

**PEG INTRON® 50mcg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**

(Interferón Alfa 2-b Pegilado)

**PEG INTRON® 100mcg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**

(Interferón Alfa 2-b Pegilado)

**1 DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO**

PEG INTRON es una forma pegilada de interferón alfa-2b, una proteína hidrosoluble obtenida de un clon de *E. coli* que por ingeniería genética contiene un plásmido con un gen interferón alfa-2b de leucocitos humanos.

**1.1 Principio Activo**

PEG INTRON es un conjugado covalente de interferón alfa-2b recombinante con monometoxi polietilenglicol. El peso molecular medio es aproximadamente de 31,000 daltons.

**1.2 Producto Farmacéutico**

**1.2.1.1 Composición**

PEG INTRON se suministra como un polvo liofilizado blanco a blanquecino. Hay suficiente peginterferón alfa-2b para proporcionar la dosis etiquetada en 0,5 mL después de la reconstitución.

**1.2.1.2 Lista de Excipientes**

Cada cartucho de vidrio también contiene fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, polisorbato 80 y agua.

**2 INFORMACIÓN PRECLÍNICA**

Ver la sección Precauciones y Advertencias: Uso en el embarazo y en la lactancia.

**2.1 Propiedades Farmacodinámicas**

**2.2 Información Preclínica**

Los estudios in vitro e in vivo, sugieren que la actividad biológica del peginterferón alfa 2-b es derivada de su porción del interferón alfa 2-b. Los interferones ejercen sus actividades celulares uniéndose a receptores de membrana específicos en la superficie celular. Una vez unido al receptor de la membrana celular, el interferón inicia una compleja secuencia de eventos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se cree que este proceso, al menos en parte, es responsable de las diversas respuestas celulares al interferón, incluyendo la inhibición de la replicación del virus en las células infectadas por virus, la supresión de la proliferación celular, y actividades inmunomoduladoras tales como el aumento de la actividad fagocítica de los macrófagos y aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos para las células diana.

### 3 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

#### 3.1 Propiedades farmacocinéticas

La vida media plasmática del peginterferón alfa 2-b es prolongada en comparación con la del interferón alfa 2-b (no pegilado). Los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  y ABC incrementan en proporción a la dosis. Después de la administración de dosis múltiples ocurre acumulación de interferones inmunorreactivos.

La media (DS) de la vida media de eliminación del peginterferón alfa 2-b es de aproximadamente 40 horas (13,3 horas), con una depuración aparente de 22,0 mL/h.kg. El volumen medio aparente de distribución es de 0,99 l/kg. Los mecanismos involucrados en la depuración de los interferones en el hombre aún no han sido dilucidados completamente.

**Función renal:** La depuración renal del peginterferón alfa 2-b es de aproximadamente un 30% de la depuración total. En un estudio de dosis única (1,0 mcg/kg), realizados en pacientes con insuficiencia renal, los valores de  $C_{m\acute{a}x}$ , ABC y vida media, aumentaron en relación con el grado de insuficiencia renal.

Después de dosis múltiples de PEG INTRON Solución para inyección (1 mcg/kg administrada por vía subcutánea cada semana durante cuatro semanas) la depuración de PEG INTRON se reduce en una media del 17% en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 mL/min) y en una media del 44% en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 1029 mL/min) en comparación con sujetos con función renal normal. La depuración fue similar en los pacientes con insuficiencia renal severa sin diálisis y en pacientes que estaban recibiendo hemodiálisis. La dosis de PEG INTRON para monoterapia puede ser reducida en pacientes con insuficiencia renal severa (ver POSOLOGÍA y ADMINISTRACIÓN).

PEG INTRON debe utilizarse con precaución en pacientes con depuración de creatinina <50 mL/min.

**Función hepática:** No se ha evaluado la farmacocinética del peginterferón alfa 2-b en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tal motivo, PEG INTRON no debe ser usado en estos pacientes.

**Pacientes ancianos (≥ 65 años de edad):** La farmacocinética de PEG INTRON tras una dosis subcutánea única de 1,0 microgramo/kg no se vio afectada por la edad. Los datos sugieren que no es necesaria una modificación de la dosis PEG INTRON en pacientes de edad avanzada.

**Pacientes menores de 18 años:** No se han realizado evaluaciones farmacocinéticas específicas en estos pacientes. PEG INTRON está indicado para el tratamiento de la hepatitis C crónica solamente en pacientes de 18 años de edad o mayores.

