

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pegasys 180 microgramos solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Pegasys 180 microgramos solución inyectable

Cada vial de 1 ml de solución contiene 180 microgramos de peginterferón alfa-2a*.

Esta cantidad se refiere a la parte de interferón alfa-2a del peginterferón alfa-2a, sin considerar la pegilación.

* El principio activo, peginterferón alfa-2a, es un conjugado covalente de la proteína interferón alfa-2a obtenido mediante tecnología del ADN recombinante de *Escherichia Coli* con bis – [monometoxipolietilenglicol].

La potencia de este medicamento no debería compararse con la de otra proteína pegilada o no pegilada de la misma clase terapéutica. Para más información, ver sección 5.1.

Excipiente con efecto conocido:

Alcohol bencílico (10 mg/1 ml)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

La solución es transparente y de incolora a amarilla pálida.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hepatitis B crónica

Pacientes adultos

Pegasys está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica (HBC) con antígeno de superficie hepatitis B (AgHBe) positivo o AgHBe negativo en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada y evidencia de replicación viral, alanino aminotransferasa (ALT) aumentada e inflamación del hígado comprobada histológicamente y/o fibrosis (ver secciones 4.4 y 5.1).

Pacientes pediátricos a partir de 3 años de edad

Pegasys está indicado para el tratamiento de HBC no cirrótica con AgHBe positivo en niños y adolescentes a partir de 3 años de edad con evidencia de replicación viral y elevación persistente de ALT en suero. Para decidir si iniciar tratamiento en pacientes pediátricos ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1.

Hepatitis C crónica

Pacientes adultos

Pegasys está indicado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en pacientes con insuficiencia hepática compensada (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

Para la actividad específica según el genotipo del virus de la hepatitis C (VHC), ver secciones 4.2 y 5.1.

Pacientes pediátricos a partir de 5 años de edad

Pegasys está indicado, en combinación con ribavirina, para el tratamiento de niños a partir de 5 años de edad y adolescentes con HCC que no hayan sido tratados previamente y que sean positivos para el ARN-VHC sérico.

Al decidir iniciar el tratamiento en la infancia, es importante considerar la inhibición del crecimiento inducida por el tratamiento de combinación. La reversión de la inhibición del crecimiento no está clara. La decisión de tratar deberá tomarse caso a caso (ver sección 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

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

Deberá consultarse también la Ficha Técnica de los medicamentos que se usan en combinación con Pegasys.

La monoterapia en la hepatitis C sólo se debe considerar en caso de contraindicación de otros medicamentos.

Posología

Hepatitis B crónica – pacientes adultos

La dosis recomendada y la duración de Pegasys en HBC, tanto para AgHBe-positivo como para AgHBe-negativo, es de 180 microgramos una vez por semana durante 48 semanas. Para obtener información sobre valores predictivos de respuesta al tratamiento, ver sección 5.1.

Hepatitis C crónica

Tratamiento de pacientes adultos no tratados previamente

La dosis recomendada de Pegasys es de 180 microgramos una vez a la semana en combinación con ribavirina por vía oral o en monoterapia.

La dosis de ribavirina debe ser usada en combinación con Pegasys como se muestra en la Tabla 1. La dosis de ribavirina se debe administrar con alimentos.

Duración del tratamiento – doble terapia con Pegasys y ribavirina

La duración del tratamiento combinado con ribavirina en la HCC depende del genotipo viral. Los pacientes infectados con VHC genotipo 1, que tengan ARN-VHC detectable en la semana 4 independientemente de la carga viral antes del tratamiento, deben recibir 48 semanas de tratamiento. Se puede considerar un tratamiento de 24 semanas en pacientes infectados por

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

que sean ARN-VHC negativos en la semana 4 y que permanezcan ARN-VHC negativos en la semana 24 de tratamiento. No obstante, un total de 24 semanas de duración de tratamiento puede estar asociado a un mayor riesgo de recaída que con un tratamiento de 48 semanas de duración (ver sección 5.1). Para decidir la duración del tratamiento en estos pacientes, se debe tener en cuenta la tolerabilidad de la terapia combinada y factores pronósticos adicionales, como el grado de fibrosis. En pacientes con genotipo 1 y alta carga viral basal (HVL) (> 800.000 UI/ml) que sean ARN-VHC negativo en la semana 4 y que permanezcan ARN-VHC negativos en la semana 24, se debe considerar incluso con mayor precaución el acortar la duración del tratamiento, ya que los escasos datos disponibles sugieren que esto puede impactar negativamente de forma significativa en la respuesta viral sostenida.

Los pacientes infectados con genotipo del VHC 2 o 3 con ARN-VHC detectable en la semana 4 deben recibir tratamiento durante 24 semanas independientemente de la carga viral antes del tratamiento. Puede considerarse un tratamiento durante solamente 16 semanas en pacientes seleccionados infectados con el genotipo 2 o 3 con baja carga viral basal (≤ 800.000 UI/ml) que sean VHC negativos hacia la semana 4 de tratamiento y permanezcan VHC negativos hacia la semana 16. En general, un tratamiento de 16 semanas puede asociarse a una posibilidad más baja de respuesta y está asociado a un riesgo más elevado de recaída que un tratamiento de 24 semanas de duración (ver sección 5.1). En estos pacientes, debe tenerse en cuenta la tolerabilidad del tratamiento de combinación y la presencia de factores pronósticos o clínicos adicionales tales como el grado de fibrosis, cuando se consideren desviaciones en la duración del tratamiento de 24 semanas estándar. Debe considerarse con mayor precaución la reducción de la duración del tratamiento en pacientes infectados con el genotipo 2 o 3 con alta carga viral basal (> 800.000 UI/ml) que sean VHC negativos hacia la semana 4 de tratamiento, ya que esto podría repercutir de forma significativamente negativa en la respuesta viral sostenida (ver Tabla 1).

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

Tabla 1: Recomendaciones posológicas para el tratamiento combinado en pacientes adultos con hepatitis C crónica

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

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

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

LVL = ≤ 800.000 UI/ml, HVL = > 800.000 UI/ml

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

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

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

Pacientes adultos tratados previamente

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

Los pacientes que tienen virus detectable en la semana 12 deben interrumpir la terapia. La duración total recomendada de la terapia es de 48 semanas. Si se considera el tratamiento de pacientes infectados con el genotipo 1 del virus, no respondedores a tratamiento previo con peginterferón y ribavirina, la duración total recomendada de la terapia es de 72 semanas (ver sección 5.1).

Pacientes adultos coinfectados con VIH-VHC

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

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

Se debe consultar también la Ficha Técnica de los medicamentos que se usan en combinación con Pegasys.

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

La respuesta virológica temprana en la semana 12, definida por una disminución de la carga viral de 2 log o niveles indetectables de VHC-ARN ha mostrado ser predictiva de una respuesta sostenida (ver Tablas 2 y 13).

Tabla 2: Valor predictivo de la respuesta virológica al régimen de dosis recomendado en tratamiento combinado con Pegasys en la semana 12 en pacientes adultos con hepatitis C crónica

Genotipo	Negativo			Positivo		
	No respuesta en la semana 12	Respuesta no sostenida	Valor predictivo	Respuesta en la semana 12	Respuesta sostenida	Valor predictivo
Genotipo 1 (N = 569)	102	97	95 % (97/102)	467	271	58 % (271/467)
Genotipo 2 y 3 (N = 96)	3	3	100 % (3/3)	93	81	87 % (81/93)

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

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

Predicción de la respuesta y de la falta de respuesta en doble terapia con Pegasys y ribavirina - pacientes tratados previamente

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

Ajuste de dosis ante reacciones adversas en pacientes adultos

Aspectos generales

En pacientes adultos, si fuera necesario ajustar la dosis debido a la aparición de reacciones adversas moderadas o graves (clínicas y/o de laboratorio), se recomienda reducir la dosis inicial a 135 microgramos. En algunos casos, puede ser necesaria la reducción a 90 o 45 microgramos. Se puede considerar aumentar la dosis hasta la dosis inicial o cercana a ella una vez que disminuya la gravedad de la reacción adversa (ver secciones 4.4 y 4.8).

Hematológicas (ver también Tabla 3)

En adultos, se recomienda reducir la dosis si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es de entre 500 a < 750 células/mm³. En pacientes con RAN < 500 células/mm³ se debe suspender el tratamiento hasta que los valores de RAN vuelvan a ser > 1.000 células/mm³. En principio, se debe reiniciar el tratamiento con 90 microgramos de Pegasys y monitorizar el recuento de neutrófilos.

Se recomienda reducir la dosis a 90 microgramos si el recuento de plaquetas es de entre 25.000 a < 50.000 células/mm³. Se recomienda interrumpir la terapia si el recuento de plaquetas disminuye a niveles < 25.000 células/mm³.

Las recomendaciones especiales para el tratamiento de la anemia surgida en adultos durante el tratamiento son las siguientes: la dosis de ribavirina debe reducirse a 600 miligramos/día (200 miligramos por la mañana y 400 miligramos por la noche) en las siguientes situaciones: (1) pacientes sin cardiopatía grave que experimenten un descenso de la hemoglobina < 10 g/dl pero $\geq 8,5$ g/dl o (2) pacientes con enfermedad cardiovascular estable que experimenten un descenso de la hemoglobina de ≥ 2 g/dl durante al menos 4 semanas consecutivas, en cualquier momento del tratamiento. No se recomienda volver a administrar la dosis original. La administración de ribavirina se debe interrumpir en cualquiera de estos casos: (1) pacientes sin enfermedad cardiovascular grave que experimenten un descenso de la hemoglobina $< 8,5$ g/dl; (2) pacientes con enfermedad cardiovascular estable cuyos valores de hemoglobina se mantienen < 12 g/dl a pesar de administrar una dosis reducida durante 4 semanas. Si la anomalía revierte, se puede reanudar el tratamiento con ribavirina a dosis de 600 miligramos al día e incrementarla hasta 800 miligramos al día a juicio del médico. Se desaconseja volver a administrar la posología original.

Tabla 3: Ajuste de dosis en caso de reacción adversa en pacientes adultos (para más detalles, consulte el texto más arriba)

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

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

Función hepática

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

En los ensayos clínicos de HCC en pacientes adultos, se han observado aumentos aislados de ALT (≥ 10 x límite superior de la normalidad (LSN), o ≥ 2 x NB para pacientes con unos NB de ALT ≥ 10 x LSN) en 8 de 451 pacientes tratados con la terapia de combinación que se resolvieron sin modificación de la dosis. Si el aumento de ALT es progresivo o persistente, se debe reducir la dosis inicialmente a 135 microgramos. Se debe interrumpir la terapia cuando los aumentos de los niveles de ALT sean progresivos, a pesar de la reducción de dosis, o se acompañen de aumento de bilirrubina o evidencia de descompensación hepática (ver sección 4.4).

En pacientes con HBC, no son raras las subidas transitorias de niveles de ALT excediendo en ocasiones 10x LSN, y pueden reflejar aclaramiento inmunitario. Normalmente, no se debe iniciar el tratamiento si la ALT es > 10 x LSN. Se debería considerar la continuación del tratamiento con una monitorización más frecuente de la función hepática durante las subidas transitorias de ALT. Si se reduce la dosis o si se retira Pegasys, se puede continuar con la terapia una vez que el pico disminuya (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

El tratamiento de pacientes de edad avanzada con Pegasys no requiere modificar la posología recomendada de 180 microgramos una vez por semana (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes adultos con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda una disminución de la dosis de 135 mcg una vez a la semana en pacientes adultos con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ver sección 5.2). Con independencia de la dosis inicial o del grado de insuficiencia renal, estos pacientes deben ser monitorizados y deben llevarse a cabo reducciones adecuadas de la dosis de Pegasys si en el transcurso del tratamiento aparecen reacciones adversas.

