



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 0746

BUENOS AIRES, 04 FEB 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020125-12-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SCHERING PLOUGH CORPORATION, representada por SCHERING PLOUGH S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada PEGINTRON M / PEGINTERFERON ALFA-2b, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCION SUBCUTANEA 200 mcg/0,5 ml - 300 mcg/0,5 ml - 600 mcg/0,5 ml; aprobada por Certificado N° 56.843.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la 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.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° **0746**

Que a fojas 133 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.

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 PEGINTRON M / PEGINTERFERON ALFA-2b, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCION SUBCUTANEA 200 mcg/0,5 ml - 300 mcg/0,5 ml - 600 mcg/0,5 ml, aprobada por Certificado N° 56.843 y Disposición N° 5308/12, propiedad de la firma SCHERING PLOUGH CORPORATION, representada por SCHERING PLOUGH S.A., cuyos textos constan de fojas 54 a 119.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5308/12 los prospectos autorizados por las fojas 54 a 75, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

R/A
W
D



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° **0746**

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° 56.843 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-020125-12-2

DISPOSICIÓN N° **0746**

js

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

R/R
CZ
A



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **0746** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.843 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SCHERING PLOUGH CORPORATION, representada por SCHERING PLOUGH S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: PEGINTRON M / PEGINTERFERON ALFA-2b, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCION SUBCUTANEA 200 mcg/0,5 ml - 300 mcg/0,5 ml - 600 mcg/0,5 ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5308/12.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-018494-11-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5308/12.-	Prospectos de fs. 54 a 119, corresponde desglosar de fs. 54 a 75.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SCHERING PLOUGH CORPORATION, representada por

S,
RA
CM
D



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

SCHERING PLOUGH S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº
56.843 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....04 FEB 2013.....,del mes
de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-020125-12-2

DISPOSICIÓN Nº 0746

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

Js

RA
CZ
D

PROYECTO DE PROSPECTO**PEGINTRON® M****Peginterferón alfa-2b****200 mcg/0,5 ml****300 mcg/0,5 ml****600 mcg/0,5 ml****Polvo liofilizado para inyección subcutánea****INDUSTRIA IRLANDESA****VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA****FÓRMULA**Cada frasco ampolla con polvo liofilizado de **PEGINTRON® M 200 mcg/0,5 ml** contiene:

Peginterferón alfa-2b	296 mcg
Fosfato de sodio anhidro dibásico	1,11 mg
Fosfato de sodio monobásico dihidratado	1,11 mg
Polisorbato 80	0,074 mg
Sacarosa	59,2 mg

Luego de la reconstitución con 0,7 ml de Agua Estéril para Inyección, cada frasco ampolla contiene PEGINTRON® M en una concentración de 40 mcg cada 0,1 ml.

Cada frasco ampolla con polvo liofilizado de **PEGINTRON® M 300 mcg/0,5 ml** contiene:

Peginterferón alfa-2b	444 mcg
Fosfato de sodio anhidro dibásico	1,11 mg
Fosfato de sodio monobásico dihidratado	1,11 mg
Polisorbato 80	0,074 mg
Sacarosa	59,2 mg

Luego de la reconstitución con 0,7 ml de Agua Estéril para Inyección, cada frasco ampolla contiene PEGINTRON® M en una concentración de 60 mcg cada 0,1 ml.

Cada frasco ampolla con polvo liofilizado de **PEGINTRON® M 600 mcg/0,5 ml** contiene:

Peginterferón alfa-2b	888 mcg
Fosfato de sodio anhidro dibásico	1,11 mg
Fosfato de sodio monobásico dihidratado	1,11 mg
Polisorbato 80	0,074 mg
Sacarosa	59,2 mg

Luego de la reconstitución con 0,7 ml de Agua Estéril para Inyección, cada frasco ampolla contiene PEGINTRON® M en una concentración de 120 mcg cada 0,1 ml.

DESCRIPCIÓN

PEGINTRON® M, peginterferón alfa-2b, es un conjugado covalente del interferón alfa-2b recombinante con monometoxi polietilenglicol (PEG). El peso molecular promedio de la porción PEG de la molécula es de 12.000 dalton. El peso molecular promedio de la molécula de **PEGINTRON® M**

SCHERING-PLAUGH S.A.
Virginia Martínez
Coordinadora Técnica
Matrícula Profesional N° 15.076

Schering Plough S.A.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

es de aproximadamente 31.000 dalton. La actividad específica del interferón alfa-2b pegilado es de aproximadamente $0,7 \times 10^8$ unidades internacionales/mg de proteína.

El interferón alfa-2b es una proteína con un peso molecular de 19.271 dalton producida mediante técnicas de ADN recombinante. Se obtiene a partir de la fermentación bacteriana de una cepa de *Escherichia coli* que porta un plásmido construido genéticamente que contiene un gen de interferón de leucocitos humanos.

INDICACIONES

PEGINTRON® M es un interferón alfa indicado para el tratamiento adyuvante del melanoma con compromiso ganglionar micro o macroscópico dentro de los 84 días de resección quirúrgica definitiva, incluyendo la linfadenectomía radical.

PROPIEDADES. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

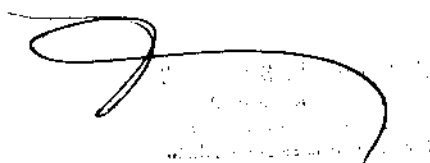
Mecanismo de acción: El peginterferón alfa-2b es una citoquina pleiotrópica. Se desconoce el mecanismo por el cual ejerce sus efectos en pacientes con melanoma.

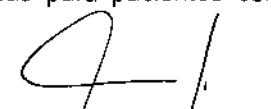
Farmacocinética: Se estudió la farmacocinética en 32 pacientes que recibieron terapia adyuvante para melanoma con **PEGINTRON® M** de acuerdo con la dosis y el esquema recomendado (6 mcg/kg/semana para 8 dosis, seguido de 3 mcg/kg/semana de allí en más). Con una dosis de 6 mcg/kg/semana, una vez por semana, la media geométrica de la C_{max} fue de 4,4 ng/ml (CV 51%) y la media geométrica del $AUC_{(tau)}$ fue de 430 ng•hr/ml (CV 35%) a la semana 8. La media de la vida media terminal fue de aproximadamente 51 horas (CV 18%). La media de la acumulación a partir de la semana 1 hasta la semana 8 fue de 1,7. Después de la administración de 3 mcg/kg/semana, una vez por semana, la media geométrica de la C_{max} fue de 2,5 ng/ml (CV 33%) y la media geométrica del $AUC_{(tau)}$ fue de 228 ng•hr/ml (CV 24%) a la semana 4. La media de la vida media terminal fue de aproximadamente 43 horas (CV 19%).

Disfunción Renal: Se estudió la eliminación de peginterferón alfa-2b en 26 sujetos con diferentes grados de función renal después de la administración de una dosis subcutánea única de 1 mcg/kg de peginterferón alfa-2b. El clearance renal fue responsable de aproximadamente el 30% de la depuración total del peginterferón alfa-2b. El AUC_{last} aumentó 1,3; 1,7 y 1,9 veces en la insuficiencia renal leve, moderada y severa respectivamente. La media de la vida media de eliminación y la concentración plasmática máxima (C_{max}) aumentaron en los sujetos con insuficiencia renal. La media del valor de AUC_{last} fue similar en sujetos con insuficiencia renal severa con o sin hemodiálisis, lo cual sugiere que no se eliminaron cantidades clínicamente significativas de peginterferón alfa-2b durante la hemodiálisis.

Después de la administración subcutánea de 1 mcg/kg de peginterferón alfa-2b una vez por semana durante cuatro semanas en 21 sujetos con diferentes grados de función renal, el AUC_{tau} a la semana 4 aumentó 1,3 veces en la insuficiencia renal moderada y 2,1 veces en la insuficiencia renal severa. La C_{max} a la semana 4 aumentó 1,8 veces en la insuficiencia renal severa, pero no se observó diferencia en la insuficiencia renal moderada [véase *Uso en Poblaciones Específicas (8.8)*].

