y la eficacia de Pegasys y Copegus en pacientes receptores de un trasplante de hígado u otros trasplantes. Como con otros interferones alfa, con Pegasys solo o en asociación con Copegus, se han descrito casos de rechazo de injerto hepático y renal.

Excipiente

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

Pruebas de laboratorio antes y durante el tratamiento

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

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

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

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


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

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 post-tratamiento (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 con ribavirina se ha observado la aparición de anemia (hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$). La frecuencia depende de la duración y de la dosis del tratamiento con ribavirina (véase *Reacciones adversas*). El riesgo de desarrollar anemia es más alto en la población femenina.



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


Dr. C. DANIEL LIBIANU
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.066
APODERADO

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

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

Sistema endócrino

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

Sistema cardiovascular

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

Función hepática

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

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

Dr. C. DANIEL CIHIANU
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

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 fue reducida o suspendida, hasta que los aumentos de las transaminasas descendieron, mientras en el resto la terapia continuó sin cambios. En todos los casos se recomendó una monitorización más frecuente de la función hepática.

Hipersensibilidad

Durante el tratamiento con interferones alfa rara vez se han observado 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 suspender el tratamiento.

Enfermedad autoinmune

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

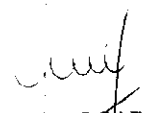
Fiebre/Infecciones


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

Cambios oculares

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




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


Dr. C. DANIEL CEBIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.980.966
APODERADO

Trastornos pulmonares

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

Trastornos de la piel

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

Transplante

La seguridad y la eficacia de un tratamiento con Pegasys no han sido estudiadas en los pacientes con transplante hepático.

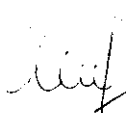
Pacientes coinfectados con el VHC/VIH

Es preciso consultar la información 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 de 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 lo tanto, es necesario actuar con prudencia cuando se administra Pegasys más ribavirina durante el tratamiento con TARGA (consultar la información profesional sobre la 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 ribavirina en combinación con interferones, incluido Pegasys. Durante el tratamiento, los pacientes coinfectados deben ser rigurosamente controlados por signos y síntomas de descompensación hepática (que incluyen ascitis, encefalopatía, vórices hemorrágicas, deterioro de la función sintética hepática (puntaje de Child-Pugh ≥ 7)). El puntaje de Child-Pugh puede modificarse debido a factores relacionados con el tratamiento (por ejemplo: hiperbilirrubinemia indirecta, disminución de la albúmina) y no necesariamente atribuibles a la descompensación hepática. El tratamiento con Pegasys debe discontinuarse inmediatamente en pacientes con descompensación hepática.

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



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



Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.968
APODERADO

Los pacientes coinfectados deben ser estrechamente vigilados, evaluando su puntuación de Child-Pugh durante el tratamiento y se deben dejar de tratar inmediatamente si progresan a una puntuación de Child-Pugh de 7 o mayor.

En pacientes coinfectados VIH-VHC se dispone de datos limitados de eficacia y seguridad (n = 51) en pacientes con 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 comunicado trastornos dentales y periodontales que pueden conducir a la pérdida de dientes en pacientes que han recibido tratamiento con Pegasys en combinación con ribavirina. Además, la sequedad bucal podría tener un efecto perjudicial sobre los dientes y la mucosa bucal durante el tratamiento a largo plazo con Pegasys en combinación con ribavirina. Los pacientes deben cepillarse los dientes adecuadamente dos veces por día y tener revisiones dentales en forma periódica. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si estas reacciones ocurren, se debe aconsejar el enjuague bucal después de las mismas.

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos u operar maquinarias


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


Embarazo y lactancia

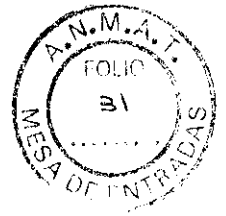
No se dispone de datos relativos a la utilización de peginterferón alfa-2a en la mujer embarazada. Estudios realizados en animales con interferón alfa-2a demostraron toxicidad sobre la reproducción (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*) y se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. Pegasys sólo se debe utilizar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.