Insuficiencia hepática

Se ha demostrado la eficacia y la inocuidad de Pegasys para los enfermos con cirrosis compensada (p.ej. Child-Pugh A). Sin embargo, no se ha evaluado Pegasys en pacientes con cirrosis descompensada (p.ej. Child-Pugh B o C o varices esofágicas hemorrágicas) (ver sección 4.3).

La clasificación de Child-Pugh divide a los pacientes en grupos A, B y C, o "Leve", "Moderado" y "Grave" correspondiendo a puntuaciones de 5-6, 7-9 y 10-15, respectivamente.

Evaluación modificada

Evaluación	Grado de anormalidad	Puntuación
Encefalopatía	Ninguno	1
	Grado 1-2	2
	Grado 3-4*	3
Ascitis	Ausencia	1
	Ligera	2
	Moderada	3
S-Bilirrubina (mg/dl)	<2	1
	2,0-3	2
	>3	3
(Unidad del SI = μmol/l)	<34	1
	34-51	2
	>51	3
S-Albúmina (g/dl)	>3,5	1
	3,5-2,8	2
	<2,8	3
INR	<1,7	1
	1,7-2,3	2
	>2,3	3

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

Población pediátrica

Pegasys está contraindicado en recién nacidos y niños de hasta 3 años debido a que contiene alcohol bencílico como excipiente (ver secciones 4.3 y 4.4).

Los pacientes que inicien tratamiento antes de cumplir 18 años deben continuar con la posología pediátrica hasta finalización de la terapia.

La posología de Pegasys en pacientes pediátricos está basada en el Área de Superficie Corporal (ASC). Para calcular el ASC, se recomienda utilizar la ecuación de Mosteller:

$$ASC (m^2) = \sqrt{\left(\frac{Altura (cm) \times Peso (kg)}{3600}\right)}$$

Se recomienda una duración de la terapia de 48 semanas en pacientes con HBC.

Antes de iniciar el tratamiento para la HBC, deben haberse registrado niveles persistentemente elevados de ALT sérica. La tasa de respuesta fue menor en pacientes sin un mínimo incremento en los niveles basales de ALT (ver sección 5.1).

La duración del tratamiento de Pegasys en combinación con ribavirina en pacientes pediátricos con HCC depende del genotipo viral. Los pacientes infectados con los genotipos virales 2 o 3 deben recibir 24 semanas de tratamiento, mientras que los pacientes infectados con cualquier otro genotipo deben recibir 48 semanas de tratamiento.

Los pacientes que presenten niveles detectables de ARN-VHC a pesar de haber recibido un tratamiento inicial de 24 semanas deben suspender el tratamiento, ya que es improbable que alcancen una respuesta virológica sostenida continuando con el tratamiento.

Para niños y adolescentes con HBC de 3 a 17 años de edad y con un ASC por encima de 0,54 m², y para niños y adolescentes con HCC de 5 a 17 años y con un ASC por encima de 0,71 m², las dosis recomendadas de Pegasys se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Recomendaciones posológicas de Pegasys en pacientes pediátricos con hepatitis B crónica y hepatitis C crónica

Intervalo (m ²) de Área de Superficie Corporal (ASC)		Dosis semanal (µg)
HCC	HBC	
0,71-0,74	0,54-0,74	65
0,75-1,08		90
1,09-1,51		135
>1,51		180

En pacientes pediátricos, en base a la toxicidad, se pueden realizar hasta 3 niveles de ajuste de dosis antes de considerar la interrupción o suspensión de la dosis (ver tabla 5).

Tabla 5: Recomendaciones para la modificación de la dosis de Pegasys en pacientes pediátricos con hepatitis C crónica o hepatitis B crónica

Dosis inicial (µg)	Reducción nivel 1 (µg)	Reducción nivel 2 (µg)	Reducción nivel 3 (µg)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Las recomendaciones de modificación de dosis de Pegasys en base a la toxicidad en pacientes pediátricos con HBC o HCC se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Recomendaciones para la modificación de la dosis de Pegasys en base a la toxicidad en pacientes pediátricos con hepatitis B crónica o hepatitis C crónica

Toxicidad	Modificación de la dosis de Pegasys
Neutropenia	De 500 a < 750 células/mm ³ : ajuste inmediato de nivel 1. De 250 a < 500 células/mm ³ : interrumpir la dosis hasta \geq 1.000 células/mm ³ , después reanudar con un ajuste de dosis de nivel 2 y monitorizar. < 250 células/mm ³ (o neutropenia febril): suspender el tratamiento.
Trombocitopenia	Plaquetas de 25.000 a < 50.000 células/mm ³ : ajuste de nivel 2. Plaquetas < 25.000 células/mm ³ : suspender tratamiento.
Alanina aminotransferasa aumentada (ALT)	Con aumentos persistentes o crecientes \geq 5 pero < 10x LSN, reducir la dosis con un ajuste de nivel 1 y hacer seguimiento semanal del nivel de ALT para asegurar que es estable o está decreciendo. Con valores persistentes de ALT \geq 10x LSN suspender el tratamiento.

Ajuste de dosis en pacientes pediátricos – doble terapia con Pegasys y ribavirina

Para niños y adolescentes de 5 a 17 años con HCC, la dosis recomendada de ribavirina se basa en el peso corporal del paciente, con una dosis objetivo de 15 mg/kg/día, dividida en dos tomas diarias. Para niños y adolescentes de 23 kg o más, el esquema posológico tomando comprimidos de 200 mg de

ribavirina se incluye en la Tabla 7. Los pacientes y cuidadores no deben intentar romper los comprimidos de 200 mg.

Tabla 7: Recomendaciones posológicas de ribavirina en pacientes pediátricos con hepatitis C crónica de 5 a 17 años de edad

Peso corporal en kg (lbs)	Dosis diaria de ribavirina (Aprox. 15 mg/kg/día)	Número de comprimidos de ribavirina
23 – 33 (51-73)	400 mg/día	1 x 200 mg comprimidos A.M. 1 x 200 mg comprimidos P.M.
34 – 46 (75-101)	600 mg/día	1 x 200 mg comprimidos A.M. 2 x 200 mg comprimidos P.M.
47 – 59 (103-131)	800 mg/día	2 x 200 mg comprimidos A.M. 2 x 200 mg comprimidos P.M.
60 – 74 (132-163)	1.000 mg/día	2 x 200 mg comprimidos A.M. 3 x 200 mg comprimidos P.M.
≥ 75 (> 165)	1.200 mg/día	3 x 200 mg comprimidos A.M. 3 x 200 mg comprimidos P.M.

Es importante tener en cuenta que la ribavirina nunca debe administrarse en monoterapia. A menos que se indique lo contrario, el manejo de todas las demás toxicidades debe seguir las recomendaciones de los adultos.

En pacientes pediátricos, la toxicidad asociada al tratamiento con ribavirina, como la anemia surgida durante el tratamiento, se manejará mediante la reducción de la dosis completa. En la Tabla 8 se incluyen los niveles de reducción de dosis.

Tabla 8: Recomendaciones para la modificación de la dosis de ribavirina en pacientes pediátricos con hepatitis C crónica

Dosis completa (Aprox. 15 mg/kg/día)	Modificación de la dosis en un paso (Aprox. 7,5 mg/kg/día)	Número de comprimidos de ribavirina
400 mg/día	200 mg/día	1 x 200 mg comprimidos A.M.
600 mg/día	400 mg/día	1 x 200 mg comprimidos A.M. 1 x 200 mg comprimidos P.M.
800 mg/día	400 mg/día	1 x 200 mg comprimidos A.M. 1 x 200 mg comprimidos P.M.
1.000 mg/día	600 mg/día	1 x 200 mg comprimidos A.M. 2 x 200 mg comprimidos P.M.
1.200 mg/día	600 mg/día	1 x 200 mg comprimidos A.M. 2 x 200 mg comprimidos P.M.

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

Forma de administración

Pegasys se administra de forma subcutánea en el abdomen o en el muslo. La exposición a Pegasys se redujo en los estudios donde éste se administró en el brazo (ver sección 5.2).

Utilice una aguja y una jeringa estéril para preparar Pegasys

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

Se recomienda una formación adecuada para quienes administren este medicamento y no sean profesionales sanitarios. Las “Instrucciones de uso”, proporcionadas en el embalaje, deben seguirse cuidadosamente por el paciente.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a los interferones alfa o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Hepatitis autoinmune
- Disfunción hepática grave o cirrosis hepática descompensada
- Historia de enfermedad cardíaca previa grave, incluida la cardiopatía inestable o no controlada durante los seis meses previos (ver sección 4.4)
- Pacientes VIH-VHC con cirrosis y un índice Child-Pugh ≥ 6 , excepto si sólo se debe a hiperbilirrubinemia indirecta causada por medicamentos como atazanavir e indinavir
- Combinación con telbivudina (ver sección 4.5)
- Recién nacidos y niños de hasta 3 años a causa del alcohol bencílico contenido como excipiente (ver sección 4.4 para alcohol bencílico)
- En pacientes pediátricos, la presencia o antecedentes de enfermedad psiquiátrica grave, especialmente depresión grave, ideación suicida o intento de suicidio.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Pacientes con existencia o con historial de acontecimientos psiquiátricos graves: Si se considera necesario el tratamiento con Pegasys en pacientes con existencia o con historial de acontecimientos psiquiátricos graves, éste solamente se debe iniciar tras haber garantizado un diagnóstico individualizado apropiado y un tratamiento terapéutico de los acontecimientos psiquiátricos. El uso de Pegasys está contraindicado en niños y adolescentes con presencia o antecedentes de enfermedades psiquiátricas graves (ver sección 4.3).

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

Crecimiento y desarrollo (niños y adolescentes):

Durante la terapia con Pegasys +/- ribavirina, con una duración de hasta 48 semanas en pacientes de 3 a 17 años, fue frecuente la pérdida de peso y la inhibición del crecimiento (ver secciones 4.8 y 5.1).

Se debe valorar cuidadosamente caso por caso, el beneficio esperado del tratamiento frente a los resultados de seguridad observados en niños y adolescentes en los ensayos clínicos (ver secciones 4.8 y 5.1). Es importante considerar que el tratamiento con Pegasys +/- ribavirina, indujo inhibición del crecimiento durante el tratamiento, cuya reversión no está clara.

El riesgo de inhibición del crecimiento se debe valorar frente a las características de la enfermedad del niño, tales como aparición de progresión de la enfermedad (principalmente fibrosis), comorbilidades que pueden influir negativamente sobre la progresión de la enfermedad (tales como coinfección por VIH), así como factores pronósticos de respuesta (para infección VHB, principalmente el genotipo del VHB y los niveles de ALT; para infección VHC, principalmente el genotipo del VHC y los niveles de VHC-ARN) (ver sección 5.1).

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

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe consignarse claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Pruebas de laboratorio antes y durante el tratamiento

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

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

- Recuento de plaquetas ≥ 90.000 células/mm³
- RAN ≥ 1.500 células/mm³
- Función tiroidea adecuadamente controlada (TSH y T4)

Las pruebas hematológicas se deben repetir a las 2 y a las 4 semanas y las bioquímicas a las 4 semanas. Durante la terapia se deben realizar pruebas adicionales periódicamente (incluyendo la monitorización de la glucosa).