**Estudio de interacción con metadona:** La farmacocinética de la administración concomitante con metadona fue evaluada en 18 pacientes con hepatitis C, los cuales nunca habían recibido peginterferón alfa-2b, en el estudio fueron administrados 1,5 mcg/kg/semana de PEG INTRON por vía subcutánea. Todos los pacientes fueron estabilizados con una terapia de metadona de >40 mg/día antes de iniciar el tratamiento con PEG INTRON. La media de ABC de metadona fue aproximadamente 16% más alta después de las 4 semanas de tratamiento PEG INTRON en comparación con el valor basal.

### **3.2 Propiedades Farmacodinámicas**

La farmacodinamia de PEG INTRON se evaluó en un ensayo de dosis únicas en aumento, en sujetos sanos mediante el control de los cambios en la temperatura oral, las concentraciones de neopterina en suero, así como el recuento de células y neutrófilos blancas. Los sujetos tratados con PEG INTRON mostraron elevaciones relacionados con la dosis, de la temperatura corporal y los niveles de neopterina y reducciones reversibles en los recuentos de neutrófilos y células blancas.

## **4 INDICACIONES Y USO**

PEG INTRON, está indicado para el tratamiento de hepatitis C crónica. Los pacientes deben tener 18 o más años de edad, con enfermedad hepática compensada. Se indica en pacientes con hepatitis C crónica infectados con genotipo 1 y baja viremia (VHC-ARN menor o igual 600.000 UL/mL, equivalente a 2.000.000 copias/mL) sin terapia previa, en asociación con ribavirina. Se considera que el tratamiento óptimo para la hepatitis C crónica, es la administración de la terapia combinada con interferón alfa-2br y ribavirina.

PEG INTRON está indicado para el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica coinfectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en combinación con ribavirina.

**Cuando PEG INTRON es utilizado en combinación con ribavirina, favor refiérase al prospecto interno de la ribavirina.**

PEG INTRON, está indicado en el tratamiento de pacientes con infección crónica por el virus de Hepatitis B (VHB) como monoterapia asociada a Lamivudina.

### **Instrucciones de Uso del PEG INTRON Clearclick®**

#### **Sólo para el uso de cartuchos de PEG INTRON (Interferón alfa 2-b pegilado)**

### **NOTICIA IMPORTANTE**

**Por favor, lea esta información de seguridad antes de la administración.**

#### **¿Cómo usar la pluma pre-llenada de PEG INTRON?**

Las siguientes instrucciones explican cómo utilizar la pluma precargada para inyectarse usted mismo. Por favor, lea atentamente las instrucciones y sígala paso a paso. Siga las recomendaciones de su médico sobre cómo aplicar las inyecciones. No intente administrar una inyección hasta que esté seguro de que comprende cómo usar la pluma precargada. Cada pluma precargada es para un solo uso.

#### **Preparación:**

- Busque un sitio limpio y bien iluminado, con una superficie plana como por ejemplo una mesa.
- Saque la pluma de PEG INTRON Clearclick del refrigerador. Antes de retirar la pluma de PEG INTRON Clearclick del estuche, verifique la fecha de expiración impresa en el mismo. No lo use si la fecha de expiración ha pasado.
- Retire el dispositivo PEG INTRON Clearclick del estuche.
- Coloque la pluma de PEG INTRON Clearclick sobre la superficie limpia y plana, espere unos minutos hasta

que alcance la temperatura ambiente (pero no más de 25°C). Este proceso puede tomar hasta 20 min.

- Lave sus manos con agua y jabón y séquelas con una toalla limpia. Es importante que mantenga aseada su área de trabajo, sus manos y el sitio de inyección, para minimizar los riesgos de infección.

Implementos incluidos en la caja:

- Un dispositivo Clearclick (Pluma descartable pre-llenada).
- Una aguja dispensadora
- Dos toallitas con alcohol.



Aguja dispensadora



#### 4.1 Mezcla

NOTA: Antes de mezclar el PEG INTRON, esté seguro que se encuentra a temperatura ambiente.

- Sujete la pluma de PEG INTRON Clearclick pre-llenada en posición vertical con el botón dosificador en la parte inferior.
- Gire el botón dosificador hasta el número 1 (ver Figura 1). Es posible que escuche un "click".



Figura 1

- NO agite para mezclar. Gire suavemente la pluma de PEG INTRON Clearclick pre-llenada para arriba-abajo dos veces para mezclar (ver Figura 2).



Figura 2.

- Revise la ventanilla. La solución debe ser transparente e incolora antes de su uso. Algunas burbujas pueden estar presentes, pero esto es normal. No utilice si está decolorada o si hay partículas presentes.

#### 4.2 Colocación de la aguja

- Gire el botón dosificador hasta el número 2 (ver Figura 3). Es posible que escuche un "click".



Figura 3

- Limpie con una toalla húmeda con alcohol la pluma de PEG INTRON Clearclick pre-llenada donde se une a la aguja (ver Figura 4).