No se estudió el efecto de diferentes grados de insuficiencia renal sobre la farmacocinética de peginterferón alfa-2b con las dosis de 3 mcg/kg y 6 mcg/kg recomendadas para pacientes con melanoma.




Schering Plough S.A.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

RJA
CV

Interacción con fármacos: En un estudio cruzado de dos vías, 12 sujetos sanos recibieron fármacos de sondeo de enzimas metabólicas: cafeína (CYP1A2), tolbutamida (CYP2C9), dextrometorfano (CYP2D6), midazolam (CYP3A4) y dapsona (N-acetiltransferasa, NAT), con o sin una dosis subcutánea (SC) única de 1 mcg/kg de peginterferón alfa-2b. Los resultados sugieren que dosis únicas de peginterferón alfa-2b no modifican la actividad de las enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 y NAT.

Se estudió el efecto de dosis subcutáneas de 1 mcg/kg/semana de peginterferón alfa-2b durante 4 semanas sobre la farmacocinética de la cafeína, tolbutamida, dextrometorfano y midazolam en 24 sujetos sanos. Una medición de la actividad de la CYP2C9 aumentó a 125% (IC90%: 116% a 135%) del valor inicial, mientras que una medición de la actividad de la CYP2D6 disminuyó a 51% (IC90%: 38% a 67%) del valor basal cuando se administraron conjuntamente con peginterferón alfa-2b en la semana 4, lo cual indica que el peginterferón alfa-2b puede afectar el metabolismo de fármacos CYP2C9 y CYP2D6. Una medición de la actividad de la CYP1A2 y CYP3A4 no mostró modificaciones clínicamente significativas.

Cuando se administra **PEGINTRON® M** con medicamentos metabolizados por las enzimas CYP2C9 o CYP2D6, el efecto terapéutico de estos medicamentos puede alterarse.

No se estudiaron los efectos del peginterferón alfa-2b a las dosis clínicas para melanoma (3 mcg/kg/semana y 6 mcg/kg/semana) sobre la exposición sistémica de fármacos metabolizados por enzimas del citocromo P-450 [véase *Interacción con Fármacos*].

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

➤ Dosis Recomendada

- 6 mcg/kg/semana en forma subcutánea para 8 dosis, seguidas por 3 mcg/kg/semana en forma subcutánea hasta un máximo de 5 años.
- Premedicar con 500 a 1000 mg de paracetamol oral 30 minutos antes de la primera dosis de **PEGINTRON® M** y según necesidad en las dosis subsiguientes.


➤ Modificación de la dosis

Los lineamientos para la modificación de la dosis que se suministran a continuación se basan en los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE Versión 2.0).

- Discontinuar **PEGINTRON® M** en forma permanente en casos de:
 - Trastornos neuropsiquiátricos severos persistentes o que empeoran
 - Toxicidad no hematológica de grado 4.
 - Incapacidad para tolerar una dosis de 1 mcg/kg/semana.
 - Retinopatía de reciente comienzo o que empeora.
- Suspender la dosis de **PEGINTRON® M** en cualquiera de los siguientes casos:
 - Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $<0,5 \times 10^9/L$.
 - Recuento de plaquetas (PLT) $<50 \times 10^9/L$.
 - Estado Funcional del ECOG ≥ 2 .
 - Toxicidad no hematológica \geq Grado 3.
- Reanudar la administración con una dosis reducida (véase la Tabla 1) cuando se presentan todos los siguientes criterios:
 - Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $\geq 0,5 \times 10^9/L$.
 - Recuento de plaquetas (PLT) $\geq 50 \times 10^9/L$.

RA
Ch




Schering Plough S.A.
Ján Pablo Baltar
Apoderado

- o ECOG PS 0-1.
- o La toxicidad no hematológica se resolvió completamente o mejoró a Grado 1.

TABLA 1: Modificaciones de la dosis de PEGINTRON® M

Dosis inicial	Modificación de la dosis para las dosis 1 a 8
6 mcg/kg/semana	Primera modificación de la dosis: 3 mcg/kg/semana
	Segunda modificación de la dosis: 2 mcg/kg/semana
	Tercera modificación de la dosis: 1 mcg/kg/semana
	Discontinuar en forma permanente si no puede tolerar una dosis de 1 mcg/kg/semana
Dosis inicial	Modificación de la dosis para las dosis 9 a 260
3 mcg/kg/semana	Primera modificación de la dosis: 2 mcg/kg/semana
	Segunda modificación de la dosis: 1 mcg/kg/semana
	Discontinuar en forma permanente si no puede tolerar 1 mcg/kg/semana

Preparación de la solución y administración:

Reconstituir **PEGINTRON® M** solo con 0,7 ml de Agua Estéril para Inyección.

Luego de la reconstitución, la concentración final de **PEGINTRON® M** será de:

- 40 mcg cada 0,1 ml en los frascos ampolla de **PEGINTRON® M 200 mcg/0,5 ml**
- 60 mcg cada 0,1 ml en los frascos ampolla de **PEGINTRON® M 300 mcg/0,5 ml**
- 120 mcg cada 0,1 ml en los frascos ampolla de **PEGINTRON® M 600 mcg/0,5 ml**

- Mezclar suavemente haciendo remolino para disolver el polvo liofilizado. **NO AGITAR.**
- Inspeccionar visualmente la solución con relación a la presencia de materia particulada y cambio de color antes de la administración. Descartar si la solución cambió de color, está opaca o si existen partículas.
- **No extraer más de 0,5 ml de la solución reconstituida de cada frasco ampolla.**
- Administrar **PEGINTRON® M** en forma subcutánea. Rotar los sitios de inyección.
- Si la solución reconstituida no se utiliza de inmediato, conservarla a 2° - 8°C durante no más de 24 horas. Descartar la solución reconstituida después de 24 horas. **NO CONGELAR.**
- De uso único exclusivo. **DESCARTAR CUALQUIER PORCIÓN NO UTILIZADA.**

INSTRUCCIONES DE USO (Para presentación de un envase conteniendo: 1 frasco ampolla de **PEGINTRON® M**, 1 frasco ampolla con 0.7 mL de agua para inyectable, 1 jeringa de 1 mL, 1 aguja 21G (0.8 x 40 mm), 1 aguja 30G (0.3 x 13 mm) y 1 torunda con alcohol)

Preparación y administración de PEGINTRON® M

PEGINTRON® M se presenta como polvo en un frasco ampolla de uso único, conteniendo 200 mcg/0.5 mL, 300 mcg/0.5 mL o 600 mcg/0.5 mL de peginterferón alfa-2b. Cada frasco ampolla debe ser reconstituido con 0.7 mL de diluyente (agua estéril para inyectables). Luego de la reconstitución,

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mezzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 15.874

Schering Plough S.A.
Juan Pablo Bañar
Apoderado

58

0746

la cantidad de droga disponible para administración es de 200, 300 o 600 microgramos/0.5 mL. Se puede administrar un máximo de 0.5 mL para un único uso.

Antes de la reconstitución, **PEGINTRON® M** puede verse como un comprimido blanco o blancuzco en torta, pulverizado en partes o por completo.