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




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


Dr. C. DANIEL CIGLIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO



Uso con ribavirina

Se evidenciaron efectos teratógenicos y/o embriogénicos significativos en todas las especies animales expuestas a la ribavirina. Por lo tanto, el tratamiento con ribavirina está contraindicado en la mujer embarazada. Se deberá tener una precaución extrema tanto en las mujeres como en las parejas femeninas de hombres tratados con ribavirina, con el fin de evitar el embarazo. Tanto las pacientes femeninas en edad fértil como sus parejas deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes a la finalización del mismo. Tanto los pacientes masculinos como sus parejas femeninas deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 7 meses siguientes a la finalización del mismo. Consultar la información profesional sobre la ribavirina.

Reacciones adversas

Experiencia adquirida en los estudios clínicos

Hepatitis C crónica

La frecuencia y la intensidad de las reacciones adversas señaladas más frecuentemente en los pacientes tratados con Pegasys son semejantes a las registradas durante el tratamiento con interferón alfa-2a (ver Tabla 15). Las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia con Pegasys 180 µg fueron en su mayoría de intensidad leve a moderada y fueron tratadas sin necesidad de modificación de dosis o interrupción del tratamiento.

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 registrado en hepatitis C crónica. Con excepción de pirexia la frecuencia de la mayoría de las reacciones adversas comunicadas fue notablemente inferior en pacientes con HBC tratados con Pegasys en monoterapia en comparación con pacientes con VHC tratados también con Pegasys en monoterapia (ver Tabla 15). El 88% de los pacientes tratados con Pegasys experimentaron reacciones adversas en comparación con el 53% de los pacientes en el grupo comparador de lamivudina, mientras que el 6% de los pacientes tratados con Pegasys y el 4% de los pacientes tratados con lamivudina experimentaron efectos adversos graves durante los ensayos. El 5% de los pacientes abandonaron el tratamiento con Pegasys debido a reacciones adversas o a alteraciones de laboratorio, mientras que menos del 1% abandonó el tratamiento con lamivudina por esta misma razón. Las tasas de abandono en pacientes con cirrosis fueron similares a las de la población global en cada grupo de tratamiento.

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

Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.886
APODERADO

Hepatitis C crónica en pacientes no respondedores previamente

En general, el perfil de seguridad de Pegasys en combinación con ribavirina en pacientes no respondedores previamente fue similar al de los pacientes no tratados previamente. En un ensayo clínico con pacientes no respondedores previamente a interferón alfa-2b pegilado/ribavirina, en el que los pacientes fueron expuestos a 48 ó 72 semanas de tratamiento, la frecuencia de retirada debido a reacciones adversas o a anomalías de laboratorio por el tratamiento con Pegasys y el tratamiento con ribavirina fue 6% y 7% respectivamente, en los brazos de 48 semanas y 12% y 13%, respectivamente, en los brazos de 72 semanas. De forma similar, en pacientes con cirrosis o con transición a cirrosis, las frecuencias de retirada del tratamiento con Pegasys y del tratamiento con ribavirina fueron más altas en los brazos de tratamiento de 72 semanas (13% y 15%) que en los brazos de 48 semanas (6% y 6%). Los pacientes que se retiraron del tratamiento anterior con interferón alfa-2b pegilado/ribavirina debido a toxicidad hematológica fueron excluidos del reclutamiento en este ensayo.

En otro ensayo clínico, los pacientes no respondedores con fibrosis avanzada o cirrosis (valor Ishak de 3 a 6) y recuentos basales de plaquetas tan bajos como 50.000/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 virus de la inmunodeficiencia humana

En pacientes coinfectados con VHC/VIH el perfil de efectos clínicos adversos con Pegasys (solo o en combinación con ribavirina) fue similar al de los pacientes infectados con VHC solo. Se han comunicado reacciones adversas en $\geq 1\%$ a $\leq 2\%$ de los pacientes VIH-VHC tratados con Pegasys en combinación con ribavirina: hiperlactacidemia/acidosis láctica, gripe, neumonía, inestabilidad afectiva, apatía, tinnitus, dolor faringolaríngeo, queilitis, lipodistrofia adquirida y cromaturia.