Figura 4

- Retire el papel amarillo de la tapa de la aguja antes de colocarla en la pluma de PEG INTRON Clearclick pre-llenada (ver Figura 5); NO quite la tapa protectora.



Figura 5

- Apoye la pluma de PEG INTRON Clearclick pre-llenada en posición vertical e introduzca la aguja recta hacia abajo firmemente (ver Figura 6). Usted puede escuchar un sonido de ajuste.

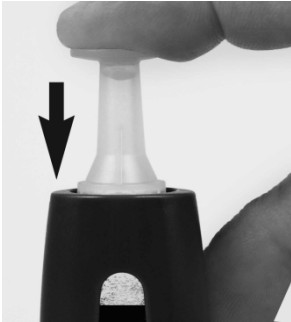


Figura 6

- Retire la tapa de la jeringa. Es posible que vea un poco de líquido gotear de la aguja esto es normal (ver Figura 7).

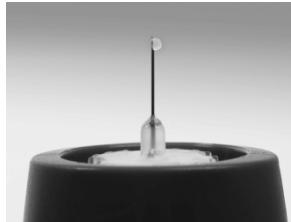


Figura 7

#### 4.3 Ajuste la dosis con el botón dosificador

- Gire el botón dosificador hasta a la **dosis prescrita** (ver Figura 8). Usted puede escuchar sonidos de “click” mientras gira el botón dosificador al marcar la dosis. Nota: El protector de la aguja se ajustará automáticamente a medida que gire el botón dosificador (ver Figura 9). Usted puede girar el botón dosificador hacia arriba o hacia abajo hasta cualquier dosis antes de la inyección.



Figura 8

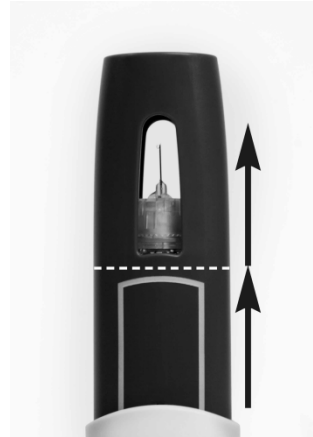
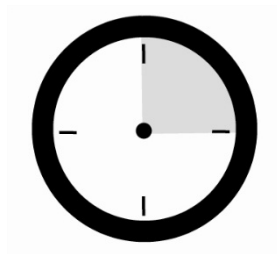


Figura 9

**Usted está listo para inyectar**

- Elija un lugar de inyección en el abdomen o en el muslo. Evite el ombligo y la cintura. Si usted es muy delgado, sólo se debe utilizar el muslo para la inyección. Debe utilizar un lugar diferente cada vez que se ponga una inyección. No se inyecte PEG INTRON en un área donde se irrite la piel, haya enrojecimiento, moretones, infección, o si tiene cicatrices, estrías, o protuberancias.
- Limpie la zona de inyección con una toalla húmeda con alcohol. Deje que el aire seque la piel.
- Tome un pliegue de piel en el área que ha limpiado para la inyección.
- Presione el PEG INTRON Clearclick pre-llenado contra la piel como se muestra en la Figura 10. El protector de la aguja se deslizará hacia atrás para permitir a la aguja inyectar el medicamento.
- **Sujete la pluma de PEG INTRON Clearclick contra la piel durante 15 segundos.** Nota: 15 segundos es el tiempo máximo requerido para cualquier dosis. La pluma de PEG INTRON Clearclick pre-llenada hará click en un máximo de 10 segundos - en función de la dosis. 5 segundos adicionales aseguran el suministro de la dosis completa.

Nota: Una vez que la pluma de PEG INTRON Clearclick pre-llenada se retira de la piel, el protector de la aguja se bloqueará.



15 segundos (SEG)



Figura 10. Inyección en el muslo

#### **Disposición de los materiales de la inyección**

- La pluma de PEG INTRON Clearclick pre-llenada, la aguja y todos los materiales utilizados en la inyección están destinados para un único uso y se deben desechar después de la inyección. Descarte el PEG INTRON Clearclick pre-llenado de forma segura en un recipiente cerrado. Contacte con su profesional de salud o el farmacéutico acerca de cuál es el contenedor adecuado.

## **5 INFORMACIÓN BÁSICA CORPORATIVA DE SEGURIDAD**

Cuando PEG INTRON es utilizado en combinación con ribavirina, favor refiérase al prospecto interno sobre la ribavirina.