Para reconstituir **PEGINTRON® M**: Utilizar una jeringa estéril y una aguja, inyectar LENTAMENTE 0.7 ml del diluyente dentro del frasco ampolla de **PEGINTRON® M**, dirigiendo el flujo del líquido sobre las paredes del vidrio del frasco ampolla. Para prevenir la formación de burbujas, no dirija el diluyente en forma directa sobre el medicamento en el fondo del frasco ampolla, ni inyecte el líquido rápidamente. La solución puede verse turbia o con burbujas durante algunos minutos. Gire suavemente el frasco ampolla con un leve movimiento circular, hasta que **PEGINTRON® M** se disuelva. **No agite el frasco ampolla** pero invierta suavemente el frasco ampolla hasta que se disuelva por completo todo el polvo. El contenido debiera ahora estar completamente disuelto. Una vez que la solución se asiente y que todas las burbujas se eleven, la misma debe ser clara con un pequeño anillo de burbujas diminutas en la superficie. Ahora se puede extraer la dosis apropiada con una jeringa esterilizada, y ser inyectada.

Durante la preparación de **PEGINTRON® M** un pequeño volumen se pierde cuando la dosis es medida e inyectada. De esta manera, cada unidad contiene una cantidad en exceso de diluyente y de **PEGINTRON® M** para asegurar la administración de la dosis correcta de **PEGINTRON® M** en 0.5 mL. La concentración de **PEGINTRON® M** final estará contenida en 0.5 mL de la solución reconstituida. La solución reconstituida para cada una de las concentraciones disponibles de **PEGINTRON® M** tendrán 200 mcg/0.5 ml, 300 mcg/0.5 ml o 600 mcg/0.5 ml de peginterferón alfa-2B.

Como con todos los productos medicinales parenterales, inspeccione visualmente la solución reconstituida antes de la administración. No utilizarla si se presenta decoloración. Descartar cualquier solución sin utilizar. **PEGINTRON® M** no debe mezclarse con otros productos inyectables.

Medición de la dosis de PEGINTRON® M

Invierta el frasco ampolla de **PEGINTRON® M**. Asegúrese de que la punta de la aguja esté en la solución reconstituida de **PEGINTRON® M**. Su otra mano permanecerá libre para deslizar el émbolo. Tire lentamente del émbolo hacia atrás para llenar la jeringa con una cantidad un poco mayor que la dosis prescrita por su doctor.

Mantenga hacia arriba la jeringa con la aguja dentro del frasco ampolla, retire la jeringa de la aguja larga dejando la aguja en el frasco ampolla y sin tocar la punta de la jeringa. Tome la aguja corta y ubíquela firmemente en la punta de la jeringa. Elimine el protector de la aguja y verifique si hay burbujas de aire en la jeringa. Si usted observa burbujas de aire, tire el émbolo ligeramente hacia atrás; golpetee suavemente la jeringa, con la aguja apuntando hacia arriba, hasta que las burbujas de aire desaparezcan. Presione el émbolo hacia arriba en forma lenta para obtener la dosis correcta. Reemplace el protector de la aguja y ubique la jeringa con la aguja sobre una superficie plana.

Asegúrese de que la solución se encuentre a temperatura ambiente hasta 25 °C. Si la solución se encuentra fría, entibie la jeringa entre sus manos. Inspeccione visualmente la solución reconstituida antes de la administración. No utilizarla si se presenta decoloración o materia particulada. Ahora está listo para inyectarse la dosis.

RAA
CS

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzabito
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 10.814

Schering Plough S.A.
Juan Pablo Baltar
Aporerado

Inyección de la solución

Elija el sitio de inyección. Los mejores sitios para aplicarse usted mismo una inyección son aquellas áreas con una capa de grasa entre la piel y el músculo, como el muslo, la superficie externa del brazo (podría requerir la ayuda de otra persona para utilizar este sitio) y el abdomen (excepto el ombligo o la cintura). Si usted es muy delgado, solamente debe utilizar el muslo o la superficie externa del brazo para inyectarse.

Debe utilizar un sitio diferente cada vez que se inyecte PEGINTRON® M.

Limpie y desinfecte la piel donde se aplicará la inyección. Espere que se seque el área. Extraiga la protección de la aguja. Con una mano, pellizque un pliegue de piel. Con la otra mano levante la jeringa y sosténgala como un lápiz. Inserte la aguja en el pliegue de piel en un ángulo de aproximadamente 45°. Después de insertar la aguja, suelte la mano que utilizó para pellizcar la piel y utilicela para sostener el cilindro de la jeringa. Tire del émbolo de la jeringa hacia atrás muy levemente. **Si aparece sangre en la jeringa**, la aguja ingresó en un vaso sanguíneo. No se inyecte en este sitio; retire la aguja y repita el procedimiento. Inyecte la solución suavemente presionando el émbolo para que descienda totalmente por el cilindro de la jeringa, hasta que la jeringa quede vacía. Cuando la jeringa esté vacía, quite la aguja de la piel. Coloque un trozo de algodón o gasa sobre el sitio de inyección y presione durante algunos segundos. No masajee el sitio de inyección. Si hay sangrado, cubra con una venda.

El frasco ampolla de **PEGINTRON® M**, de diluyente y los materiales para inyección, son de uso único exclusivamente y deben ser descartados. Deseche la jeringa y agujas en un envase cerrado.


INSTRUCCIONES DE USO (Para presentación de un estuche conteniendo 1 frasco ampolla de **PEGINTRON® M**, 1 frasco ampolla de 1,25 ml de agua estéril para inyección, 2 jeringas con funda de seguridad y dos torundas con alcohol)

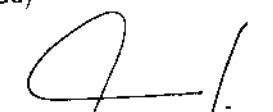
Una caja con un frasco ampolla de **PEGINTRON® M** 200 mcg/0,5 ml y un frasco ampolla de 1,25 ml de Agua Estéril para Inyección, 2 jeringas con funda de seguridad y 2 torundas con alcohol.

Asegúrese de leer, comprender y seguir estas instrucciones antes de inyectar la solución **PEGINTRON® M**. Su médico le mostrará cómo preparar, medir e inyectar **PEGINTRON® M** en forma adecuada antes de utilizarlo por primera vez. Pregúntele a su médico si tiene alguna duda.

Antes de comenzar, reúna todos los implementos que necesitará para preparar e inyectar **PEGINTRON® M**. Para cada inyección, usted necesitará un envase de **PEGINTRON® M** que contenga:

- 1 frasco ampolla de **PEGINTRON® M** en polvo
- 1 frasco ampolla de agua estéril para inyección (diluyente)
- 2 jeringas descartables de uso único (jeringas con cubierta de seguridad)
- 2 torundas con alcohol


SCHERING-PLOUGH S.A.
 Virginia Mazzobre
 Co-Directora Técnica
 Matrícula Profesional N° 15.874


Schering Plough S.A.
 Juan Pablo Báltar
 Apoderado

RA
 (17)

También necesitará:

- 1 trozo de algodón o gasa
- Un recipiente para descartar las jeringas, agujas y los frascos ampolla utilizados.

Importante:

- **No reutilice ni comparta las jeringas y agujas.**
- El frasco ampolla con la mezcla de **PEGINTRON® M** se debe utilizar de inmediato. No mezcle más de 1 frasco ampolla de **PEGINTRON® M** a la vez. Si no utiliza de inmediato el frasco ampolla de la solución preparada, consérvela en la heladera y utilícela dentro de las 24 horas.
- Asegúrese de tener la jeringa y aguja correcta para el uso de **PEGINTRON® M**. Su médico le informará que jeringas y agujas utilizar para la inyección de **PEGINTRON® M**.

Preparación de una dosis de PEGINTRON® M

Antes de que se inyecte **PEGINTRON® M**, el polvo se debe mezclar con los 0,7 ml de agua estéril para inyección (diluyente) provisto en el envase junto con **PEGINTRON® M**.