El tratamiento con Pegasys estuvo asociado durante las primeras cuatro semanas con una reducción en el recuento absoluto de células CD4⁺, 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 por 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.

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

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

Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.986
APODERADO

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

| Sistema corporal | Muy frecuentes ≥1/10 | Frecuentes ≥1/100 a < 1/10 | Poco frecuentes ≥1/1.000 a 1/100 | Raros ≥1/10.000 a < 1/1.000 | Muy raros < 1/10.000 |
|--|--|--|--|---|--|
| Infecciones e infestaciones | | Infección de las vías respiratorias altas, bronquitis, candidiasis oral, herpes simple, infecciones fúngicas, víricas y bacterianas | Neumonía, infecciones de la piel | Endocarditis, otitis externa | |
| Neoplasias benignas y malignas | | | Tumor hepático | | |
| Trastornos del sistema linfático y sanguíneo | | Trombocitopenia, anemia, linfadenopatía | | Pancitopenia | Anemia aplásica |
| Trastornos del sistema inmunitario | | | Sarcoidosis, tiroiditis | Anafilaxia, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea | Púrpura trombocitopénica idiopática o trombótica |
| Trastornos endócrinos | | Hipotiroidismo, hipertiroidismo | Diabetes | Cetoacidosis diabética | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Anorexia | | Deshidratación | | |
| Trastornos psiquiátricos | Depresión*, ansiedad, insomnio* | Trastornos emocionales, alteraciones del estado de ánimo, agresividad, nerviosismo, disminución de la libido | Ideación suicida, alucinaciones | Suicidio, trastornos psicóticos | |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea, mareos*, dificultad para concentrarse | Alteración de la memoria, síncope, debilidad, migrañas, hipoestesia, hiperestesia, parestesia, temblores, disgeusia, pesadillas, somnolencia | Neuropatía periférica | Coma, convulsiones, parálisis facial | |

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.L.: 14.139.067
FARMACÉUTICA

Dr. C. DANIEL CIBIANU
DIRECTOR MÉDICO
D.N.L. 11.980.986
APODERADO

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

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

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

Dr. C. DANIEL CIBIANU
 DIRECTOR MÉDICO
 D.N.I. 11.960.966
 APODERADO

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

| Sistema corporal | Muy frecuentes ≥1/10 | Frecuentes ≥1/100 a < 1/10 | Poco frecuentes ≥1/1.000 a 1/100 | Raros ≥1/10.000 a < 1/1.000 | Muy raros < 1/10.000 |
|--|---|--|--|--|---|
| Trastornos gastro-intestinales | Diarrea*, náuseas*, dolor abdominal* | Vómitos, dispepsia, disfagia, ulceración bucal, hemorragia gingival, glositis, estomatitis, flatulencia, sequedad de boca | Hemorragia digestiva | Úlcera péptica, pancreatitis | |
| Trastornos hepatobiliares | | | Disfunción hepática | Insuficiencia hepática, colangitis, esteatosis | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Alopecia, dermatitis, prurito, sequedad de piel | Rash, aumento de la sudoración, psoriasis, urticaria, eczema, lesiones cutáneas, reacciones de fotosensibilidad, sudores nocturnos | | | Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Mialgia, artralgia | Dolor de espalda, artritis, debilidad muscular, dolores óseos, dolor de cuello, dolor musculoesquelético, calambres musculares | | Miositis | |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | | Impotencia | | | |



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

Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.900.866
APODERADO

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

| Sistema corporal | Muy frecuentes ≥1/10 | Frecuentes ≥1/100 a < 1/10 | Poco frecuentes ≥1/1.000 a 1/100 | Raros ≥1/10.000 a < 1/1.000 | Muy raros < 1/10.000 |
|--|---|---|--|-----------------------------------|-------------------------|
| Trastornos renales y urinarios | | | | Insuficiencia renal | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | Pirexia, escalofríos*, dolor*, astenia, fatiga, reacción en el lugar de la inyección*, irritabilidad* | Dolor torácico, enfermedad pseudogripal, malestar general, letargia, sofocos, sed | | | |
| Exploraciones complementarias | | Pérdida de peso | | | |
| Lesiones traumáticas e intoxicaciones | | | | Sobredosis | |

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

Acontecimientos adversos poscomercialización

Trastornos del sistema nervioso

Isquemia cerebral: frecuencia desconocida.