### **5.1 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.
- Hepatitis autoinmune.
- Enfermedad hepática descompensada.
- Cuando se utiliza en combinación con ribavirina, en pacientes con depuración de creatinina  $<50$  mL/min.
- Pacientes menores de 18 años.
- Insuficiencia hepática grave.
- En la terapia combinada con ribavirina, PEG INTRON está contraindicado en mujeres embarazadas (la terapia combinada no debe iniciarse hasta que la prueba de embarazo reporte ser negativa, debe ser realizada inmediatamente antes del comienzo del tratamiento), así como en pacientes de sexo masculino cuando su pareja está embarazada.

### **5.2 Precauciones y Advertencias**

Cuando PEG INTRON es utilizado en combinación con ribavirina, favor refiérase al prospecto interno de ribavirina.

Los pacientes deben estar bien hidratados, especialmente durante las etapas iniciales de la terapia con interferón alfa-2b pegilado. Producto de uso delicado que debe ser usado bajo estricta vigilancia médica.



Hipersensibilidad aguda: En raras ocasiones se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda durante el tratamiento con interferón alfa-2b. Si tales reacciones se desarrollan durante el tratamiento con PEG INTRON, la administración debe suspenderse e instituirse de inmediato un tratamiento médico apropiado.

Falla hepática: PEG INTRON aumenta el riesgo de descompensación hepática y muerte en pacientes con cirrosis. Se debe vigilar la función hepática con la bilirrubina sérica, ALT (alanina aminotransferasa), AST (aspartato aminotransferasa), fosfatasa alcalina y LDH (lactato deshidrogenasa) a los 2, 8, y 12 semanas después del inicio del tratamiento con PEG INTRON, luego cada 6 meses, durante la administración de PEG INTRON. Suspender definitivamente PEG INTRON evidencia un severo daño hepático (grado 3) o de descompensación hepática (Puntuación Child-Pugh > 6 [de la clase B y C]).

Enfermedad autoinmune: El desarrollo de auto-anticuerpos ha sido reportado durante el tratamiento con interferones alfa. Las manifestaciones clínicas de enfermedad autoinmune durante la terapia con interferón pueden ocurrir frecuentemente en pacientes predispuestos a desarrollar desórdenes autoinmunes.

Sistema cardiovascular: PEG INTRON debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedades cardíacas. Se recomienda que los pacientes que tienen una condición pre-existente de anomalías cardíacas se realicen electrocardiogramas antes y durante el tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente al tratamiento convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento. Miocardiopatía, que puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento con interferón alfa, se ha notificado en raras ocasiones en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca.

Trastornos del metabolismo: Se ha observado hipertrigliceridemia y agravamiento de hipertrigliceridemia, algunas veces severas, por ello se recomienda el monitoreo de los niveles de lípidos.

Neuropsiquiátricas: Pacientes con existencia de o antecedentes de condiciones psicóticas severas: Si se observan severos efectos neuropsiquiátricos, particularmente depresión, la terapia combinada PEG INTRON debe ser discontinuada. Durante el tratamiento con interferones se han observado en algunos pacientes severos efectos en el SNC, particularmente depresión, ideas homicidas, intento suicida, psicosis, incluyendo alucinaciones y comportamiento agresivo, a veces dirigido hacia los demás. El tratamiento con interferones puede asociarse con síntomas exacerbados de los trastornos psiquiátricos en pacientes infectados VHC con trastornos por uso de sustancias y psiquiátricos coexistentes. Si se considera necesario el tratamiento con interferones en pacientes con historia previa o existencia de una condición psiquiátrica o con trastornos por uso de sustancias, a fin de alcanzar el cumplimiento con éxito del tratamiento con interferones, un manejo adecuado de los síntomas psiquiátricos y el uso de sustancias requieren estrategias de diagnóstico individualizados y frecuentes monitoreo de los síntomas psiquiátricos. Se recomienda la intervención temprana para la reaparición o el desarrollo de los síntomas neuropsiquiátricos y el consumo de sustancias.

Se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos preexistentes. Si los pacientes desarrollan problemas psiquiátricos, como la depresión clínica, se recomienda que los pacientes sean monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento y por 6 meses durante el período de seguimiento. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o si se identifican ideas suicidas u homicidas o comportamiento agresivo hacia los demás, se recomienda interrumpir el tratamiento con PEG INTRON y tratar al paciente con procedimiento psiquiátrico adecuado. Casos de encefalopatía, se han observado en algunos pacientes, por lo general de edad avanzada y tratados con dosis más altas de interferón alfa-2b. Se debe considerar la suspensión de PEG INTRON si la intervención médica y/o reducción de la dosis no tiene éxito en el control de síntomas del SNC.