1. Utilice una superficie plana, limpia, y con buena luz.
2. Tome 1 frasco ampolla de **PEGINTRON® M**. Verifique la fecha impresa en el envase de **PEGINTRON® M**. Asegúrese de que la fecha de vencimiento no ha caducado. No utilice los frascos ampolla de **PEGINTRON® M** si ha caducado la fecha de vencimiento. El medicamento en el frasco ampolla de **PEGINTRON® M** debe verse como un comprimido blanco o blancuzco en torta, pulverizado en partes o por completo. Si usted ya mezcló la solución de **PEGINTRON® M** y la conservó en la heladera, sáquela de allí antes de utilizarla y deje que la solución alcance la temperatura ambiente.
3. Lávese bien las manos con agua y jabón, enjuáguelas y séquelas con una toalla (véase la figura 1). Mantenga limpia el área de trabajo, sus manos y el sitio de inyección para disminuir el riesgo de infección.

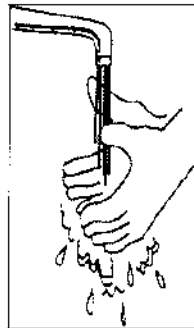


Figura 1

Las jeringas descartables tienen agujas que ya están adheridas y no se pueden quitar. Cada jeringa tiene una cubierta de seguridad de plástico transparente que se coloca en la aguja después de utilizarla a fin de descartarla. La cubierta de seguridad debe permanecer ajustada contra el reborde mientras se utiliza la jeringa y debe moverse sobre la aguja únicamente cuando esté lista para desecharla. (Véase figura 2.)

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mezzobye
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 15.874

Schering Plough S.A.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

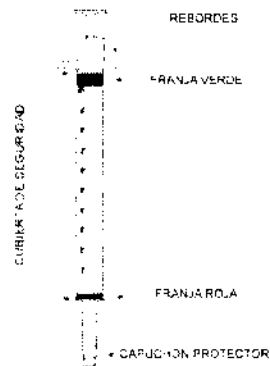


Figura 2

4. Quite el envoltorio de protección de una de las jeringas suministradas. Utilice la jeringa para los pasos 4 a 15. Asegúrese de que la cubierta de seguridad de la jeringa apoya contra el reborde. (Véase la Figura 2.)
5. Quite el capuchón protector de plástico de la parte superior de los frascos ampolla del agua para inyección (diluyente) y de **PEGINTRON® M** (véase la Figura 3). Limpie el tapón de goma superior de ambos frascos ampolla con una torunda con alcohol.

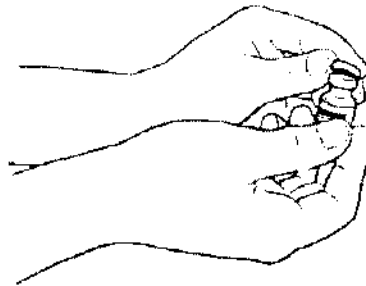


Figura 3

6. Quite cuidadosamente en forma vertical el capuchón protector de la aguja para evitar dañar el extremo de la misma.
7. Llene la jeringa con aire tirando del émbolo hacia atrás hasta 0,7 ml. (Véase la Figura 4.)

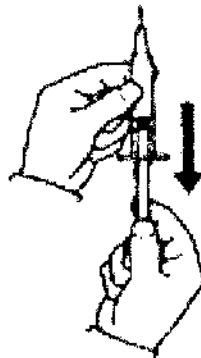


Figura 4

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 18.474

Schering Plough S.A.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

8. Sostenga el diluyente derecho. No toque con las manos la parte superior del frasco ampolla que está limpia.
- Empuje la aguja a través del centro del tapón de goma del frasco ampolla de diluyente. (Véase la Figura 5.)
 - Inyecte lentamente todo el aire de la jeringa en el espacio de aire por encima del diluyente en el frasco ampolla. (Véase la Figura 6.)

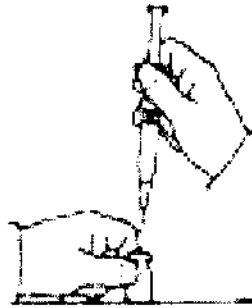


Figura 5

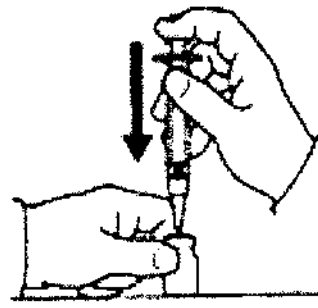


Figura 6

9. Invierta el frasco ampolla y asegúrese de que la punta de la aguja esté en el líquido.
10. Retire solamente 0,7 ml de diluyente tirando del émbolo hacia atrás hasta la marca de 0,7 ml en el costado de la jeringa. (Véase la Figura 7.)



Figura 7

11. Con la aguja aún insertada en el frasco ampolla, verifique si hay burbujas de aire en la jeringa.
- Si hay burbujas de aire, golpetee suavemente la jeringa con su dedo hasta que las burbujas se eleven hasta la parte superior de la jeringa.
 - Empuje suavemente el émbolo hacia arriba para eliminar las burbujas de aire.
 - Si inyecta diluyente nuevamente en el frasco ampolla, tire suavemente del émbolo hacia atrás para extraer otra vez la cantidad correcta de diluyente en la jeringa.
12. Retire la aguja del frasco ampolla. (Véase la Figura 8.) No deje que la jeringa toque nada.

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 15.874

Schering Plough S.A.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

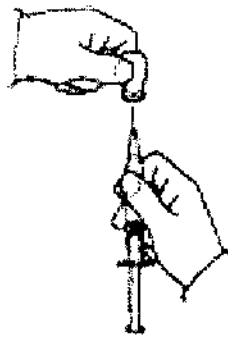


Figura 8

13. Descarte el frasco ampolla de diluyente.
14. Inserte la aguja a través del centro del tapón de goma del frasco ampolla de polvo de **PEGINTRON® M**. No toque el tapón de goma que limpió.
- Coloque la punta de la aguja en ángulo contra el costado del frasco ampolla. (Véase la Figura 9.)
 - Empuje suavemente el émbolo hacia abajo para inyectar los 0,7 ml de diluyente. El diluyente debe deslizarse sobre el costado del frasco ampolla.
 - Para prevenir la formación de burbujas, no dirija el diluyente en forma directa sobre el medicamento en el fondo del frasco ampolla.

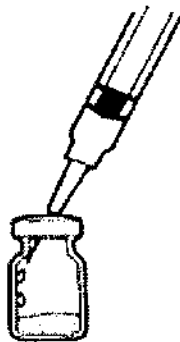
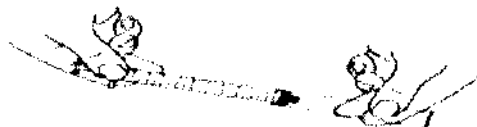


Figura 9

15. Quite la aguja del frasco ampolla.
- Tome firmemente la cubierta de seguridad y empújela sobre la aguja expuesta hasta que sienta un clic (véase Figura 10). La franja verde sobre la cubierta de seguridad cubrirá completamente la franja roja sobre la aguja. Descarte la jeringa, la aguja y el frasco ampolla en un contenedor de objetos punzantes.



SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 15.874

Schering Plough S.A.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

Figura 10

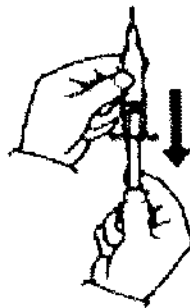
16. Gire suavemente el frasco ampolla con un leve movimiento circular, hasta que **PEGINTRON® M** se disuelva por completo (se mezcle por completo). (Véase la Figura 11.)
- No agite el frasco ampolla. Si queda algo de polvo sin disolver en el frasco ampolla, invierta suavemente el frasco ampolla hasta que se disuelva todo el polvo.
 - La solución puede verse turbia o con burbujas durante algunos minutos. Si se forman burbujas de aire, espere hasta que la solución se asiente y todas las burbujas se eleven.