Trastornos oculares

Desprendimiento de retina seroso: frecuencia desconocida.

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


Trastornos musculoesqueléticos del tejido conjuntivo y óseo

Rabdomiólisis: frecuencia desconocida.

Con la terapia combinada de Pegasys más ribavirina muy raramente se ha informado aplasia pura de células rojas (APCR) e ideación homicida.



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



Dr. C. DANIEL CIHIANU
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.880.966
APODERADO

Como con otros interferones alfa, con Pegasys solo o en asociación con Copegus, se han descrito casos de rechazo de injerto hepático y renal.

Alteraciones de laboratorio

Se verificaron alteraciones de laboratorio en los pacientes tratados con Pegasys: aumento de la concentración de ALT, incremento de la bilirrubina, trastornos del equilibrio electrolítico, hipocaliemia, hipopotasemia, hipofosfatemia, así como aumento de la concentración de triglicéridos (*véase Precauciones y advertencias*). Tanto con Pegasys en monoterapia, como en tratamiento combinado con ribavirina, un 2% de los pacientes experimentaron incremento de los niveles de ALT que condujeron a una modificación de la dosis o a la discontinuación del tratamiento.

El tratamiento con Pegasys se asoció con una disminución de determinados valores hematológicos (leucopenia, neutropenia, linfocitopenia, trombocitopenia y de la hemoglobina), que generalmente mejoran al modificar la dosis o normalizarse en el lapso de 4 a 8 semanas después de la suspensión del tratamiento (*véanse Posología y formas de administración, y Precauciones y advertencias*).

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

Anticuerpos antiinterferón

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

Función tiroidea

El tratamiento con Pegasys se asoció con alteraciones clínicamente significativas de las pruebas funcionales tiroideas que requirieron intervención clínica (*véase Precauciones y advertencias*). La frecuencia de estas anomalías, un 4,9% entre los pacientes que recibieron Pegasys/ribavirina según el estudio NV15801, fue similar a la descrita con otros interferones.

Valores de laboratorio en pacientes coinfectados con VHC/VIH

Aunque los casos de toxicidad hematológica, tales como neutropenia, trombocitopenia y anemia, se manifiestan más frecuentemente en pacientes coinfectados con VHC/VIH, la mayoría pueden ser tratados mediante modificación de la dosis, con el empleo de factores de crecimiento y en raras ocasiones fue necesario discontinuar prematuramente el tratamiento. Un descenso en el recuento absoluto de neutrófilos menor de 500 células/mm^3 se observó en 13% y 11% de los pacientes que recibieron Pegasys como monoterapia o en combinación, respectivamente. Una disminución en el número de plaquetas por debajo de $50.000/\text{mm}^3$ se registró en 10% y 8% de los pacientes a quienes se administró Pegasys como monoterapia y en combinación, respectivamente. Se comunicaron casos de anemia (hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$) en el 7% y 14% de los pacientes tratados con Pegasys solo o en combinación, respectivamente.

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

Dr. C. DANIEL CIBIANU
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.860.868
APODERADO



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 afectó la farmacocinética de mefenitoína, dapsona, debrisoquina y tolbutamida. Por consiguiente, Pegasys no reviste importancia para la actividad metabólica *in vivo* 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.

Los resultados de subestudios farmacocinéticos de ensayos principales de Fase III no han puesto en evidencia ninguna interacción farmacocinética entre Pegasys y lamivudina en pacientes HBV o entre Pegasys y ribavirina en pacientes HCV.