Cambios oculares: Eventos adversos oculares, incluyendo disminución o pérdida de la visión; hemorragia de la retina, manchas algodonosas, obstrucción de la arteria o vena de la retina, incluyendo edema macular; neuritis óptica, edema de papila y desprendimiento de retina serosa pueden ser inducidas o agravadas tras el uso de interferón alfa-2b u otros interferones alfa. Estos eventos han sido reportados después del tratamiento durante varios meses, pero también se han reportado después de períodos de tratamiento más cortos. Todos los pacientes deben someterse a una exploración oftalmológica basal. Cualquier paciente que presente síntomas oculares, incluyendo pérdida de la agudeza o del campo visual, debe ser sometido rápidamente a una completa evaluación oftalmológica. Para los pacientes con diabetes mellitus o hipertensión, se recomiendan exámenes oculares periódicos para diferenciar los eventos adversos en la retina de la retinopatía diabética o hipertensiva. La discontinuación de la terapia con PEG INTRON, puede ser considerada en pacientes que desarrollan un nuevo desorden o empeoramiento del cuadro oftalmológico existente.

Pulmonares: Infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, entre ellos la fatalidad, se han observado raramente en pacientes tratados con interferones. Si es apropiado, debe interrumpirse el tratamiento.

Función tiroidea: Los pacientes con enfermedades preexistentes o que desarrollan anomalías tiroideas para los cuales la función tiroidea no puede ser mantenida en un rango normal con el tratamiento, no deben ser tratados con PEG INTRON.

Trastornos dentales y periodontales: Trastornos dentales y periodontales han sido reportados en pacientes bajo tratamiento combinado con ribavirina y peginterferón. Además, la sequedad bucal puede tener efectos dañinos sobre la dentadura y las membranas de la mucosa durante períodos prolongados de tratamiento con la combinación de ribavirina e interferón pegilado alfa-2b. Los pacientes deben cepillar sus dientes dos veces al día y someterse a evaluación odontológica regular. Además, algunos pacientes pueden presentar vómitos. Si estas reacciones ocurren, los pacientes deben ser instruidos para una limpieza oral integral.

Pruebas de laboratorio: Pruebas hematológicas y químicas sanguíneas son recomendadas en todos los pacientes antes y periódicamente durante el tratamiento con PEG INTRON.

Rechazo de trasplantes: La seguridad y eficacia de PEG INTRON, solo o en combinación con ribavirina para el tratamiento de la hepatitis C en pacientes receptores de trasplante hepático o de otros órganos, no han sido estudiados. Datos preliminares indican que la terapia con interferón alfa puede estar asociada con un incremento porcentaje de rechazos de trasplante renal. Rechazo de trasplante hepático también ha sido reportado, pero la relación causal con el interferón alfa no ha sido establecida.

Si se producen reacciones adversas severas, la dosis debe reducirse o suspenderse en caso de intolerancia. La función renal y hepática, el recuento de plaquetas y neutrófilos debe controlarse periódicamente

### **5.2.1 Uso durante el embarazo y la lactancia**

No hay datos de estudios controlados sobre el uso de PEG INTRON en mujeres embarazadas. Intron A causó abortos en Macaca mulata (*Rhesus monkeys*). PEG INTRON, muy posiblemente cause este efecto.

No se han realizado estudios de reproducción de PEG INTRON.

Estudios de reproducción con PEG INTRON no han sido realizados. Se observaron ciclos menstruales irregulares en monos cynomolgus hembras que recibieron PEG INTRON. La disminución de las concentraciones de estradiol y progesterona en suero se han reportado en las mujeres tratadas con interferón leucocitario humano. Por lo tanto, el uso

de PEG INTRON se recomienda en mujeres fértiles sólo cuando están usando un método anticonceptivo eficaz durante el periodo de tratamiento. Los estudios de mutagenicidad con PEG INTRON no revelaron efectos adversos.

Se desconoce si los componentes de este medicamento se excretan en la leche humana. Debido a la posibilidad de eventos adversos de PEG INTRON en los lactantes, se debe decidir si es necesario interrumpir el tratamiento o suspender la lactancia, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

### **5.3 Efectos Adversos**

La seguridad de PEG INTRON como monoterapia se evaluó a partir de los datos de un ensayo clínico aleatorizado en 1.219 pacientes con hepatitis C crónica no tratados previamente.

La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve o moderada y no limitaron el tratamiento. Los eventos más frecuentes fueron dolor de cabeza, mialgia, inflamación en el sitio de inyección, fatiga, escalofríos, fiebre, síntomas gripales, náuseas, depresión, artralgia, insomnio y la alopecia.

Otros eventos adversos reportados incluyen: anorexia, diarrea, mareos, disminución de peso, reacción en el lugar de la inyección, astenia, faringitis, infección viral, sinusitis y problemas de concentración.