En los ensayos clínicos, el tratamiento con Pegasys se ha asociado con una disminución del recuento total de leucocitos (WBC) y RAN, que generalmente comienza dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento (ver sección 4.8). Disminuciones posteriores a la octava semana de tratamiento fueron poco frecuentes. La disminución del RAN fue reversible al reducir la dosis o al interrumpir la terapia (ver sección 4.2), en la mayoría de los pacientes se alcanzaron valores normales en la semana octava y todos los pacientes recuperaron los niveles basales después de la semana 16 aproximadamente.

El tratamiento con Pegasys se ha asociado con una disminución del recuento de plaquetas, el cual retornó a los niveles previos al tratamiento durante el periodo de observación postratamiento (ver sección 4.8). En algunos casos es necesario modificar la dosis (ver sección 4.2).

En el 15 % de los pacientes con HCC en ensayos clínicos en tratamiento combinado de Pegasys con ribavirina se ha observado la aparición de anemia (hemoglobina < 10 g/dl). La frecuencia depende de la duración del tratamiento y dosis de ribavirina (ver sección 4.8). El riesgo de desarrollar anemia es más alto en la población femenina.

Se recomienda prudencia cuando se administre Pegasys junto con otros fármacos con efecto potencialmente mielosupresor.

Se ha notificado en la literatura que tras la administración de peginterferón y ribavirina en combinación con azatioprina puede producirse pancitopenia y supresión de la médula ósea entre la 3ª y la 7ª semana. Esta mielotoxicidad fue reversible en un plazo de 4 a 6 semanas tras la retirada del tratamiento antiviral del VHC junto con la azatioprina y no volvió a aparecer tras la reinstauración de cada tratamiento por separado (ver sección 4.5).

El uso de Pegasys y ribavirina en tratamiento combinado en pacientes con HCC en los que fracasó el tratamiento previo no se ha estudiado suficientemente en pacientes que interrumpieron el tratamiento anterior debido a reacciones adversas hematológicas. Los profesionales sanitarios que consideren el tratamiento de estos pacientes deberán sopesar detenidamente los riesgos respecto a los beneficios del retratamiento.

Sistema endocrino

Con el empleo de interferones alfa, incluido Pegasys, se han notificado anomalías de la función tiroidea o empeoramiento de enfermedades tiroideas preexistentes. Antes de comenzar la terapia con Pegasys, deberán medirse los niveles de TSH y T4. El tratamiento con Pegasys podrá iniciarse o continuarse si los niveles de TSH se pueden mantener en los rangos normales mediante medios farmacéuticos. Los niveles de TSH deberán determinarse durante el curso del tratamiento si el paciente desarrolla síntomas clínicos consistentes con una posible disfunción tiroidea (ver sección 4.8). Se ha observado hipoglucemia, hiperglucemia y diabetes mellitus con Pegasys (ver sección 4.8). Los pacientes con estas alteraciones que no puedan ser controlados de manera efectiva con la medicación, no deben comenzar el tratamiento con Pegasys en monoterapia o con Pegasys en combinación con ribavirina. Los pacientes que desarrollen estas alteraciones durante el tratamiento y que no puedan ser controlados con la medicación deben interrumpir el tratamiento con Pegasys o con Pegasys en combinación con ribavirina.

Sistema cardiovascular

El tratamiento con interferones alfa, Pegasys incluido, se ha asociado con la aparición de hipertensión, arritmias supraventriculares, insuficiencia cardíaca congestiva, dolor torácico e infarto de miocardio. Se recomienda efectuar un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento con Pegasys si el paciente sufre alteraciones cardíacas preexistentes. Si se observa un deterioro de la función cardiovascular se suspenderá el tratamiento de forma pasajera o definitiva. En pacientes con enfermedad cardiovascular, la anemia puede requerir reducción de la dosis o suspensión de la ribavirina (ver sección 4.2).

Función hepática

Se debe considerar la interrupción de Pegasys en aquellos pacientes con signos de descompensación hepática durante el tratamiento. Se ha observado aumento de los niveles de ALT por encima del nivel basal en pacientes tratados con Pegasys, incluyendo pacientes con respuesta virológica. Se debe interrumpir la terapia cuando el aumento de los niveles de ALT sea progresivo y clínicamente significativo, a pesar de la reducción de dosis, o se acompañe de aumento de la bilirrubina directa (ver secciones 4.2 y 4.8).

En la HBC, a diferencia de la HCC, no son poco frecuentes las exacerbaciones de la enfermedad durante el tratamiento y se caracterizan por incrementos transitorios y potencialmente significativos de ALT sérica. En ensayos clínicos con Pegasys en VHB, las elevaciones pronunciadas de transaminasas se acompañaron de leves cambios en otros parámetros de la función hepática y sin evidencia de descompensación hepática. Aproximadamente en la mitad de los casos de elevación que excedieron 10x LSN, la dosis de Pegasys se redujo o el tratamiento fue retirado hasta que las elevaciones de transaminasas disminuyeron, mientras que en el resto de casos no se modificó el tratamiento. Se recomendó una monitorización más frecuente de la función hepática en todos los casos.

Hipersensibilidad

Se han observado en casos raros reacciones de hipersensibilidad aguda grave (p.ej., urticaria, angioedema, broncoespasmo, anafilaxia) durante el tratamiento con interferón alfa. En este caso, se debe interrumpir el tratamiento e instituir inmediatamente la terapia médica apropiada para estos casos. El exantema pasajero no obliga a suspender el tratamiento.

Enfermedad autoinmune

Durante el tratamiento con interferón alfa se ha notificado el desarrollo de auto-anticuerpos y trastornos autoinmunes. Los pacientes predispuestos al desarrollo de trastornos autoinmunes pueden presentar un mayor riesgo. Los pacientes con signos o síntomas compatibles con trastornos autoinmunes deben ser cuidadosamente evaluados, así como el beneficio-riesgo del tratamiento continuado con interferón (ver también *Sistema endocrino* en las secciones 4.4 y 4.8).

Se han notificado casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) en pacientes con HCC tratados con interferón. Este síndrome es un trastorno inflamatorio granulomatoso que afecta a los ojos, sistema auditivo, meninges y piel. En caso de sospecha de síndrome VKH se debe retirar el tratamiento antiviral y se debe valorar el tratamiento con corticosteroides (ver sección 4.8).

Fiebre/infecciones

Dado que la fiebre puede asociarse con el síndrome pseudo-gripal notificado habitualmente durante el tratamiento con interferón, se deben excluir otras causas de fiebre persistente, en particular infecciones de tipo grave (bacterianas, víricas, fúngicas) especialmente en pacientes con neutropenia. Se han notificado infecciones graves (bacterianas, víricas, fúngicas) y sepsis durante el tratamiento con interferones alfa incluyendo Pegasys. Se debe iniciar inmediatamente un tratamiento anti-infeccioso adecuado y se debe considerar la interrupción del tratamiento.

Cambios oculares

Se han notificado con Pegasys en raras ocasiones, retinopatías, incluyendo hemorragias retinianas, manchas algodinosas, edema de papila, neuropatía óptica y obstrucción de las venas o de las arterias retinianas que pueden dar lugar a pérdida de visión. A todos los pacientes se les deberá realizar un examen oftalmológico basal. Cualquier paciente que manifieste un descenso o pérdida de la visión debe someterse a examen oftalmológico rápido y completo. Los pacientes adultos y pediátricos con trastornos oftalmológicos preexistentes (ej., retinopatía diabética o hipertensiva) deberán tener exámenes oftalmológicos periódicos durante el tratamiento con Pegasys. El tratamiento con Pegasys se debe interrumpir si el enfermo presenta nuevas lesiones oculares o experimenta un deterioro de las mismas.

Trastornos pulmonares

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

Trastornos de la piel

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

Trasplante

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

Coinfección VIH-VHC

Por favor consulte la Ficha Técnica de aquellos medicamentos antirretrovirales que se tomen de forma concomitante con el tratamiento para VHC con el fin de conocer y manejar las toxicidades específicas de cada producto y el potencial de toxicidades solapadas con Pegasys, con o sin ribavirina. En el estudio NR15961, en pacientes tratados simultáneamente con estavudina e interferón con o sin ribavirina, la incidencia de pancreatitis y/o acidosis láctica fue del 3 % (12/398).

Los pacientes coinfectados con VIH y que están en tratamiento con Terapia Anti-Retroviral de Gran Actividad (TARGA) pueden presentar un riesgo aumentado de desarrollar acidosis láctica. Por ello se deberá tener precaución cuando se añada Pegasys y ribavirina al tratamiento con TARGA (ver Ficha Técnica de ribavirina).

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

No se recomienda el uso concomitante de la ribavirina con la zidovudina debido al aumento del riesgo de anemia (ver sección 4.5).

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

En pacientes coinfectados VIH-VHC, se dispone de datos limitados de eficacia y seguridad en pacientes con recuento de CD4 menor de 200 células/ μ l. Por tanto, se debe garantizar la precaución en el tratamiento de aquellos pacientes con un recuento de CD4 bajo.

Trastornos dentales y periodontales

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

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

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

Excipientes

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

Pegasys contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

La administración de Pegasys 180 microgramos una vez por semana durante 4 semanas en varones sanos no tuvo ningún efecto sobre los perfiles farmacocinéticos de mefenitoína, dapsona, debrisoquina y tolbutamida, lo que indica que Pegasys carece de efecto *in vivo* sobre la actividad metabólica de las isoenzimas 3A4, 2C9, 2C19 y 2D6 del citocromo P450.

En el mismo estudio, se observó un aumento del 25 % en el AUC de teofilina (marcador de la actividad del citocromo P450 1A2) lo cual demuestra que Pegasys es un inhibidor de la actividad del citocromo P450 1A2. Las concentraciones séricas de teofilina deben monitorizarse y es necesario realizar ajustes apropiados de la dosis de teofilina en aquellos pacientes que tomen teofilina y Pegasys concomitantemente. La interacción máxima entre Pegasys y teofilina se produce, probablemente, tras más de 4 semanas de tratamiento con Pegasys.

Pacientes mono infectados con VHC y pacientes mono infectados con VHB

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

La ribavirina, a través de un efecto inhibitorio sobre la inosina monofosfato deshidrogenasa, puede interferir con el metabolismo de la azatioprina, produciendo posiblemente una acumulación de 6-metilinosina monofosfato (6-MTIMP), la cual se ha asociado con la mielotoxicidad de pacientes tratados con azatioprina. Se debe evitar el uso de peginterferón alfa-2a y ribavirina concomitantemente con azatioprina. En casos individuales en los que el beneficio de la administración concomitante de ribavirina con azatioprina supere el riesgo potencial, se recomienda realizar una estrecha monitorización hematológica durante el uso concomitante de azatioprina para identificar la aparición de signos de mielotoxicidad, interrumpiéndose el tratamiento con estos medicamentos en ese mismo momento (ver sección 4.4).

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

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

combinación de telbivudina con interferón alfa (pegilado o estándar). Por lo tanto, la combinación de Pegasys con telbivudina está contraindicada (ver sección 4.3).

Pacientes coinfectados VIH-VHC

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

No se recomienda la administración conjunta de ribavirina y didanosina. La exposición a la didanosina o sus metabolitos activos (dideoxiadenosina 5'-trifosfato) se ve incrementada *in vitro* cuando la didanosina se administra conjuntamente con ribavirina. Con el uso de ribavirina, se han notificado casos graves de insuficiencia hepática fulminante así como de neuropatía periférica, pancreatitis, e hiperlactatemia sintomática/acidosis láctica.