NO AGITAR


Figura 11

17. Después de que **PEGINTRON® M** se disuelva completamente, la solución debe ser transparente, incolora y sin partículas. Es normal observar un anillo de espuma o burbujas en la superficie.
- No utilice la solución mezclada si observa partículas en ella o si no es transparente e incolora. Descarte la jeringa y aguja en un contenedor de objetos punzantes. Luego, repita los pasos 1 a 17 con un nuevo frasco ampolla de **PEGINTRON® M** y diluyente para preparar una nueva jeringa.
18. Después de que el polvo de **PEGINTRON® M** se disuelva por completo, limpie nuevamente el tapón de goma con una torunda con alcohol antes de extraer su dosis.
19. Desenvuelva la segunda jeringa suministrada que utilizará para administrarse la inyección.
- Quite cuidadosamente el capuchón protector de la aguja. Llene la jeringa con aire tirando del émbolo hacia atrás hasta el número en el costado de la jeringa (ml) que coincide con la dosis indicada. (Véase la Figura 12.)


**Figura 12**

- Sostenga el frasco ampolla de **PEGINTRON® M** derecho. No toque con sus manos la parte superior limpia del frasco ampolla. (Véase la Figura 13.)

RAA



SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 15.874



Schering Plough S.A.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

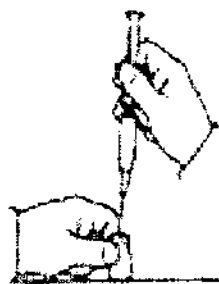


Figura 13

- Inserte la aguja en el frasco ampolla que contiene la solución de **PEGINTRON® M**. Inyecte el aire en el centro del frasco ampolla. (Véase la Figura 14.)

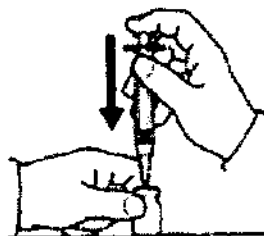


Figura 14

20. Invierta el frasco ampolla de **PEGINTRON® M**. Asegúrese de que la punta de la aguja esté en la solución de **PEGINTRON® M**.

- Sostenga el frasco ampolla y la jeringa con una mano. Asegúrese de que la punta de la aguja esté en la solución de **PEGINTRON® M**. Con la otra mano, tire lentamente del émbolo hacia atrás para llenar la jeringa con la cantidad exacta de **PEGINTRON® M** que su médico le indicó utilizar. (Véase la Figura 15.)



Figura 15

21. Verifique si hay burbujas de aire en la jeringa. Si usted observa burbujas de aire, sostenga la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba. Golpetee suavemente la jeringa hasta que las burbujas de aire se eleven. Luego, empuje lentamente el émbolo hacia arriba para retirar las burbujas de aire. Si usted empuja solución dentro del frasco ampolla, nuevamente retire el émbolo en forma lenta para obtener la cantidad correcta de **PEGINTRON® M** en la jeringa. Cuando esté listo para inyectar el medicamento, retire la aguja del frasco ampolla. (Véase la Figura 16.)

DM

SCHERING-PLOUGH S.A.
 Virginia Mazzobre
 Co-Directora Técnica
 Matrícula Profesional N° 15.874

Schering Plough S.A.
 Juan Pablo Baltar
 Apoderado

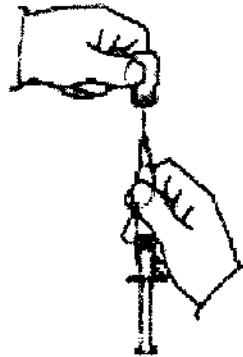


Figura 16

Elección del sitio de aplicación de la inyección

Los mejores sitios para aplicarse usted mismo una inyección son aquellas áreas con una capa de grasa entre la piel y el músculo, como el muslo, la superficie externa del brazo y el abdomen (véase la Figura 17). No se inyecte usted mismo en un área cercana al ombligo o cintura. Si usted es muy delgado, solamente debe utilizar el muslo o la superficie externa del brazo para inyectarse.



Figura 17

Debe utilizar un sitio diferente cada vez que se inyecte **PEGINTRON® M** para evitar la inflamación en cualquiera de ellos. No se inyecte la solución de **PEGINTRON® M** en un área donde la piel se encuentre irritada, roja, con hematomas, infectada o con cicatrices, marcas de tensión o bultos.

Cómo inyectar una dosis de PEGINTRON® M

22. Limpie la piel donde se aplicará la inyección con una torunda con alcohol. Espere que se seque el área.

- Asegúrese de que la cubierta de seguridad de la jeringa se encuentra firmemente apoyada contra el reborde de la jeringa de modo que la aguja quede totalmente expuesta. (Véase la Figura 2.)

23. Con una mano, pellizque un pliegue de piel. Con la otra mano levante la jeringa y sosténgala como un lápiz.

- Inserte la aguja en el pliegue de piel en un ángulo de 45 a 90 grados con un rápido movimiento. (véase la Figura 18).

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzotta
Co-Directora Ejecutiva
Matrícula Profesional N° 19.874

Schering Plough S.A.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

PIA

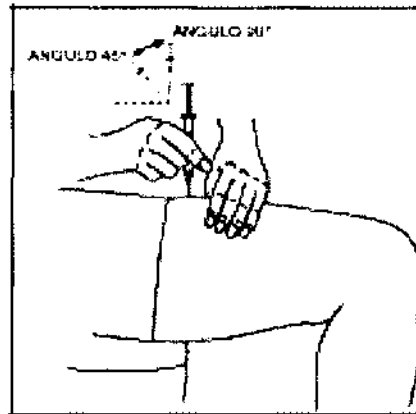


Figura 18

- Después de insertar la aguja, suelte la mano que utilizó para pellizcar la piel y utilicela para sostener el cilindro de la jeringa.
- Tire del émbolo de la jeringa hacia atrás muy levemente.
- **Si no aparece sangre en la jeringa**, inyecte el medicamento suavemente presionando el émbolo para que descienda totalmente por el cilindro de la jeringa, hasta que la jeringa quede vacía.
- **Si aparece sangre en la jeringa**, la aguja ingresó en un vaso sanguíneo. No se inyecte.
 - Retire la aguja y descarte la jeringa y la aguja. (Véase el paso 24 y los pasos para descartar que figuran a continuación.)
 - Luego repita los pasos 1 a 23 con un nuevo frasco ampolla de **PEGINTRON® M** y diluyente para preparar una nueva jeringa e inyecte el medicamento en un nuevo sitio.

24. Cuando la jeringa esté vacía, quite la aguja de la piel.

- Coloque un trozo de algodón o gasa sobre el sitio de inyección y presione durante algunos segundos. No masajee el sitio de inyección.
- Si hay sangrado, cubra con una venda.

25. Después de inyectarse su dosis:

- Sostenga firmemente la cubierta de seguridad y muévala sobre la aguja expuesta hasta que escuche un clic, y la franja verde de la cubierta de seguridad cubra la franja roja sobre la aguja (véase la Figura 19).

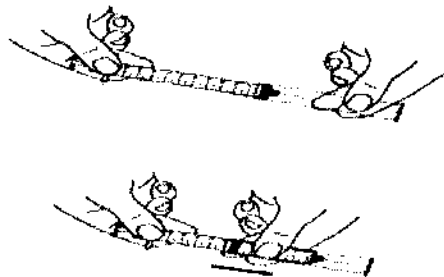


Figura 19

Schering-Plough S.A.
 Calle 100 No. 100-10
 Bogotá, D.C. - Colombia
 Teléfono: (01) 261 2000

J.P. Baltar
 Schering Plough S.A.
 Juan Pablo Baltar
 Apoderado

26. Descarte la jeringa, la aguja y los frascos ampolla de **PEGINTRON® M** utilizados.

CONTRAINDICACIONES

PEGINTRON® M está contraindicado en pacientes con:

- Antecedentes de anafilaxia al peginterferón alfa-2b o al interferón alfa-2b o a cualquiera de los excipientes.
- Hepatitis autoinmune.
- Descompensación hepática (puntuación Child-Pugh >6 [clase B y C]).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Depresión y Otras Reacciones Adversas Neuropsiquiátricas Serias: El peginterferón alfa-2b puede provocar reacciones neuropsiquiátricas potencialmente mortales o mortales. Estas incluyen suicidio, ideación suicida y homicida, depresión y aumento del riesgo de recurrencia en adictos a drogas en etapa de recuperación. En el estudio clínico, la depresión tuvo lugar en el 59% de los pacientes tratados con **PEGINTRON® M** y en el 24% de los pacientes en el grupo de observación. La depresión fue severa o potencialmente mortal en el 7% de los pacientes tratados con **PEGINTRON® M** en comparación con <1 % de los pacientes asignados a la rama de observación.