En los pacientes tratados en estudios clínicos, los eventos psiquiátricos graves fueron poco frecuentes; estos eventos psiquiátricos de riesgo para la vida ocurrieron con poca frecuencia. Estos eventos incluyen el suicidio, intento de suicidio, ideas suicidas y comportamiento agresivo, a veces dirigido hacia los demás.

En muy raras ocasiones, interferones alfa, incluido PEG INTRON, utilizados solos o en combinación con ribavirina pueden estar asociados con anemia aplásica o aplasia pura de células rojas.

En muy raras ocasiones, pancreatitis, convulsiones, ulcerosa y colitis isquémica, pigmentación de la lengua, rabdomiólisis, miositis, estomatitis, vértigo, insuficiencia renal, disfunción renal, necrosis en el lugar de inyección, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, isquemia cerebrovascular, hemorragia cerebrovascular, deficiencia auditiva, pérdida de cabello, desprendimiento de la retina serosa, isquemia cardiaca, fibrosis pulmonar, infarto de miocardio, pericarditis y reactivación de la hepatitis B en pacientes coinfectados con VHC/VHB fueron reportados en estudios de post-comercialización.

Una amplia variedad de trastornos autoinmunes e inmunitarios han sido reportados con interferones alfa, incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, vasculitis y el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Debido a reportes de exacerbación de psoriasis preexistente y sarcoidosis asociados al interferón alfa, el uso de PEG INTRON en pacientes con psoriasis o sarcoidosis es recomendado, sólo si el beneficio potencial justifica los riesgos potenciales.

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad aguda, incluyendo anafilaxia, urticaria y angioedema.

Otros eventos adversos reportados para PEG INTRON o en combinación con ribavirina incluyen: dolor en el pecho, astenia (incluyendo astenia, malestar general y fatiga), dolor abdominal, diabetes, cetoacidosis diabética, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipertrigliceridemia, ansiedad, labilidad emocional, irritabilidad, ideas homicidas, disnea, tos, prurito, erupción, piel seca, migraña, dolor de cabeza, neuropatía periférica, parestesia, deshidratación, hipertensión,

hipotensión, palpitations, infecciones fúngicas, infecciones bacterianas incluyendo sepsis bacteriana.

**Cambios clínicamente significativos en valores de laboratorio:** Reducción de la hemoglobina, leucocitos, neutrófilos y plaquetas fueron leves o moderados en severidad (Grados OMS 1 y 2). Los casos de leucopenia, neutropenia y trombocitopenia fueron manejados exitosamente con modificación de la dosis. Durante el tratamiento, el 9% de los pacientes tratados experimentaron neutropenia de grado 3 y 3% experimentaron trombocitopenia de grado 3. Ningún paciente experimentó trombocitopenia de Grado 4 o neutropenia.

#### 5.4 Drogas de abuso y dependencia

No es conocido abuso potencial para PEG INTRON.

#### 5.5 Sobredosis

Existe poca información disponible para sobredosis. Los pacientes que han tomado una dosis superior a la prescrita experimentaron una mayor incidencia y gravedad de los eventos adversos notificados durante el uso terapéutico de interferón pegilado alfa 2-b.

En caso de sobredosis, se recomienda tratamiento sintomático y estrecha observación del paciente. Considere las medidas estándar para eliminar cualquier medicamento no absorbido. Si está disponible, debe considerarse la consulta con un centro toxicológico. No existe un antídoto específico para PEG INTRON.

#### 5.6 Interacciones

##### Efecto de PEG INTRON sobre medicamentos coadministrado:

El potencial de interacción de PEG INTRON sobre sustratos de enzimas metabólicas fue evaluado en 4 estudios de farmacología clínica. En un estudio, una sola dosis subcutánea (1 mcg/kg) PEG INTRON no afectó la actividad de CYP1A2 (cafeína), CYP2C9 (tolbutamida), CYP2D6 (dextrometorfano), CYP3A4 (midazolam) y N-acetiltransferasa (dapsona), la actividad fue evaluada en sujetos sanos (N = 12). En los 3 estudios restantes, se investigaron los efectos del tratamiento por dosis múltiples de PEG INTRON en sujetos con hepatitis C (1,5 mcg / semana) y sujetos sanos (1mcg/semana o 3 mcg/semana) (Tabla 1). Una interacción farmacocinética clínicamente significativa no se observó entre PEG INTRON y tolbutamida, midazolam o dapsona; por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando PEG INTRON se administra con fármacos metabolizados por CYP2C9, CYP3A4 y N-acetiltransferasa.