Se han notificado casos de exacerbación de la anemia debido a ribavirina cuando zidovudina forma parte del tratamiento del VIH, aunque aún no se ha determinado el mecanismo exacto. No se recomienda el uso concomitante de la ribavirina con la zidovudina debido al aumento del riesgo de anemia (ver sección 4.4). Se debe considerar la sustitución de la zidovudina en el tratamiento antirretroviral combinado, si éste ha sido previamente establecido. Esto es especialmente importante en pacientes con historial conocido de anemia inducida por zidovudina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay o hay una cantidad limitada de datos sobre el uso de peginterferón alfa-2a en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales tratados con interferón alfa-2a han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3) y se desconoce el posible riesgo para los seres humanos. Pegasys sólo se debe utilizar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.

Lactancia

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

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de peginterferón alfa-2a en la fertilidad en las mujeres. En monas se ha observado una prolongación del ciclo menstrual con peginterferón alfa 2a (ver sección 5.3).

Uso con ribavirina

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Pegasys sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se debe advertir a los pacientes que presenten mareos, confusión, somnolencia o fatiga que deben evitar conducir o manejar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Hepatitis B crónica en pacientes adultos

En ensayos clínicos de 48 semanas de tratamiento y 24 semanas de seguimiento, el perfil de seguridad para Pegasys en HBC fue similar al observado en HCC. Con excepción de la pirexia, la frecuencia de la mayoría de las reacciones adversas notificadas fue notablemente inferior en pacientes con HBC tratados con Pegasys en monoterapia en comparación con pacientes con HCC tratados también con Pegasys en monoterapia (ver Tabla 9). El 88 % de los pacientes tratados con Pegasys experimentaron reacciones adversas en comparación con el 53 % de los pacientes en el grupo comparador de lamivudina, mientras que el 6 % de los pacientes tratados con Pegasys y el 4 % de los pacientes tratados con lamivudina experimentaron efectos adversos graves durante los ensayos. El 5 % de los pacientes abandonaron el tratamiento con Pegasys debido a reacciones adversas o anomalías de laboratorio, mientras que menos del 1 % abandonó el tratamiento con lamivudina por esta misma razón. El porcentaje de pacientes con cirrosis que abandonó el tratamiento fue similar al de la población total en cada grupo de tratamiento.

Hepatitis C crónica en pacientes adultos

La frecuencia y gravedad de las reacciones adversas comunicadas más frecuentemente con Pegasys es similar a las comunicadas con interferón alfa-2a (ver Tabla 9). Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente con Pegasys 180 microgramos fueron en su mayoría de gravedad leve a moderada y fueron tratadas sin necesidad de modificación de dosis o interrupción del tratamiento.

Hepatitis C crónica en pacientes no respondedores a un tratamiento previo

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

En otro ensayo clínico, los pacientes no respondedores con fibrosis avanzada o cirrosis (valor Ishak de 3 a 6) y recuentos basales de plaquetas tan bajos como 50.000 células/mm³ fueron tratados durante 48 semanas. Las anomalías de laboratorio hematológicas observadas durante las primeras 20 semanas del ensayo incluyeron anemia (26 % de los pacientes tenían un nivel de hemoglobina < 10 g/dl), neutropenia (30 % tenían un RAN < 750 células/mm³) y trombocitopenia (13 % tenían un recuento de plaquetas < 50.000 células/mm³) (ver sección 4.4).

Hepatitis C crónica y co-infección por VIH

En pacientes coinfectados VIH-VHC, los perfiles de reacciones adversas clínicas comunicadas con Pegasys, solo o en combinación con ribavirina fueron similares a aquellos observados en pacientes mono infectados con VHC. Se han comunicado reacciones adversas en $\geq 1\%$ a $\leq 2\%$ de los pacientes VIH-VHC tratados con Pegasys en combinación con ribavirina: hiperlactacidemia/acidosis láctica, gripe, neumonía, inestabilidad afectiva, apatía, tinnitus, dolor faringolaríngeo, queilitis, lipodistrofia adquirida y cromaturia. El tratamiento con Pegasys se asoció a descensos en el recuento absoluto de células CD4+ durante las primeras 4 semanas sin una reducción en el porcentaje de células CD4+. El descenso en el recuento de células CD4+ fue reversible cuando se disminuyó la dosis o cesó el tratamiento. El uso de Pegasys no tuvo un impacto negativo apreciable sobre el control de la viremia de VIH durante el tratamiento o el seguimiento. Se dispone de pocos datos sobre seguridad en pacientes coinfectados con recuento de células CD4+ < 200/microlitro.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 9 resume los efectos adversos comunicados con Pegasys en monoterapia en pacientes adultos con HBC o HCC y con Pegasys en combinación con ribavirina en pacientes con HCC. Los efectos adversos notificados en ensayos clínicos se agrupan de acuerdo a su frecuencia de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raros ($< 1/10.000$). Para notificaciones espontáneas de efectos adversos durante la experiencia poscomercialización la frecuencia se desconoce (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 9: Efectos adversos notificados con Pegasys en monoterapia para HBC o HCC o en combinación con ribavirina para pacientes con HCC en ensayos clínicos y poscomercialización

Sistema corporal	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Bronquitis, infección de las vías respiratorias altas, candidiasis oral, herpes simple, infecciones fúngicas, víricas y bacterianas	Neumonía, infecciones de la piel	Endocarditis, otitis externa		Sepsis
Neoplasias benignas y malignas			Tumor hepático			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia, anemia, linfadenopatía		Pancitopenia	Anemia aplásica	Aplasia eritrocitaria pura
Trastornos del sistema inmunológico			Sarcoidosis, tiroiditis	Anafilaxia, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide	Púrpura trombocitopénica idiopática o trombótica	Rechazo de injerto hepático y renal, enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo, hipertiroidismo	Diabetes	Cetoacidosis diabética		

Sistema corporal	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia		Deshidratación			
Trastornos psiquiátricos	Depresión*, ansiedad, insomnio*	Agresividad, alteraciones del estado de ánimo, trastornos emocionales, nerviosismo, disminución de la libido	Ideación suicida, alucinaciones	Suicidio, trastornos psicóticos		Manía, trastornos bipolares, ideación homicida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos*, dificultad para concentrarse	Síncope, migraña, alteración de la memoria, debilidad, hipoestesia, hiperestesia, parestesia, temblores, alteraciones del gusto, pesadillas, somnolencia	Neuropatía periférica	Coma, convulsiones, parálisis facial		Isquemia cerebral
Trastornos oculares		Visión borrosa, dolor ocular, oftalmítis, xeroftalmia	Hemorragia retiniana	Neuropatía óptica, edema de papila, alteración vascular de la retina, retinopatía, úlcera corneal	Pérdida de visión	Desprendimiento de retina seroso, neurítis óptica
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo, otalgia	Pérdida de audición			
Trastornos cardíacos		Taquicardia, edema periférico, palpitaciones		Infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía, angina, arritmia, fibrilación auricular pericarditis, taquicardia supraventricular		
Trastornos vasculares		Sofocos	Hipertensión	Hemorragia cerebral, vasculitis		Isquemia periférica

Sistema corporal	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, tos	Disnea de esfuerzo, epistaxis nasofaringitis, congestión sinusal, congestión nasal rinitis, dolor de garganta	Respiración estenótica	Neumonitis intersticial incluyendo desenlace mortal, embolia pulmonar		Hipertensión arterial pulmonar [§]
Trastornos gastrointestinales	Diarrea*, náuseas*, dolor abdominal*	Vómitos, dispepsia, disfagia, ulceración bucal, hemorragia gingival, glositis, estomatitis, flatulencia, sequedad de boca	Hemorragia digestiva	Úlcera péptica, pancreatitis		Colitis isquémica, pigmentación de la lengua
Trastornos hepatobiliares			Disfunción hepática	Insuficiencia hepática, colangitis, esteatosis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, dermatitis, prurito, sequedad de piel	Psoriasis, urticaria, eczema, rash, aumento de la sudoración, lesiones cutáneas, reacciones de fotosensibilidad, sudores nocturnos			Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, angioedema, eritema multiforme	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia, artralgia	Dolor de espalda, artritis, debilidad muscular, dolores óseos, dolor de cuello, dolor musculoesquelético, calambres musculares		Miositis		Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios				Insuficiencia renal		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Impotencia				

Sistema corporal	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Pirexia, escalofríos*, dolor*, astenia, fatiga, reacción en el lugar de la inyección*, irritabilidad*	Dolor torácico, enfermedad pseudogripal, malestar general, letargia, sofocos, sed				
Exploraciones complementarias		Pérdida de peso				
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				Sobredosis		

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

§ Ficha técnica de los productos que contienen interferón, ver debajo de Hipertensión arterial pulmonar.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipertensión arterial pulmonar

Se han notificado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con medicamentos que contienen interferón alfa, especialmente en pacientes con factores de riesgo para HAP (como hipertensión portal, infección por el VIH o cirrosis). Los episodios se notificaron en distintos momentos, incluso varios meses después de comenzar el tratamiento con interferón alfa.

Valores de laboratorio

El tratamiento con Pegasys se asoció con valores de laboratorio anormales: incremento de ALT, incremento de la bilirrubina, alteraciones de electrolitos (hipopotasemia, hipocalcemia, hipofosfatemia), hiperglucemia, hipoglucemia y elevación de triglicéridos (ver sección 4.4). Tanto con Pegasys en monoterapia, como en tratamiento combinado con ribavirina, un 2 % de los pacientes experimentaron incremento de los niveles de ALT que condujeron a una modificación de la dosis o interrupción del tratamiento.

El tratamiento con Pegasys se asoció con una disminución de los valores hematológicos (leucopenia, neutropenia, linfocitopenia, trombocitopenia y de la hemoglobina), que generalmente mejoraron al modificar la dosis, y volvieron a los valores previos al tratamiento entre 4-8 semanas tras cesar la terapia (ver secciones 4.2 y 4.4).

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

Anticuerpos anti-interferón

El 1-5 % de los pacientes tratados con Pegasys presentaron anticuerpos neutralizantes antiinterferón. Como con otros interferones, se vio una mayor incidencia de anticuerpos neutralizantes en HBC. Sin embargo, en ninguna de las enfermedades se correlacionó con una falta de respuesta terapéutica.

Función tiroidea

El tratamiento con Pegasys se ha asociado con anomalías clínicamente significativas en los valores de laboratorio de la función tiroidea que requirieron intervención clínica (ver sección 4.4). La frecuencia observada (4,9 %) entre los pacientes que recibieron Pegasys/ribavirina (NV15801) se asemeja a la descrita con otros interferones.

Valores de laboratorio en pacientes coinfectados con VIH-VHC

Aunque se dieron con más frecuencia toxicidades hematológicas por neutropenia, trombocitopenia y anemia en pacientes con VIH-VHC, la mayoría se pudieron controlar mediante la modificación de la dosis, el uso de factores de crecimiento y de forma poco frecuente la interrupción prematura del tratamiento. Se observó un descenso en los niveles de ANC por debajo de 500 células/mm³ en el 13 % y 11 % de los pacientes que recibieron Pegasys en monoterapia y en combinación, respectivamente. También se observó una disminución de las plaquetas por debajo de 50.000 células/mm³ en el 10 % y 8 % de los pacientes que recibieron Pegasys en monoterapia y en combinación, respectivamente. Se comunicaron casos de anemia (hemoglobina < 10 g/dl) en el 7 % y 14 % de los pacientes tratados con Pegasys en monoterapia o en combinación, respectivamente.