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

Pacientes coinfectados con VHC/VIH

No se observó ninguna interacción en 47 pacientes coinfectados con VHC/VIH que completaron un subestudio farmacocinético de 12 semanas de duración con el propósito de examinar los efectos de la ribavirina sobre 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. Parece que la exposición plasmática a la ribavirina no se alteraría 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 su metabolito activo (dideoxiadenosina 5-trifosfato) se incrementa *in vitro* cuando la didanosina se administra simultáneamente con ribavirina. Con el empleo de ribavirina se han informado casos graves de insuficiencia hepática fulminante, así como de neuropatía periférica, pancreatitis e hiperlactacidemia sintomática/acidosis láctica.

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

Dr. C. DANIEL GIBIANU
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.860.986
APODERADO

Un estudio clínico no llevado a cabo por Roche que investigó la combinación de 600 mg de telbivudina por día con 180 µg de interferón pegilado alfa-2a una vez por semana por vía subcutánea, indicó que esta asociación se vincula con un riesgo incrementado para el desarrollo de neuropatía periférica. Se desconoce el mecanismo subyacente de estos eventos. Así, el aumento del riesgo no puede ser excluido para otros interferones (pegilado o estándar). Además, en general, el beneficio de la combinación de telbivudina con interferón alfa (pegilado o estándar) no se ha establecido.

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

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

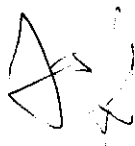
En casos individuales en los que el beneficio de administrar ribavirina simultáneamente con azatioprina justifica el riesgo potencial, se recomienda realizar un estricto monitoreo hematológico durante el tratamiento concomitante con azatioprina con el fin de identificar signos de mielotoxicidad y poder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

Sobredosificación


Se han descrito casos de sobredosis con la administración de 2 inyecciones en días consecutivos (en vez de dosis semanales) hasta inyecciones diarias durante una semana (es decir, 1.260 µg por semana).

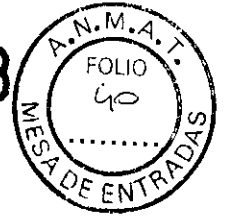
Ninguno de estos pacientes experimentó reacciones inusuales, graves o que limitaran el tratamiento. En el transcurso de los estudios clínicos se administraron dosis semanales que alcanzaron 540 µg y 630 µg a pacientes afectados de carcinoma de células renales y leucemia mieloide crónica respectivamente. Las reacciones tóxicas limitantes de la dosis, tales como fatiga, elevación de las enzimas hepáticas, neutropenia y trombocitopenia, son efectos característicos de la terapia con interferón.

No obstante, 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. A. Posadas: 4654-6648/4658-7777.



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


Dr. C. DANIEL CIGLIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.860.988
APODERADO



Observaciones

Incompatibilidades

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

Precauciones especiales de eliminación

La solución inyectable es solamente para uso único. Desechar cualquier solución no utilizada. Debe inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas y decoloración antes de su administración.

Eliminación de jeringas / elementos punzantes

Se deben respetar estrictamente los siguientes puntos referidos al uso y eliminación de jeringas y otros elementos medicinales punzantes:

- Agujas y jeringas no deben nunca volverse a usar.
- Ubicar todas las agujas y jeringas usadas en un recipiente para elementos punzantes (recipiente desechable a prueba de pinchazos).
- Conservar este recipiente fuera del alcance de los niños.
- Evitar colocar los recipientes de elementos punzantes utilizados en los desperdicios del hogar.
- Desechar los recipientes llenos según los requerimientos locales o como le haya indicado su proveedor sanitario.

Conservación

Conservar en el envase original cerrado, protegido de la luz, a una temperatura comprendida entre 2° C y 8° C (en heladera). No congelar.

Este medicamento sólo podrá utilizarse hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

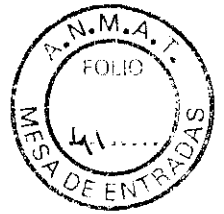
“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.986
APODERADO

5098



Presentación

| | |
|--------------------------------|-------------------|
| Viales monodosis de 135 µg | envases con 1 y 4 |
| Viales monodosis de 180 µg | envases con 1 y 4 |
| Jeringas prellenadas de 135 µg | envases con 1 y 4 |
| Jeringas prellenadas de 180 µg | envases con 1 y 4 |

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 50100.

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

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

Fecha de la última revisión: mayo de 2010.

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

Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.980.958
APODERADO