La administración concomitante de PEG INTRON con cafeína o desipramina aumentó moderadamente la exposición de la cafeína y la desipramina. Cuando se administra PEG INTRON con medicamentos metabolizados por CYP1A2 o CYP2D6, es poco probable que la magnitud de la disminución de la actividad del citocromo P 450 tenga un impacto clínico, excepto con fármacos que tengan un margen terapéutico estrecho.

**Tabla 1. Efectos de PEG INTRON sobre medicamentos coadministrado:**

Medicamentos Coadministrado	Dosis de PEG INTRON	Población de Estudio	Relación Media Geométrica (Relación con/sin PEG INTRON)	
			ABC (90% CI)	C <sub>máx</sub> (90% CI)
Cafeína	1,5 mcg/kg/semana (4	Pacientes con	1,39	1,02

(sustrato de CYP1A2)	semanas)	Hepatitis C Crónica (N=22)	(1,27;1,51)	(0,95;1,09)
	1mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes Sanos (N=24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05; 1,19)
	3mcg/kg/semana (2 semanas)	Pacientes Sanos (N=13)	1,36 (1,25-1,49)	1,16 (1,10-1,24)
Tolbutamida (sustrato de CYP2C9)	1,5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes con Hepatitis C Crónica (N=22)	1.1# (0,94;1,28)	NA
	1 mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes Sanos (N=24)	0,90# (0,81; 1,00)	NA
	3 mcg/kg/semana (2 semanas)	Pacientes Sanos (N=13)	0,95 (0,89-1,01)	0,99 (0,92-1,07)
Dextrometorfano hidobromuro (sustrato de CYP2D6 y CYP3A)	1,5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes con Hepatitis C Crónica (N=22)	0,96## (0,73;1,26)	NA
	1 mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes Sanos (N=24)	2,03# (1,55; 2,67)	NA
Desipramina (sustrato de CYP2D6)	3 mcg/kg/semana (2 semanas)	Pacientes Sanos (N=13)	1,30 (1,18-1,43)	1,08 (1,00-1,16)
Midazolam (sustrato de CYP3A4)	1,5mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes con Hepatitis C Crónica (N=24)	1,07 (0,91;1,25)	1,12 (0,94;1,43)
	1 mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes Sanos (N=24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 mcg/kg/semana (2 semanas)	Pacientes Sanos (N=13)	1,18 (1,06-1,32)	1,24 (1,07-1;43)
Dapsona (sustrato de N- acetiltransferasa)	1,5mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes con Hepatitis C Crónica (N=24)	1,05 (1,02;1,08)	1,03 (1,00;1,06)

# Calculado a partir de los datos de orina recogidas durante un intervalo de 48 horas.

## Calculado a partir de los datos de orina recogidas durante un intervalo de 24 horas.

**Table 2. Precauciones para la coadministración (PEG INTRON deben administrarse con precaución cuando se co-administra con los siguientes medicamentos.)**

Medicamento	Signos, síntomas y tratamiento	Mecanismo y factores de riesgo
<b>Teofilina</b>	La administración conjunta de la teofilina con PEG INTRON puede aumentar las concentraciones en sangre de teofilina. Se recomienda la coadministración cuidadosa de teofilina	El metabolismo de la teofilina es suprimida por acción inhibitoria del producto (PEG INTRON) sobre CYP1A2.

	con PEG INTRON. Prospectos de teofilina deben ser referidos a cuando se coadministra con PEG INTRON	
<b>Tioridazina</b>	La coadministración de tioridazina con PEG INTRON puede aumentar las concentraciones sanguíneas de tioridazina. Se recomienda la coadministración cuidadosa de tioridazina con PEG INTRON. Prospectos de tioridazina debe ser referido cuando se coadministra con el producto (PEG INTRON)	El metabolismo de la tioridazina es suprimida por acción inhibitoria de PEG INTRON de CYP2D6.
<b>Teofilina, Antipirina, Warfarina</b>	La elevación de las concentraciones sanguíneas de estos medicamentos se ha informado cuando se administra en combinación con otros preparados de interferón y por lo tanto se debe tener cuidado.	El metabolismo de otros fármacos en el hígado puede ser suprimido.
<b>Zidovudina</b>	Cuando se administra en combinación con otras preparaciones de interferón, se puede reforzar el efecto supresor sobre la función de la médula ósea y puede producirse un agravamiento de la reducción de las células sanguíneas, tales como glóbulos blancos.	Mecanismo de acción es desconocido, pero se considera que ambos fármacos tienen efectos depresivos de la médula ósea.
<b>Terapia Inmunosupresora</b>	Cuando se administra en combinación con otras preparaciones de interferón, el efecto de la terapia inmunosupresora puede ser debilitado en el trasplante (riñón, médula ósea, etc.) de los pacientes.	Se considera que las reacciones de rechazo del injerto pueden ser inducidas.