Población pediátrica

Hepatitis B crónica

En un ensayo clínico (YV25718) con 111 pacientes pediátricos (de 3 a 17 años de edad) tratados con Pegasys durante 48 semanas, el perfil de seguridad fue consistente con el observado en adultos con HBC y en pacientes pediátricos con HCC.

Los cambios medios desde el inicio en altura y peso para las puntuaciones Z de la edad en la semana 48 del tratamiento en el estudio YV25718 fueron de -0,07 y -0,21 (n=108 y n=106 respectivamente) para los pacientes tratados con Pegasys en comparación con -0,01 y -0,08 (n=47 cada uno) en pacientes no tratados. En la semana 48 del tratamiento con Pegasys, se observó una disminución del percentil de altura o peso de más de 15 percentiles en las curvas de crecimiento normales observado en el 6 % de los pacientes para la altura y el 13 % de los pacientes para el peso, mientras que en el grupo no tratado fue del 2 % de los pacientes para la altura y del 9 % para el peso. Se observó la recuperación del crecimiento después del tratamiento en la mayoría de los pacientes en los estudios de seguimiento a corto plazo (81 % hasta 2 años) y a largo plazo (82 % hasta 5 años).

Hepatitis C crónica

En un ensayo clínico con 114 pacientes pediátricos (de 5 a 17 años de edad) tratados con Pegasys solo o en combinación con ribavirina (ver sección 5.1), fue necesario el ajuste de dosis en aproximadamente un tercio de los pacientes, siendo lo más frecuente por neutropenia y anemia. En general, el perfil de seguridad observado en pacientes pediátricos fue similar al observado en adultos. En el estudio pediátrico, las reacciones adversas más frecuentes en pacientes tratados hasta 48 semanas con la terapia combinada de Pegasys y ribavirina fueron enfermedad de tipo gripal (91 %), cefalea (64 %), trastorno gastrointestinal (56 %) y reacción en el lugar de inyección (45 %). En la Tabla 10 se incluye un listado completo de las reacciones adversas notificadas en este grupo de tratamiento (n = 55). En siete pacientes que recibieron tratamiento combinado de Pegasys y ribavirina durante 48 semanas se suspendió la terapia por motivos de seguridad (depresión, evaluación psiquiátrica anormal, ceguera transitoria, exudados retinianos, hiperglucemia, diabetes mellitus tipo 1 y anemia). La mayoría de las reacciones adversas notificadas en el estudio fueron de gravedad leve a moderada. En el grupo de la terapia combinada de Pegasys más ribavirina se notificaron reacciones adversas graves en 2 pacientes (hiperglucemia y colecistectomía).

Se observó inhibición del crecimiento en pacientes pediátricos (ver sección 4.4). Los pacientes pediátricos tratados con la terapia de combinación de Pegasys más ribavirina mostraron un retraso en el aumento de peso y de altura tras 48 semanas de tratamiento en comparación con el inicio. Los percentiles de “peso por edad” y de “altura por edad” de los pacientes de la población normal disminuyeron durante el tratamiento. Al final de los 2 años de seguimiento tras el tratamiento, la mayoría de los pacientes volvieron a mostrar percentiles basales normales en la curva de crecimiento para peso y altura (el percentil de peso medio fue del 64 % al inicio y del 60 % a los 2 años postratamiento; el percentil de altura medio fue del 54 % al inicio y del 56 % a los 2 años postratamiento). Al final del tratamiento, el 43 % de los pacientes tuvieron una disminución del percentil peso de 15 percentiles o más, y el 25 % (13 de 53) tuvieron una disminución del percentil altura de 15 percentiles o más en las curvas de crecimiento normales. A los 2 años postratamiento, el 16 % (6 de 38) de los pacientes continuaba 15 percentiles o más por debajo de su curva de peso basal y el 11 % (4 de 38) continuaba 15 percentiles o más por debajo de su curva de altura basal.

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

Tabla 10: Reacciones adversas notificadas en pacientes pediátricos infectados con VHC y asignados a Pegasys más ribavirina en el estudio NV17424

Sistema corporal	Muy frecuentes	Frecuentes
Infecciones e infestaciones		Mononucleosis infecciosa, faringitis estreptocócica, influenza, gastroenteritis viral, candidiasis, gastroenteritis, absceso dental, orzuelo, infección del tracto urinario, nasofaringitis,
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Hiper glucemia, diabetes mellitus tipo 1
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Depresión, ansiedad, alucinación, comportamiento anormal, agresión, reacción de ira, déficit de atención/ trastorno de hiperactividad
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo, alteración de la atención, migraña
Trastornos oculares		Ceguera transitoria, exudados retinianos, alteración visual, irritación ocular, dolor ocular, prurito en el ojo
Trastornos del oído y del laberinto		Dolor de oídos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Trastorno gastrointestinal	Dolor en la zona superior del abdomen, estomatitis, náuseas, estomatitis aftosa, alteración oral
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, prurito, alopecia	Hinchazón de cara, erupción medicamentosa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético	Dolor de espalda, dolor en una extremidad
Trastornos renales y urinarios		Disuria, incontinencia, trastorno del tracto urinario
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Secreción vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Enfermedad de tipo gripal, reacción en la zona de inyección, irritabilidad, fatiga	Pirexia, hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo, dolor
Exploraciones complementarias		Evaluación psiquiátrica anormal
Procedimientos médicos y quirúrgicos		Extracción dental, colecistectomía
Circunstancias sociales		Problema de enseñanza

Valores de laboratorio

Puede ser necesario reducir la dosis o suspender de forma permanente el tratamiento en el caso de disminuciones de hemoglobina, neutrófilos, plaquetas o aumento de ALT (ver sección 4.2). La mayoría de las alteraciones de laboratorio observadas durante el ensayo clínico volvieron a los niveles basales poco después de la suspensión del tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se han notificado casos de sobredosis que consistieron en la administración de dos inyecciones en días consecutivos (en vez de dosis semanales) hasta inyecciones diarias durante 1 semana (es decir, 1.260 microgramos/semana). Ninguno de estos pacientes experimentó reacciones inusuales, graves o que limitaran el tratamiento. Se han administrado dosis semanales de hasta 540 y 630 microgramos en ensayos clínicos en las indicaciones de carcinoma de células renales y leucemia mieloide crónica, respectivamente. La toxicidad limitante de dosis consistió en fatiga, elevación de enzimas hepáticas, neutropenia y trombocitopenia, de forma consecuente con la terapia con interferón.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunoestimulantes, interferón, código ATC: L03AB11

Mecanismo de acción

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

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

Efectos farmacodinámicos

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

Eficacia clínica y seguridad

Hepatitis B crónica

Predicción de la respuesta

Un metaanálisis a nivel de pacientes en 9 estudios clínicos de Pegasys (n = 1.423) en pacientes con HBC con AgHBe positivo y AgHBe negativo, demostró que los niveles de AgHBs y de ADN del VHB en la semana 12 del tratamiento son predictivos en ciertos genotipos del resultado final del tratamiento en la semana 24 tras el tratamiento. Las características operativas de estos biomarcadores se presentan en la Tabla 11. No puede ser identificado un único biomarcador con un límite para optimizar todas las características operativas (valor predictivo negativo (VPN), sensibilidad, especificidad) y características prácticas (sencillez, comodidad). La consideración para la interrupción temprana del tratamiento se debe evaluar en el contexto de una situación clínica particular.

Para los pacientes AgHBe positivos con infección por el genotipo B y C del VHB, el AgHBs > 20.000 UI/ml o el ADN del VHB > 8 log₁₀ UI/ml en la semana 12 tras el inicio del tratamiento, está asociado con una alta probabilidad de fracaso para alcanzar la seroconversión para el AgHBe y el ADN-VHB < 2.000 UI/ml a las 24 semanas después del tratamiento (VPN > 90%). Para los genotipos A y D del VHB, el tamaño del subgrupo fue insuficiente para ser analizado.

Para los pacientes AgHBe negativos con infección por el genotipo D del VHB, el AgHBs > 20.000 UI/ml o el ADN del VHB > 6.5 log₁₀ UI/ml en la semana 12 tras el inicio del tratamiento, está asociado con una alta probabilidad de fracaso para alcanzar el ADN-VHB <2.000 UI/ml y una normalización de ALT en la semana 24 después del tratamiento. El tamaño del subgrupo del genotipo A del VHB fue insuficiente para ser analizado. No puede ser identificado un biomarcador con un rendimiento aceptable para los pacientes negativos para AgHBe con infección por el genotipo B o C del VHB.

Se pueden considerar otros biomarcadores publicados en el tratamiento que son predictivos del resultado final del tratamiento con Pegasys.

Tabla 11: Comportamiento de los biomarcadores individuales en la semana 12 del tratamiento en pacientes positivos y negativos para AgHBe en HBC según el genotipo

Genotipo	Límite (IU/ml)	VPN	Sensibilidad	Especificidad
AgHBe-positivo^(a)				
B	AgHBs > 20.000	0,93	0,96	0,23
	ADN VHB > 8 log ₁₀	0,90	0,94	0,26
C	AgHBs > 20.000	0,96	0,97	0,22
	ADN VHB > 8 log ₁₀	0,98	0,98	0,19
AgHBe-negativo^(a)				
D	AgHBs > 20.000	0,91	0,94	0,16
	ADN VHB > 6,5 log ₁₀	1,00	1,00	0,11

VPN = valor predictivo negativo; Sensibilidad = % pacientes respondedores que no cumplen con la regla de interrupción; Especificidad = % pacientes no respondedores que cumplen con la regla de interrupción.

(a) La respuesta al tratamiento para los pacientes positivos para AgHBe se definió como seroconversión para el AgHBe (definida como pérdida de AgHBe y presencia de anti-HBe) + ADN del VHB <2.000 UI/ml a los 6 meses después del tratamiento y la respuesta al tratamiento para pacientes negativos para AgHBe se definió como ADN del VHB <2.000 UI/ml + normalización de ALT a los 6 meses después del tratamiento.

Todos los ensayos clínicos reclutaron pacientes con HBC que tuvieran replicación viral activa medida por el ADN del VHB, niveles elevados de ALT y una biopsia hepática consistente con hepatitis crónica. El estudio WV16240 reclutó pacientes que eran positivos para AgHBe, mientras que el estudio WV16241 reclutó pacientes que eran negativos para AgHBe y positivos para anti-HBe. En ambos estudios, la duración del tratamiento fue de 48 semanas con un seguimiento de 24 semanas sin tratamiento. Ambos estudios comparaban Pegasys más placebo vs. Pegasys más lamivudina vs. lamivudina sola. No se incluyeron pacientes co-infectados VHB-VIH en estos ensayos clínicos.

Las tasas de respuesta al final del seguimiento de los dos estudios se presentan en la Tabla 12. En el estudio WV16240, los parámetros de eficacia primarios fueron la seroconversión para el AgHBe y el ADN del VHB por debajo de 10⁵ copias/ml. En el estudio WV16241, los parámetros de eficacia primarios fueron la normalización de ALT y el ADN del VHB por debajo de 2 x 10⁴ copias/ml. El ADN del VHB fue medido por el ensayo COBAS AMPLICOR HBV MONITOR™ (límite de detección 200 copias/ml).

Un total de 283/1351 (21 %) pacientes tenían fibrosis avanzada o cirrosis, 85/1351 (6 %) tenían cirrosis. No hubo diferencia en la tasa de respuesta entre estos pacientes y aquellos sin fibrosis avanzada o cirrosis.