En la experiencia adquirida luego de la comercialización, se informaron reacciones adversas neuropsiquiátricas hasta 6 meses después de la discontinuación del peginterferón alfa-2b. Sobre la base de la experiencia posterior a la comercialización de peginterferón alfa-2b y con el uso de interferón alfa-2b, el tratamiento también puede dar como resultado comportamiento agresivo, psicosis, alucinaciones, trastorno bipolar, manía y encefalopatía.

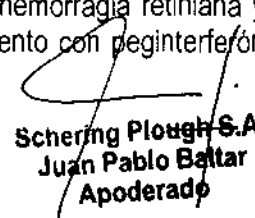
Recomendar a los pacientes y a sus cuidadores que informen de inmediato al profesional sobre cualquier síntoma de depresión o ideación suicida. Monitorear y evaluar a los pacientes en relación a los signos y síntomas de depresión y otros síntomas psiquiátricos cada 3 semanas durante las primeras 8 semanas de tratamiento y cada 6 meses de allí en adelante. Monitorear a los pacientes durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de la última dosis de **PEGINTRON® M**. Discontinuar **PEGINTRON® M** en forma permanente si se presentan síntomas o comportamientos psiquiátricos persistentemente severos o que empeoran y derivar al paciente para una evaluación psiquiátrica.

Reacciones Adversas Cardiovasculares: En el estudio clínico, ocurrieron reacciones adversas cardíacas incluyendo infarto de miocardio, bloqueo de rama, taquicardia ventricular y arritmia supraventricular en el 4% de los pacientes tratados con **PEGINTRON® M** en comparación con el 2% de los pacientes en el grupo de observación. En la experiencia posterior a la comercialización, ocurrió hipotensión, cardiomiopatía y angina de pecho en pacientes tratados con peginterferón alfa-2b.

Discontinuar **PEGINTRON® M** en forma permanente en caso de arritmia ventricular o descompensación cardiovascular de reciente comienzo.

Retinopatía y otras reacciones adversas oculares serias: Peginterferón alfa-2b puede causar disminución de la agudeza visual o ceguera debido a retinopatía. Las modificaciones retinianas y oculares incluyen edema macular, trombosis de la arteria o vena retiniana, hemorragia retiniana y manchas de algodón en rama, neuritis óptica y edema de papila. El tratamiento con peginterferón


SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobbe
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional/N° 15.874


Schering Plough S.A.
Juan Pablo Baltar
Apoderado



alfa-2b u otros interferones alfa puede inducir o agravar el desprendimiento seroso de la retina. En el estudio clínico, dos pacientes tratados con **PEGINTRON® M** desarrollaron pérdida parcial de la visión debido a trombosis de retina (n=1) o retinopatía (n=1). La incidencia global de trastornos serios de retina, trastornos visuales, visión borrosa y reducción de la agudeza visual fue <1% tanto en el grupo de pacientes tratados con **PEGINTRON® M** como en el grupo de observación.

Efectuar en la línea basal un examen ocular que incluya la evaluación de la agudeza visual y oftalmoscopia indirecta o fotografía del fundus, en pacientes con retinopatía preexistente y en cualquier momento durante el tratamiento con **PEGINTRON® M** en pacientes que experimenten cambios en la visión. Discontinuar **PEGINTRON® M** en forma permanente en pacientes que desarrollen retinopatía nueva o empeoramiento de la misma.

Insuficiencia hepática: Peginterferón alfa-2b aumenta el riesgo de descompensación hepática y muerte en pacientes con cirrosis. Monitorear la función hepática mediante la medición de la bilirrubina sérica, ALT, AST, fosfatasa alcalina y LDH a las 2 y 8 semanas, y a los 2 y 3 meses luego de comenzar con **PEGINTRON® M**, luego cada 6 meses mientras recibe **PEGINTRON® M**. Discontinuar **PEGINTRON® M** en forma permanente si existe evidencia de lesión hepática severa (Grado 3) o de descompensación hepática (puntuación Child-Pugh >6 [clase B y C]) [véanse Contraindicaciones].

Endocrinopatías: Peginterferón alfa-2b puede provocar la aparición o el empeoramiento de hipotiroidismo, hipertiroidismo y diabetes mellitus. En el estudio clínico, el 1% de los pacientes desarrollaron hipotiroidismo; la incidencia global de trastornos endócrinos fue del 2% en los pacientes tratados con **PEGINTRON® M** en comparación con <1 % en pacientes en el grupo de observación.

Obtener los niveles de TSH dentro de las 4 semanas previas al inicio del tratamiento con **PEGINTRON® M**, a los 3 y 6 meses luego del inicio, y de allí en más cada 6 meses mientras recibe **PEGINTRON® M**. Discontinuar **PEGINTRON® M** en forma permanente en los pacientes que desarrollen hipotiroidismo, hipertiroidismo, o diabetes mellitus que no pueda manejarse efectivamente.

Interacción con medicamentos:


En sujetos sanos que recibieron peginterferón alfa-2b en forma subcutánea en dosis de 1 mcg/kg una vez por semana durante cuatro semanas con fármacos de sondeo de enzimas metabólicas antes de la primera dosis y después de la cuarta dosis, una medición de la actividad de la CYP2C9 aumentó a 125% respecto al valor basal, mientras que una medición de la actividad de la CYP2D6 disminuyó a 51% del valor basal [véase *Farmacología Clínica*].

Cuando se administra **PEGINTRON® M** con medicamentos metabolizados por la CYP2C9 o CYP2D6, se puede alterar el efecto terapéutico de estos fármacos.

No se estudiaron los efectos del interferón alfa-2b pegilado sobre la farmacocinética de medicaciones metabolizadas por las enzimas del citocromo P-450 con las dosis clínicas más altas en pacientes con melanoma (3 mcg/kg/semana y 6 mcg/kg/semana).

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo - Embarazo Categoría C: No hay estudios adecuados y bien controlados de **PEGINTRON® M** en mujeres embarazadas. El interferón alfa-2b no pegilado fue abortivo en monos *Macaca mulatta* (mono Rhesus) con la administración de 15 y 30 millones de unidades


SCHERING-PLOUGH S.A.
 Virginia Mazzobre
 Co-Directora Técnica
 Matrícula Profesional N° 15.874


Schering Plough S.A.
 Juan Pablo Baltar
 Apoderado

RA

0746



internacionales (UI)/kg (equivalente humano estimado de 5 y 10 millones de UI/kg, sobre la base del área de superficie corporal ajustada para un adulto de 60 kg). La dosis humana equivalente estimada de Intron A de 5 a 10 millones de UI/kg diarias es aproximadamente igual a la dosis humana equivalente de 79 a 158 mcg/kg/semana de **PEGINTRON® M**. Utilizar **PEGINTRON® M** durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia: Se desconoce si los componentes de **PEGINTRON® M** se excretan en la leche humana. Los estudios en ratones demostraron que los interferones se excretan en la leche de mama. Debido a las potenciales reacciones adversas del fármaco en los lactantes, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactación o el tratamiento con **PEGINTRON® M**, tomando en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Uso pediátrico: No se estableció la seguridad ni la efectividad en pacientes menores a 18 años de edad.