#### 5.7 Interferencia con pruebas de laboratorios

Ninguna conocida.

#### 5.8 Otra información de seguridad relevante

Ninguna.

#### 5.9 Uso Pediátrico

No se han realizado evaluaciones farmacocinéticas específicas en estos pacientes. PEG INTRON está indicado para el tratamiento de la hepatitis C crónica solamente en pacientes de 18 años de edad o mayores.

### 5.10 Uso en Pacientes de Edad Avanzada

La farmacocinética de PEG INTRON tras una dosis subcutánea única de 1,0 microgramo/kg no se vio afectada por la edad. Los datos sugieren que no es necesaria una modificación de la dosis de PEG INTRON en pacientes de edad avanzada.

PEG INTRON en pacientes de edad avanzada.

## 6 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada para PEG INTRON en monoterapia es 0,5 microgramos/kg administrados por vía subcutánea una vez por semana. La dosis debe administrarse por vía subcutánea en el mismo día de cada semana. El paciente puede autoadministrarse la dosis.

1,5 microgramos/ kg / día para el tratamiento de pacientes con hepatitis crónica C infectados con el genotipo 1 y baja carga viral (ARN-VHC menos de o igual a 600.000 UL/mL, equivalente a 2.000.000 copias/mL) sin terapia previa, en combinación con ribavirina. 1,5 microgramos/kg/día para el tratamiento de pacientes con hepatitis crónica C coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en combinación con ribavirina.

**Duración del tratamiento:** La duración recomendada del tratamiento es de 48 semanas.

**Modificación de la dosis:** Las normas para la modificación de la dosis se desarrollaron durante el ensayo clínico. Si una reacción adversa se desarrolla durante el curso del tratamiento, modificar la dosis de PEG INTRON a la mitad de la dosis inicial hasta que el evento adverso disminuya. Se recomienda reducir la dosis si el recuento de neutrófilos es  $<0,75 \times 10^9/L$ , o si el recuento de plaquetas es  $<50 \times 10^9/L$ .

Si la intolerancia persistente o recurrente desarrolla a pesar de ajustar la dosis adecuada, descontinúe el tratamiento con PEG INTRON. La discontinuación se recomienda si el recuento de neutrófilos es  $<0.50 \times 10^9/L$ , o si el recuento de plaquetas es  $<25 \times 10^9/L$ .

**Adultos (incluyendo pacientes geriátricos):** No se recomienda ningún cambio en la posología en pacientes geriátricos.

**Niños menores de 18 años:** PEG INTRON no está aprobado para su uso en esta población.

### Uso en insuficiencia renal:

**Monoterapia:** En pacientes con disfunción renal moderada (depuración de creatinina 30-50 mL/min), la dosis inicial de PEG INTRON se debe reducir en un 25%. Los pacientes con disfunción renal grave (depuración de creatinina 10 a 29 mL/min), incluyendo aquellos en hemodiálisis, deben tener la dosis inicial de PEG INTRON reducido en un 50%. Si la función renal disminuye durante el tratamiento, la terapia con PEG INTRON debe discontinuarse.

**Terapia Combinada:** Los pacientes con aclaramiento de creatinina  $<50$  mL/min no deben ser tratados con PEG INTRON inyección en combinación con ribavirina (ver Contraindicaciones). Cuando PEG INTRON se administra en combinación con REBETOL, los sujetos con insuficiencia renal y/o los mayores de 50 años deben ser cuidadosamente monitoreados con respecto al desarrollo de anemia.

**Adultos coinfectados con VHC/VHB:** La seguridad y la eficacia de PEG INTRON solo o en combinación con boceprevir o rivabirina para el tratamiento de la hepatitis C crónica genotipo 1 en pacientes coinfectados con el Virus de la Hepatitis B (VHB) y VHC no ha sido estudiado.

#### **7 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Consérvese a temperaturas entre 2°C y 8°C.

#### **8 NOMBRE DE LOS FABRICANTES DEL PRODUCTO TERMINADO Y DIRECCIÓN**

Fabricado por: MSD INTERNATIONAL GmbH., SINGAPUR.

Dirección: 60 Tuas West Drive. Singapur 638413.

Envasado por: SCHERING-PLOUGH LABO N.V., BÉLGICA.

Dirección: Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, B-2220, Bélgica.

#### **9 INFORMACIÓN LOCAL**

PEG INTRON (Interferón Alfa 2-b Pegilado) 50 mcg Polvo liofilizado para Solución Inyectable. P.B. 980/16.

PEG INTRON (Interferón Alfa 2-b Pegilado) 100 mcg Polvo liofilizado para Solución Inyectable. P.B. 979/16.



RIF. J-30623432-2