Tabla 12: Respuesta serológica, virológica y bioquímica en hepatitis B crónica

Parámetros de Respuesta	AgHBe positivo Estudio WV16240			AgHBe negativo / anti-HBe positivo Estudio WV16241		
	Pegasys 180 µg y Placebo (N = 271)	Pegasys 180 µg y Lamivudina 100 mg (N = 271)	Lamivudina 100 mg (N = 272)	Pegasys 180 µg y Placebo (N = 177)	Pegasys 180 µg y Lamivudina 100 mg (N = 179)	Lamivudina 100 mg (N = 181)
Seroconversión para el AgHBe	32 % [#]	27 %	19 %	N/A	N/A	N/A
Respuesta ADN VHB *	32 % [#]	34 %	22 %	43 % [#]	44 %	29 %
Normalización ALT	41 % [#]	39 %	28 %	59 % [#]	60 %	44 %
Seroconversión para el AgHBs	3 % [#]	3 %	0 %	3 %	2 %	0 %

* Para pacientes AgHBe-positivos: ADN VHB < 10⁵ copias/ml

Para pacientes AgHBe-negativo /anti-HBe-positivo: ADN VHB < 2 x 10⁴ copias/ml

valor de p (vs. lamivudina) ≤ 0,01 (Test estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel)

La respuesta histológica fue similar en los tres grupos de tratamiento en cada estudio, sin embargo, los pacientes que mostraban una respuesta sostenida 24 semanas después del fin del tratamiento fueron también los que significativamente tenían más probabilidad de mostrar una mejora histológica.

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

Hepatitis C crónica

Predicción de la respuesta

Por favor consultar el apartado 4.2, en la Tabla 2.

Dosis-respuesta en monoterapia

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

Ensayos clínicos confirmatorios en pacientes adultos no tratados previamente

En todos los ensayos clínicos se reclutaron pacientes no tratados previamente con interferón, con HCC confirmada por niveles de VHC ARN detectables en suero, niveles elevados de ALT (con excepción del estudio NR16071) y biopsia hepática confirmando hepatitis crónica. El estudio NV15495 reclutó de forma específica pacientes con un diagnóstico histológico de cirrosis (alrededor del 80 %) o transición hacia cirrosis (sobre el 20 %). En el estudio NR15961, se incluyeron solamente pacientes coinfectados con VIH-VHC (ver Tabla 21). Estos pacientes tenían la enfermedad de VIH estable y el recuento medio de células T-CD4 fue de alrededor de 500 células/µl.

Para ver los regímenes de tratamiento, duración y resultados del estudio en pacientes mono infectados con VHC y pacientes coinfectados con VIH-VHC consultar las Tablas 13, 14, 15 y Tabla 21, respectivamente. La respuesta virológica se definió por VHC ARN indetectable, medido por el test de

COBAS AMPLICOR® HCV, versión 2.0 (límite de detección 100 copias/ml equivalente a 50 Unidades Internacionales/ml) y una respuesta sostenida de una muestra negativa aproximadamente 6 meses después del final del tratamiento.

Tabla 13: Respuesta virológica en pacientes con HCC

	Pegasys en monoterapia				Pegasys en tratamiento combinado		
	No cirróticos y cirróticos		Cirróticos		No cirróticos y cirróticos		
	Ensayo NV15496 + NV15497 + NV15801		Ensayo NV15495		Ensayo NV15942	Ensayo NV15801	
	Pegasys 180 µg (N = 701) 48 semanas	Interferón alfa-2a 6 MUI/3 MUI y 3 MUI (N = 478) 48 semanas	Pegasys 180 µg (N = 87) 48 semanas	Interferón alfa-2a 3 MUI (N = 88) 48 semanas	Pegasys 180 µg y Ribavirina 1.000/1.200 mg (N = 436) 48 semanas	Pegasys 180 µg y Ribavirina 1.000/1.200 mg (N = 453) 48 semanas	Interferón alfa-2b 3 MUI y Ribavirina 1.000/1.200 mg (N = 444) 48 semanas
Respuesta al final del tratamiento	55 - 69 %	22 - 28 %	44 %	14 %	68 %	69 %	52 %
Respuesta total sostenida	28 - 39 %	11 - 19 %	30 %*	8 %*	63 %	54 %**	45 %**

* IC del 95 % para la diferencia: 11 % a 33 % valor de p (test estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,001

** IC del 95 % para la diferencia: 3 % a 16 % valor de p (test estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,003

Las respuestas virológicas de pacientes mono infectados con VHC tratados con Pegasys en combinación con ribavirina en relación al genotipo y la carga viral antes del tratamiento y en relación al genotipo, carga viral antes del tratamiento y respuesta virológica rápida en la semana 4, se resumen en la Tabla 14 y Tabla 15, respectivamente. Los resultados del estudio NV15942 proporcionan la justificación para recomendar el régimen de tratamiento en base al genotipo, carga viral basal y respuesta virológica en la semana 4 (ver Tablas 1, 14 y 15).

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

Tabla 14: Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo y la carga viral antes del tratamiento en pacientes con HCC después de ser tratados con Pegasis en combinación con ribavirina

	Ensayo NV15942				Ensayo NV15801	
	Pegasis 180 µg y Ribavirina 800 mg 24 semanas	Pegasis 180 µg y Ribavirina 1.000/1.200 mg 24 semanas	Pegasis 180 µg y Ribavirina 800 mg 48 semanas	Pegasis 180 µg y Ribavirina 1.000/1.200 mg 48 semanas	Pegasis 180 µg y Ribavirina 1.000/1.200 mg 48 semanas	Interferón alfa-2b 3 MUI y Ribavirina 1.000/1.200 mg 48 semanas
Genotipo 1	29 % (29/101)	42 % (49/118)*	41 % (102/250)*	52 % (142/271)*	45 % (134/298)	36 % (103/285)
Carga viral baja	41 % (21/51)	52 % (37/71)	55 % (33/60)	65 % (55/85)	53 % (61/115)	44 % (41/94)
Carga viral alta	16 % (8/50)	26 % (12/47)	36 % (69/190)	47 % (87/186)	40 % (73/182)	33 % (62/189)
Genotipo 2/3	84 % (81/96)	81 % (117/144)	79 % (78/99)	80 % (123/153)	71 % (100/140)	61 % (88/145)
Carga viral baja	85 % (29/34)	83 % (39/47)	88 % (29/33)	77 % (37/48)	76 % (28/37)	65 % (34/52)
Carga viral alta	84 % (52/62)	80 % (78/97)	74 % (49/66)	82 % (86/105)	70 % (72/103)	58 % (54/93)
Genotipo 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

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

* Pegasis 180 µg y ribavirina 1.000/1.200 mg, 48 semanas vs. Pegasis 180 µg y ribavirina 800 mg, 48 semanas:

Odds Ratio (IC del 95 %) = 1,52 (1,07 a 2,17) Valor de p (test estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,020

* Pegasis 180 µg y ribavirina 1.000/1.200 mg, 48 semanas vs. Pegasis 180 µg y ribavirina 1.000/1.200 mg, 24 semanas:
Odds Ratio (IC del 95 %) = 2,12 (1,30 a 3,46) Valor de p (test estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,002.

La posibilidad de considerar acortar la duración del tratamiento a 24 semanas en pacientes con genotipo 1 y 4 se estudió en base a la respuesta virológica rápida sostenida observada en pacientes con respuesta virológica rápida en la semana 4, en los estudios NV15942 y ML17131 (ver Tabla 15).

Tabla 15: Respuesta virológica sostenida basada en una respuesta viral rápida en la semana 4 en pacientes con HCC genotipo 1 y 4 después de ser tratados con Pegasis en combinación con ribavirina

	Ensayo NV15942		Ensayo ML17131
	Pegasis 180 µg y Ribavirina 1.000/1.200 mg 24 semanas	Pegasis 180 µg y Ribavirina 1.000/1.200 mg 48 semanas	Pegasis 180 µg y Ribavirina 1.000/1.200 mg 24 semanas
Genotipo 1 RVR	90 % (28/31)	92 % (47/51)	77 % (59/77)
Carga viral baja	93 % (25/27)	96 % (26/27)	80 % (52/65)
Carga viral alta	75 % (3/4)	88 % (21/24)	58 % (7/12)
Genotipo 1 sin RVR	24 % (21/87)	43 % (95/220)	-
Carga viral baja	27 % (12/44)	50 % (31/62)	-
Carga viral alta	21 % (9/43)	41 % (64/158)	-
Genotipo 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92 % (22/24)
Genotipo 4 sin RVR	(3/6)	(4/6)	-

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

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

Aunque limitado, los datos indicaron que una disminución del tratamiento a 24 semanas podría estar asociado con un mayor riesgo de recaída (ver Tabla 16).

Tabla 16: Recaída de la respuesta virológica al final del tratamiento en pacientes con respuesta virológica rápida

	Ensayo NV15942		Ensayo NV15801
	Pegasys 180 µg y Ribavirina 1.000/1.200 mg 24 semanas	Pegasys 180 µg y Ribavirina 1.000/1.200 mg 48 semanas	Pegasys 180 µg y Ribavirina 1.000/1.200 mg 48 semanas
Genotipo 1 RVR	6,7 % (2/30)	4,3 % (2/47)	0 % (0/24)
Carga viral baja	3,8 % (1/26)	0 % (0/25)	0 % (0/17)
Carga viral alta	25 % (1/4)	9,1 % (2/22)	0 % (0/7)
Genotipo 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0 % (0/4)

Se examinó la posibilidad de reducir la duración del tratamiento a 16 semanas en pacientes con genotipo 2 o 3 sobre la base de una respuesta virológica sostenida observada en pacientes con respuesta virológica rápida hacia la semana 4 en el ensayo NV17317 (ver Tabla 17).

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

La respuesta viral sostenida alcanzada con 16 semanas de tratamiento y con 24 semanas de tratamiento fue también examinada en un análisis retrospectivo en un subgrupo de pacientes que eran ARN-VHC negativos hacia la semana 4 y tenían una carga viral baja en el estado basal (ver Tabla 17).

Tabla 17: Respuesta virológica sostenida general y basada en una respuesta viral rápida en la semana 4 en pacientes con HCC genotipo 2 o 3 después de ser tratados con Pegasys en combinación con ribavirina

	Ensayo NV17317			
	Pegasys 180 µg & Ribavirina 800 mg 16 semanas	Pegasys 180 µg & Ribavirina 800 mg 24 semanas	Diferencia de tratamiento [IC del 95 %]	valor p
Genotipo 2 o 3	65 % (443/679)	76 % (478/630)	-10,6 % [-15,5 %; -0,06 %]	P < 0,0001
Genotipo 2 o 3 RVR	82 % (378/461)	90 % (370/410)	-8,2 % [-12,8 %; -3,7 %]	P = 0,0006
Carga viral baja	89 % (147/166)	94 % (141/150)	-5,4 % [-12 %; 0,9 %]	P = 0,11
Carga viral alta	78 % (231/295)	88 % (229/260)	-9,7 % [-15,9 %; -3,6 %]	P = 0,002

Carga viral baja = ≤ 800.000 UI/ml; Carga viral alta = > 800.000 UI/ml
RVR = respuesta viral rápida (ARN VHC indetectable) en la semana 4

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

Los datos indicaron que la reducción del tratamiento a 16 semanas está asociado a un mayor riesgo de recaída (ver Tabla 18).