Uso en geriatría: Los estudios clínicos de **PEGINTRON® M** no incluyen un número suficiente de sujetos de 65 años o mayores como para determinar si responden en forma diferente a los sujetos más jóvenes.

Insuficiencia hepática: **PEGINTRON® M** no se estudió en pacientes con insuficiencia hepática severa. El tratamiento con peginterferón alfa-2b está contraindicado en pacientes con hepatitis viral que presentan insuficiencia hepática moderada o severa (puntuación Child-Pugh >6). Discontinuar **PEGINTRON® M** si ocurre descompensación hepática (puntuación Child-Pugh >6) durante el tratamiento. [Véanse *Contraindicaciones y Precauciones y Advertencias*.]

Insuficiencia renal: La media del área bajo la curva de concentración en función del tiempo (AUC_{last}) luego de una dosis única de peginterferón alfa-2b de 1 mcg/kg aumentó en 1,3; 1,7 y 1,9 veces en sujetos con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina 50-79 ml/min), moderada (clearance de creatinina 30- 50 ml/min) y severa (clearance de creatinina 10-29 ml/min) respectivamente. Después de la administración de múltiples dosis, la media del valor de AUC_{tau} aumentó 1,3 veces en la insuficiencia renal moderada y 2,1 veces en la insuficiencia renal severa. No se eliminaron cantidades clínicamente significativas de peginterferón alfa-2b durante la hemodiálisis. Se recomienda la reducción de la dosis en un 25% y 50% en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa, respectivamente, que reciben interferones alfa para hepatitis C crónica.

No se estudió el efecto de grados variables de insuficiencia renal sobre la farmacocinética de peginterferón alfa-2b a las dosis recomendadas de 3 mcg/kg o 6 mcg/kg en pacientes con melanoma. [Véase *Posología y Administración*].

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis y Mutagénesis: No se probó **PEGINTRON® M** con relación a su potencial carcinógeno. No se registraron alteraciones en el ADN cuando se sometió a pruebas tanto a peginterferón alfa-2b como a sus componentes, interferón o metoxipolietilenglicol, a través de una batería estándar de ensayos de mutagénesis en presencia y ausencia de activación metabólica.

Trastornos de la fertilidad: **PEGINTRON® M** puede alterar la fertilidad humana. En monos cynomolgus hembra que recibieron inyecciones subcutáneas de 4239 mcg/m² de peginterferón alfa-2b como único agente día por medio durante 1 mes (aproximadamente 72 a 144 veces la dosis recomendada por semana en el ser humano sobre la base del área de superficie corporal) se observaron ciclos menstruales irregulares. Estos efectos incluyeron la disminución transitoria de los niveles séricos de estradiol y progesterona, lo cual sugiere anovulación. Estos animales recobraron los ciclos menstruales y los niveles hormonales séricos normales 2 a 3 meses después del cese de

DAA

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Bazzucchi
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 15.374

Schering Plough S.A.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

tratamiento con peginterferón alfa-2b. Una dosis de 262 mcg/m² día por medio (aproximadamente 3,5 a 7 veces la dosis semanal recomendada en seres humanos) no presentó efecto sobre la duración de los ciclos ni sobre el estado hormonal reproductor. No se estudiaron los efectos de **PEGINTRON® M** sobre la fertilidad masculina.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas serias se tratan en mayor detalle en otras secciones de este prospecto

- Depresión y Otras Reacciones Adversas Neuropsiquiátricas [véase Advertencias y Precauciones]
- Reacciones Adversas Cardiovasculares [véase Advertencias y Precauciones]
- Retinopatía y Otras Reacciones Adversas Oculares Serias [véase Advertencias y Precauciones]
- Insuficiencia Hepática [véase Advertencias y Precauciones]
- Endocrinopatías [véase Advertencias y Precauciones]

Experiencia en Estudios Clínicos:

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a **PEGINTRON® M** en 608 pacientes con melanoma AJCC estadio III resecado quirúrgicamente. **PEGINTRON® M** se estudió en un estudio abierto, multicéntrico, randomizado, controlado de observación. La media de edades de la población fue de 50 años con un 10% de pacientes de 65 años o mayores y un 42% de mujeres. Catorce por ciento de los pacientes completaron el esquema de tratamiento de 5 años.

Los pacientes randomizados a **PEGINTRON® M** recibieron dosis totales de 48 mcg/kg (6 mcg/kg en forma subcutánea una vez por semana para 8 dosis) y 780 mcg/kg (3 mcg/kg en forma subcutánea una vez por semana hasta la recurrencia de la enfermedad o hasta un máximo de 5 años), de acuerdo con la tolerancia. La dosis media total recibida fue de 42 mcg/kg (rango: 6 a 78 mcg/kg) para las primeras 8 dosis, y 136 mcg/kg (rango: 1 a 774 mcg/kg) para las dosis 9 a 260.

Dado que los estudios clínicos se efectúan bajo condiciones clínicas (experimentales) que pueden ser variables, las tasas de reacciones adversas que se observan en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar en forma directa con las tasas en estudios clínicos de otros fármacos y pueden no reflejar las tasas que se observan en la práctica clínica.

Se informaron eventos adversos serios en 199 pacientes (33%) que recibieron **PEGINTRON® M** y 94 pacientes (15%) en el grupo de observación.

Las reacciones adversas más frecuentes sufridas por los pacientes tratados con **PEGINTRON® M** fueron fatiga (94%), aumento de ALT (77%), aumento de AST (77%), pirexia (75%), cefaleas (70%), anorexia (69%), mialgia (68%), náuseas (64%), escalofríos (63%) y reacción en el sitio de la inyección (62%). Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron fatiga (7%), aumento de ALT (3%), aumento de AST (3%) y pirexia (3%) en el grupo tratado con **PEGINTRON® M** vs. <1% en el grupo de observación para estas reacciones.

Treinta y tres por ciento de los pacientes que recibieron **PEGINTRON® M** discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes presentes al momento de la discontinuación del tratamiento fueron fatiga (27%), depresión (17%), anorexia (15%), aumento de ALT (14%), aumento de AST (14%), mialgia (13%), náuseas (13%), cefaleas (13%) y pirexia (11%). Los eventos adversos que ocurrieron en el estudio clínico con una incidencia

[Firma manuscrita]
 Schering Plough S.A.
 Apoderado

[Firma manuscrita]
 Schering Plough S.A.
 Juan Pablo Baltar
 Apoderado

>5% en el grupo tratado con PEGINTRON® M y con una incidencia mayor en los pacientes que recibieron PEGINTRON® M en comparación con el grupo de observación se presentan en la Tabla 2.

TABLA 2: Incidencia de Reacciones Adversas ⁽¹⁾ que ocurrieron en $\geq 5\%$ de pacientes con melanoma tratados con PEGINTRON® M y con una mayor incidencia en comparación con el grupo de observación

Reacción adversa	PEGINTRON® M N=608		Observación N=628	
	Todos los grados (%)	Grado 3 y 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 y 4 (%)
Cualquier reacción adversa	100	51	82	18
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración				
Fatiga	94	16	41	1
Pirexia	75	4	9	0
Escalofríos	63	1	6	0
Reacción en el sitio de inyección	62	1,8	0	0
Metabólica/ laboratorio				
Aumento de ALT o AST	77	11	26	1
Aumento de fosfatasa alcalina en sangre	23	0	11	<1
Disminución de peso corporal	11	<1	1	<1
Aumento de GGT	8	4	1	<1
Proteinuria	7	0	3	0
Anemia	6	<1	2	<1
Trastornos del sistema nervioso				
Cefaleas	70	4	19	1
Disgeusia	38	0	1	0
Mareos	35	2	11	<1
Trastornos del nervio olfativo	23	0	1	0
Parestesia	21	<1	14	<1
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Anorexia	69	3	13	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Mialgia	68	4	23	<1
Artralgia	51	3	22	1

RJA

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional Nº 15.874

Schering Plough S.A.
Juan Pablo Balfar
Apoderado

Reacción adversa	PEGINTRON® M N=608		Observación N=628	
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	64	3	11	<1
Diarrea	37	1	8	<1
Vómitos	26	1	4	0
Trastornos psiquiátricos				
Depresión	59	7	24	<1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción exfoliativa	36	1	4	0
Alopecia	34	0	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Disnea	6	1	2	1
Tos	5	<1	2	0

(1) Las reacciones adversas fueron calificadas utilizando los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE), V.2.0.