Tabla 18: Recaída de la respuesta virológica al final del tratamiento en pacientes con genotipo 2 o 3 con una respuesta viral rápida

Ensayo NV17317				
	Pegasys 180 µg & Ribavirina 800 mg 16 semanas	Pegasys 180 µg & Ribavirina 800 mg 24 semanas	Diferencia de tratamiento [95%CI]	valor p
Genotipo 2 o 3 RVR	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% [5,2%; 13,6%]	P < 0,0001
Carga viral baja	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6%; 10,3%]	P = 0,04
Carga viral alta	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% [5,6%; 17,4%]	P = 0,0002

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

RVR = respuesta viral rápida (ARN VHC indetectable) en la semana 4

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

Pacientes adultos con hepatitis C crónica no respondedores a tratamiento previo

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

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

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

En los análisis de regresión múltiple y de grupo realizados para evaluar la influencia de la duración del tratamiento y el uso de la dosis de inducción se identificó claramente que una duración de tratamiento de 72 semanas es el principal indicador para conseguir una respuesta virológica sostenida. La Tabla 19 muestra las diferencias en respuesta virológica sostenida (RVS) sobre la base de la duración del tratamiento, la demografía y las mejores respuestas al tratamiento previo.

Tabla 19: Respuesta virológica (RV) y respuesta virológica sostenida (RVS) en pacientes con respuesta virológica en la semana 12 después del tratamiento con Pegasys y ribavirina en terapia de combinación en no respondedores a peginterferón alfa-2b más ribavirina

Estudio MV17150			
	Pegasys 360/180 o 180 µg & Ribavirina 1.000/1.200 mg 72 o 48 Semanas (N = 942) Pacientes con RV en Semana 12^a (N = 876)	Pegasys 360/180 o 180 µg & Ribavirina 1.000/1.200 mg 72 Semanas (N = 473) RVS en Pacientes con RV en Semana 12^b (N = 100)	Pegasys 360/180 o 180 µg & Ribavirina 1.000/1.200 mg 48 Semanas (N = 469) RVS en Pacientes con RV en Semana 12^b (N = 57)
General	18 % (157/876)	57 % (57/100)	35 % (20/57)
Carga viral baja	35 % (56/159)	63 % (22/35)	38 % (8/21)
Carga viral alta	14 % (97/686)	54 % (34/63)	32 % (11/34)
Genotipo 1/4	17 % (140/846)	55 % (52/94)	35 % (16/46)
Carga viral baja	35 % (54/154)	63 % (22/35)	37 % (7/19)
Carga viral alta	13 % (84/663)	52 % (30/58)	35 % (9/26)
Genotipo 2/3	58 % (15/26)	(4/5)	(3/10)
Carga viral baja	(2/5)	---	(1/2)
Carga viral alta	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Estado de Cirrosis			
Cirrosis	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
No cirrosis	22 % (137/633)	59 % (51/87)	34 % (17/50)
Mejor Respuesta durante Tratamiento Previo			
descenso $\geq 2 \log_{10}$ en ARN VHC	28 % (34/121)	68 % (15/22)	(6/12)
descenso $< 2 \log_{10}$ en ARN VHC	12 % (39/323)	64 % (16/25)	(5/14)
Falta de mejor respuesta previa	19 % (85/432)	49 % (26/53)	29 % (9/31)

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

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

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

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

Tabla 20: Respuesta virológica sostenida en el HALT-C por régimen de tratamiento previo en población no respondedora

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

Pacientes co-infectados con VIH-VHC

La respuesta virológica en pacientes tratados con Pegasys en monoterapia y con Pegasys en combinación con ribavirina basado en el genotipo y la carga viral antes del tratamiento para pacientes co-infectados con VIH-VHC se resume abajo en la Tabla 21.

Tabla 21: Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo y la carga viral antes del tratamiento, en pacientes coinfectados con VIH-VHC después de ser tratados con Pegasys en combinación con ribavirina

Estudio NR15961			
	Interferón alfa-2a 3 MUI y Ribavirina 800 mg 48 semanas	Pegasys 180 µg y Placebo 48 semanas	Pegasys 180 µg y Ribavirina 800 mg 48 semanas
Todos los pacientes	12 % (33/285)*	20 % (58/286)*	40 % (116/289)*
Genotipo 1	7 % (12/171)	14 % (24/175)	29 % (51/176)
Carga viral baja	19 % (8/42)	38 % (17/45)	61 % (28/46)
Carga viral alta	3 % (4/129)	5 % (7/130)	18 % (23/130)
Genotipo 2-3	20 % (18/89)	36 % (32/90)	62 % (59/95)
Carga viral baja	27 % (8/30)	38 % (9/24)	61 % (17/28)
Carga viral alta	17 % (10/59)	35 % (23/66)	63 % (42/67)

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

* Pegasys 180 µg y ribavirina 800 mg vs. Interferón alfa-2a 3 MUI y ribavirina 800 mg: Odds Ratio (IC del 95 %) = 5,40 (3,42 a 8,54), Valor de p (test estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0001

* Pegasys 180 µg y ribavirina 800 mg vs. Pegasys 180 µg: Odds Ratio (IC del 95 %) = 2,89 (1,93 a 4,32), Valor de p (test estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0001

* Interferón alfa-2a 3 MUI y ribavirina 800 mg vs. Pegasys 180 µg: Odds Ratio (IC del 95 %) = 0,53 (0,33 a 0,85), Valor de p (test estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0084

En un estudio posterior (NV18209) en pacientes coinfectados con VHC del genotipo 1 y VIH se comparó el tratamiento utilizando Pegasys 180 µg/semana bien con 800 mg o con 1.000 mg (< 75 kg)/1.200 mg (≥ 75 kg) de ribavirina al día durante 48 semanas. El estudio no tenía la potencia suficiente para determinar aspectos de eficacia. Los perfiles de seguridad en ambos grupos de ribavirina fueron acordes con el perfil de seguridad conocido del tratamiento de combinación de Pegasys más ribavirina y no indicaron ninguna diferencia relevante, con la excepción de un ligero incremento de anemia en el brazo de la dosis alta de ribavirina.

Pacientes con VHC con niveles normales de ALT

En el estudio NR16071, se aleatorizaron pacientes con VHC y con valores normales de ALT, para recibir 180 microgramos/semana de Pegasys y 800 mg/día de ribavirina durante 24 o 48 semanas seguido de un periodo de seguimiento libre de tratamiento de 24 semanas o sin tratamiento durante 72 semanas. Los datos de respuesta virológica sostenida notificados en los brazos de tratamiento de este estudio fueron similares a los brazos de tratamiento correspondientes del estudio NV15942.

Población pediátrica

Hepatitis B crónica

El estudio YV25718 se realizó en pacientes pediátricos no tratados previamente de 3 a 17 años (51 % < 12 años de edad) con HBC con AgHBe positivo y ALT > LSN pero < 10x LSN en dos muestras de sangre tomadas ≥ 14 días de intervalo durante los 6 meses previos a la primera dosis del fármaco en el estudio. No se reclutaron pacientes con cirrosis en este estudio. Un total de 151 pacientes sin fibrosis avanzada fueron aleatorizados 2:1 a Pegasys (grupo A, n = 101) o a control no tratados (grupo B, n = 50), respectivamente. Los pacientes con fibrosis avanzada fueron asignados al tratamiento con Pegasys (grupo C, n = 10). Los pacientes de los grupos A y C (n = 111) fueron tratados con Pegasys una vez por semana durante 48 semanas según las categorías del ASC, mientras que los pacientes del grupo B fueron observados durante 48 semanas (periodo de observación principal). Los pacientes del grupo B tuvieron la opción de cambiar al tratamiento con Pegasys después de la semana 48 del periodo de observación principal. Se hizo seguimiento de todos los pacientes durante 24 semanas después del tratamiento (grupos A y C), o después del periodo de observación principal (grupo B). Después de la visita de seguimiento de la semana 24, los pacientes del grupo A, B y C entraron en un periodo de seguimiento a largo plazo (que duró 5 años después del final del tratamiento). Las tasas de respuesta en los grupos A y B al final del seguimiento de 24 semanas se presentan en la Tabla 22. La respuesta de eficacia al tratamiento con Pegasys en el grupo C estuvo en línea con la observada en el grupo A. Para pacientes pediátricos, no se han establecido perfiles de eficacia en genotipos del VHB diferentes a los genotipos A-D.

Tabla 22: Respuestas serológicas, virológicas y bioquímicas en pacientes pediátricos con hepatitis B crónica

	Grupo A (Tratamiento con Pegasys) (N = 101)	Grupo B** (No tratados) (N = 50)	Odds Ratio (IC del 95 %)	Valor de p
Seroconversión para el AgHBe	25,7 %	6,0 %	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 ¹
ADN VHB < 20.000 UI/ml*	33,7 %	4,0 %	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 ²
ADN VHB < 2.000 UI/ml	28,7 %	2,0 %	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 ²
Normalización de ALT	51,5 %	12,0 %	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 ²
Seroconversión para el AgHBs	7,9 %	0,0 %	-	0,0528 ²
Pérdida de AgHBs	8,9 %	0,0 %	-	0,0300 ²

* Similar a la variable de VHB ADN < 10⁵ copias/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: VHB-ADN (UI/ml) = VHB-ADN (copias/ml) / 5,26)

** Los pacientes cambiaron al tratamiento con Pegasys después del periodo de observación principal y antes del seguimiento de 24 semanas se contaron como no respondedores

¹ Test estratificado por genotipo de Cochran-Mantel-Haenszel, (A vs. no-A) y ALT basal (< 5x LSN y >= 5x LSN)

² Test exacto de Fisher

La tasa de respuesta de seroconversión para el AgHBe fue menor en pacientes con genotipo D del VHB, también en pacientes con un aumento mínimo o nulo en el nivel de ALT al inicio del estudio (ver Tabla 23).

Tabla 23: Tasa de seroconversión para el AgHBe (%) por genotipo del VHB y niveles basales de ALT

	Grupo A (Tratamiento con Pegasys) (N=101)	Grupo B** No tratados (N=50)	Odds Ratio (IC del 95 %)
VHB genotipo A	3/9 (33,3 %)	1/3 (33,3 %)	1,0 (0,04; 78,4)
B	7/21 (33,3 %)	0/6 (0,0 %)	-
C	13/34 (38,2 %)	1/23 (4,3 %)	13,62 (1,7; 604,5)
D*	3/31 (9,7 %)	1/18 (5,6 %)	1,8 (0,1; 101,2)
Otros	0/6 (0,0 %)	0/0	-
ALT <1xLSN	0/7 (0,0 %)	0/5 (0,0 %)	-
>=1xLSN - <1,5xLSN	2/22 (9,1 %)	0/8 (0,0 %)	-
>=1,5xLSN - <2xLSN	7/19 (36,8 %)	0/11 (0,0 %)	-
>=2xLSN - <5xLSN	15/43 (34,9 %)	1/17 (5,9 %)	8,6 (1,1; 383,0)
>=5xLSN - <10xLSN	2/8 (25,0 %)	2/9 (22,2 %)	1,2 (0,06; 20,7)
>=10xLSN	0/2 (0,0 %)	0/0	-

* Subgrupo de pacientes con genotipo D tuvo una mayor proporción de ALT basal < 1,5x LSN (13/31) en comparación con otros grupos de genotipos (16/70).

** Pacientes que abandonan el tratamiento con Pegasys tras el periodo observacional principal y antes del seguimiento de 24 semanas, se contaron como no respondedores.

Los análisis exploratorios basados en datos limitados, muestran que los pacientes pediátricos con mayor disminución del ADN-VHB en la semana 12 de tratamiento eran más proclives a alcanzar una seroconversión para el AgHBe a la semana 24 de seguimiento (Tabla 24).