Inmunogenicidad: Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, es probable que se produzcan reacciones de inmunogenicidad. En un estudio clínico efectuado en sujetos con melanoma, la incidencia de anticuerpos de unión contra el peginterferón alfa-2b fue de aproximadamente 35% (50/144 sujetos). Entre los sujetos con resultados positivos para los anticuerpos de unión, el 2% (1/50 sujetos) desarrolló anticuerpos neutralizantes. No se observaron diferencias aparentes en la seguridad ni en la eficacia en los sujetos, en base a la presencia o ausencia de anticuerpos neutralizantes.

La incidencia de formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra PEGINTRON® M con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser confusa.

Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso posterior a la aprobación del peginterferón alfa-2b como monoterapia y en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica (CHC). Dado que estas reacciones se reportan en forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia en forma confiable o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzoluc
Cof-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 15.074

Schering Plough S.A.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: aplasia pura de glóbulos rojos, púrpura trombocitopénica trombótica
- Trastornos auditivos y del laberinto: pérdida de la audición, vértigo, disminución de la audición
- Trastornos endocrinos: cetoacidosis diabética
- Trastornos oculares: síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
- Trastornos Gastrointestinales: estomatitis aftosa, pancreatitis, colitis
- Reacciones a la infusión: angioedema, urticaria, broncoconstricción
- Trastornos del sistema inmunitario: lupus eritematoso sistémico, eritema multiforme, tiroiditis, púrpura trombocitopénica trombótica, púrpura trombocitopénica idiopática, artritis reumatoidea, y nefritis intersticial
- Infecciones: sepsis
- Trastornos metabólicos y nutricionales: hipertrigliceridemia
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: rabdomiolisis, miositis
- Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, pérdida de memoria, neuropatía periférica, parestesias, cefalea migrañosa
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: disnea, infiltrados pulmonares, neumonía, bronquiolitis obliterante, neumonitis intersticial, sarcoidosis e hipertensión pulmonar
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, psoriasis
- Trastornos vasculares: hipertensión, hipotensión, accidente cerebrovascular

SOBREDOSIS

La experiencia con sobredosis de **PEGINTRON® M** es limitada. Los pacientes que recibieron sobredosis experimentaron las siguientes reacciones adversas: fatiga severa, cefaleas, mialgia, neutropenia y trombocitopenia. La mayor dosis única administrada fue de 14 mcg/kg.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

- **PEGINTRON® M 200 mcg/0,5 ml:** Una caja con un frasco ampolla de PEGINTRON® M 200 mcg/0,5 ml y un frasco ampolla de 1,25 ml de Agua Estéril para Inyección, 2 jeringas con funda de seguridad y 2 torundas con alcohol.
- **PEGINTRON® M 200 mcg/0,5 ml:** Una caja con cuatro frascos ampolla de PEGINTRON® M 200 mcg/0,5 ml y cuatro frascos ampolla de 1,25 ml de Agua Estéril para Inyección, 8 jeringas con funda de seguridad y 8 torundas con alcohol.
- **PEGINTRON® M 200 mcg/0,5 ml:** Envase conteniendo: 1 frasco ampolla con polvo liofilizado, 1 frasco ampolla con 0.7 mL de agua para inyectable, 1 jeringa de 1 mL, 1 aguja 21G (0.8 x 40 mm), 1 aguja 30G (0.3 x 13 mm) y 1 torunda con alcohol.

DPA

[Faint signature and stamp]

Schering Plough S.A.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

- **PEGINTRON® M 300 mcg/0,5 ml:** Una caja con un frasco ampolla de PEGINTRON® M 300 mcg/0,5 ml y un frasco ampolla de 1,25 ml de Agua Estéril para Inyección, 2 jeringas con funda de seguridad y 2 torundas con alcohol.
- **PEGINTRON® M 300 mcg/0,5 ml:** Una caja con cuatro frascos ampolla de PEGINTRON® M 300 mcg/0,5 ml y cuatro frascos ampolla de 1,25 ml de Agua Estéril para Inyección, 8 jeringas con funda de seguridad y 8 torundas con alcohol.
- **PEGINTRON® M 300 mcg/0,5 ml:** Envase conteniendo: 1 frasco ampolla con polvo liofilizado, 1 frasco ampolla con 0.7 mL de agua para inyectable, 1 jeringa de 1 mL, 1 aguja 21G (0.8 x 40 mm), 1 aguja 30G (0.3 x 13 mm) y 1 torunda con alcohol.
- **PEGINTRON® M 600 mcg/0,5 ml:** Una caja con un frasco ampolla de PEGINTRON® M 600 mcg/0,5 ml y un frasco ampolla de 1,25 ml de Agua Estéril para Inyección, 2 jeringas con funda de seguridad y 2 torundas con alcohol.
- **PEGINTRON® M 600 mcg/0,5 ml:** Una caja con cuatro frascos ampolla de PEGINTRON® M 600 mcg/0,5 ml y cuatro frascos ampolla de 1,25 ml de Agua Estéril para Inyección, 8 jeringas con funda de seguridad y 8 torundas con alcohol.
- **PEGINTRON® M 600 mcg/0,5 ml:** Envase conteniendo: 1 frasco ampolla con polvo liofilizado, 1 frasco ampolla con 0.7 mL de agua para inyectable, 1 jeringa de 1 mL, 1 aguja 21G (0.8 x 40 mm), 1 aguja 30G (0.3 x 13 mm) y 1 torunda con alcohol.

CONSERVACIÓN:

Por parte del farmacéutico: **PEGINTRON® M** se debe conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Por parte del paciente: **PEGINTRON® M** se debe conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Después de reconstituir **PEGINTRON® M**, utilice de inmediato o consérvelo en la heladera (entre 2°C y 8°C) hasta 24 horas. Descarte cualquier mezcla de **PEGINTRON® M** que no se utilice dentro de las 24 horas. No congele **PEGINTRON® M**. Mantenga a **PEGINTRON® M** lejos del calor.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE PRODUCTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

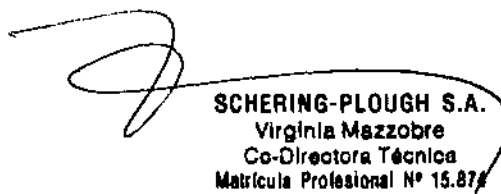
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.843.

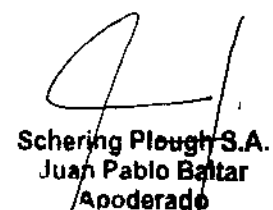
Elaborado por Schering-Plough (Brinny) Company, Innishannon, County Cork, Irlanda.
Acondicionado en Schering-Plough Labo N.V. Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, Antwerpen, B-2220, Belgica.

SCHERING-PLOUGH S.A. Av. San Martín 1750, Florida, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Cecilia B. Zelada, Farmacéutica

Fecha de última revisión:


SCHERING-PLOUGH S.A.
Virginia Mazzobre
Co-Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 15.874


Schering Plough S.A.
Juan Pablo Baltar
Apoderado