Tabla 24: Tasas de seroconversión para el AgHBe (%) por disminución del ADN-VHB desde el inicio hasta la semana 12 de tratamiento con Pegasys en pacientes pediátricos

	Tasas de seroconversión para el AgHBe	Por disminución de ADN-VHB (IU/ml) desde el inicio hasta la semana 12		
		Disminución <1 log₁₀	Disminución 1 - <2 log₁₀	Disminución ≥2 log₁₀
Todos los genotipos (N=101)				
Respondedor	26/101 (25,7 %)	6/44 (13,6 %)	5/24 (20,8 %)	15/30 (50,0 %)
Genotipo-A (N=9)				
Respondedor	3/9 (33,3 %)	0/6 (0,0 %)	2/2 (100,0 %)	1/1 (100,0 %)
Genotipo-B (N=21)				
Respondedor	7/21 (33,3 %)	1/6 (16,7 %)	1/5 (20,0 %)	5/10 (50,0 %)
Genotipo-C (N=34)				
Respondedor	13/34 (38,2 %)	3/10 (30,0 %)	2/12 (16,7 %)	8/12 (66,7 %)
Genotipo-D (N=31)				
Respondedor	3/31 (9,7 %)	2/20 (10,0 %)	0/5 (0,0 %)	1/5 (20,0 %)

Hepatitis C crónica

En el estudio CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study) promovido por un investigador, se trató a 65 niños y adolescentes (6-18 años) con infección crónica por VHC con 100 microgramos/m² de Pegasys por vía subcutánea una vez a la semana y ribavirina 15 mg/kg/día, durante 24 semanas (genotipos 2 y 3) o 48 semanas (resto de genotipos). Los datos limitados de seguridad preliminares no mostraron una desviación evidente del perfil de seguridad conocido de esta combinación en adultos con infección crónica por VHC pero, es importante destacar, que no se ha descrito el posible impacto en el crecimiento. Los resultados de eficacia fueron similares a los descritos para adultos.

En el estudio NV17424 (PEDS-C), pacientes pediátricos de 5 a 17 años (55 % < 12 años) con HCC compensada y ARN del VHC detectable y que no habían recibido tratamiento previo fueron tratados con Pegasys 180 µg x ASC/1,73 m² una vez a la semana durante 48 semanas con o sin ribavirina 15 mg/kg/día. Se hizo seguimiento de todos los pacientes durante 24 semanas postratamiento. Un total de 55 pacientes recibieron tratamiento inicial combinado de Pegasys más ribavirina, de los cuales el 51 % eran de sexo femenino, el 82 % eran caucásicos y el 82 % estaban infectados por VHC de genotipo 1. En la Tabla 25 se resumen los resultados de eficacia del estudio para estos pacientes.

Tabla 25: Respuesta virológica sostenida en el estudio NV17424

	Pegasys 180 µg x ASC/1,73 m² + Ribavirina 15 mg/kg (N = 55)*
Todos los genotipos del VHC**	29 (53 %)
VHC genotipo 1	21/45 (47 %)
VHC genotipo 2 y 3	8/10 (80 %)

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación

No se ha caracterizado totalmente el metabolismo de Pegasys; sin embargo, los estudios en ratas indican que el riñón es el órgano principal de excreción del material radiomarcado.

Eliminación

En humanos, el aclaramiento sistémico de peginterferón alfa-2a es alrededor de 100 veces menor que el del interferón alfa-2a nativo. Tras administración intravenosa, la semivida terminal de peginterferón alfa-2a en sujetos sanos es aproximadamente de 60 a 80 horas mientras que los valores para el interferón convencional son de 3-4 horas. La semivida terminal tras administración subcutánea en pacientes es más larga con un valor medio de 160 horas (de 84 a 353 horas). La semivida terminal puede reflejar no sólo la fase de eliminación del compuesto sino que puede reflejar también la absorción sostenida de Pegasys.

Linealidad/No linealidad

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

En pacientes con HBC o HCC, las concentraciones séricas de peginterferón alfa-2a se acumularon 2 a 3 veces tras 6 a 8 semanas de dosificación semanal, comparados con los valores de dosis únicas. No existió acumulación posterior tras 8 semanas de dosificación semanal. La proporción pico-valle tras 48 semanas de tratamiento es de alrededor de 1,5 a 2. Las concentraciones séricas de peginterferón alfa-2a se mantienen durante una semana completa (168 horas).

Pacientes con insuficiencia renal

Un ensayo clínico evaluó a 50 pacientes con HCC con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 50 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina menor a 30 ml/min), o con enfermedad renal terminal (ERT) que requerían hemodiálisis (HD) crónica. Los pacientes con insuficiencia renal moderada que recibieron Pegasys 180 mcg una vez a la semana mostraron exposiciones de peginterferón alfa-2a en plasma similares en comparación con las de pacientes con función renal normal. Los pacientes con insuficiencia renal grave que recibieron Pegasys 180 mcg una vez a la semana mostraron una exposición de peginterferón alfa-2a 60 % más elevada que los pacientes con la función renal normal, por lo tanto se recomienda una disminución de la dosis de Pegasys 135 mcg una vez a la semana en pacientes con insuficiencia renal grave. En 13 pacientes con ERT que requirieron HD crónica, la administración de Pegasys 135 mcg una vez a la semana resultó en una exposición de peginterferón alfa-2a 34 % más baja que en pacientes con la función renal normal. Sin embargo, numerosos estudios independientes han demostrado que la dosis de 135 mcg es segura, eficaz y bien tolerada, en pacientes con ERT (ver sección 4.2).

Género

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

Población pediátrica

La farmacocinética de Pegasys se ha caracterizado en pacientes pediátricos con HBC (YV25718) de la misma forma que en pacientes pediátricos con HCC (NR16141), utilizando la farmacocinética poblacional. En ambos estudios, el aclaramiento aparente y el volumen de distribución aparente de Pegasys se relacionaron linealmente con el tamaño corporal, es decir ASC (NR16141) o el peso corporal (YV25718).

Del estudio YV25718, un total de 31 pacientes con HBC, de entre 3 y 17 años, participaron en el subestudio y recibieron un régimen de dosis de Pegasys de acuerdo a cada categoría de ASC. Basándose en el modelo farmacocinético poblacional, la exposición media (AUC) durante el intervalo de dosificación para cada categoría de ASC fue comparable con la observada en adultos que recibieron una dosis fija de 180 µg.

Del estudio NR16141, 14 niños de 2 a 8 años de edad con HCC recibieron Pegasys en monoterapia a una dosis de: 180 µg x ASC del niño/1,73 m². El modelo farmacocinético desarrollado a partir de este estudio muestra una influencia lineal del ASC en el aclaramiento aparente del fármaco a lo largo del rango de edad estudiado. Por lo tanto, cuanto más bajo sea el ASC del niño, más bajo es el aclaramiento del fármaco y más alta la exposición resultante. La exposición media (AUC) durante el intervalo de dosificación se estima que sea del 25 % al 70 % mayor que la observada en adultos que recibieron una dosis fija de 180 µg.

Pacientes de edad avanzada

La absorción de Pegasys tras inyección subcutánea única de 180 microgramos a sujetos mayores de 62 años fue sostenida, aunque más lenta, que la de individuos sanos jóvenes (t_{máx} de 115 horas vs 82 horas, mayores de 62 años vs jóvenes, respectivamente). El AUC estuvo ligeramente aumentado (1.663 vs 1.295 ng.h/ml) pero las concentraciones máximas (9,1 vs 10,3 ng/ml) fueron similares en mayores de 62 años. Teniendo en cuenta la exposición al fármaco, así como la respuesta farmacodinámica y la tolerabilidad, no es necesario administrar dosis más bajas de Pegasys a los enfermos geriátricos (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

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

Lugar de administración

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios preclínicos de toxicidad con Pegasys han sido limitados debido a la especificidad de especie de los interferones. Se han efectuado estudios de toxicidad aguda y crónica en monos *cynomolgus* y los resultados hallados en los animales que recibieron peginterferón se asemejaron, en su naturaleza, a aquellos observados entre los tratados con interferón alfa-2a.

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

Pegasys más ribavirina

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro sódico
Polisorbato 80
Alcohol bencílico
Acetato sódico
Ácido acético
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Pegasys 180 microgramos solución inyectable
4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales (vidrio de tipo I) con 1 ml de solución inyectable, dotados de un tapón (goma butílica).
Disponible en envases de 1 o 4 viales.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pegasys 180 microgramos solución inyectable
EU/1/02/221/003
EU/1/02/221/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 de Junio de 2002

Fecha de la última renovación: 20 de Junio de 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pegasys 90 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
Pegasys 135 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
Pegasys 180 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Pegasys 90 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
Cada jeringa de 0,5 ml de solución contiene 90 microgramos de peginterferón alfa-2a*.

Pegasys 135 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
Cada jeringa de 0,5 ml de solución contiene 135 microgramos de peginterferón alfa-2a*.

Pegasys 180 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
Cada jeringa de 0,5 ml de solución contiene 180 microgramos de peginterferón alfa-2a*.

Esta cantidad se refiere a la parte de interferón alfa-2a del peginterferón alfa-2a, sin considerar la pegilación.

* El principio activo, peginterferón alfa-2a, es un conjugado covalente de la proteína interferón alfa-2a obtenido mediante tecnología del ADN recombinante de *Escherichia Coli* con bis – [monometoxipolietilenglicol].

La potencia de este medicamento no debería compararse con la de otra proteína pegilada o no pegilada de la misma clase terapéutica. Para más información, ver sección 5.1.

Excipiente con efecto conocido:

Alcohol bencílico (10 mg/1 ml)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

La solución es transparente y de incolora a amarilla pálida.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hepatitis B crónica

Pacientes adultos

Pegasys está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica (HBC) con antígeno de superficie hepatitis B (AgHBe) positivo o AgHBe negativo en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada y evidencia de replicación viral, alanino aminotransferasa (ALT) aumentada e inflamación del hígado comprobada histológicamente y/o fibrosis (ver secciones 4.4 y 5.1).

Pacientes pediátricos a partir de 3 años de edad

Pegasys está indicado para el tratamiento de HBC no cirrótica con AgHBe positivo en niños y adolescentes a partir de 3 años de edad con evidencia de replicación viral y elevación persistente de ALT en suero. Para decidir si iniciar tratamiento en pacientes pediátricos ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1.

Hepatitis C crónica

Pacientes adultos

Pegasys está indicado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en pacientes con insuficiencia hepática compensada (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

Para la actividad específica según el genotipo del virus de la hepatitis C (VHC), ver secciones 4.2 y 5.1.

Pacientes pediátricos a partir de 5 años de edad

Pegasys está indicado, en combinación con ribavirina, para el tratamiento de niños a partir de 5 años de edad y adolescentes con HCC que no hayan sido tratados previamente y que sean positivos para el ARN-VHC sérico.

Al decidir iniciar el tratamiento en la infancia, es importante considerar la inhibición del crecimiento inducida por el tratamiento de combinación. La reversión de la inhibición del crecimiento no está clara. La decisión de tratar deberá tomarse caso a caso (ver sección 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

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

Deberá consultarse también la Ficha Técnica de los medicamentos que se usan en combinación con Pegasys.

La monoterapia en la hepatitis C sólo se debe considerar en caso de contraindicación de otros medicamentos.

Posología

Hepatitis B crónica – pacientes adultos

La dosis recomendada y la duración de Pegasys en HBC, tanto para AgHBe-positivo como para AgHBe-negativo, es de 180 microgramos una vez por semana durante 48 semanas. Para obtener información sobre valores predictivos de respuesta al tratamiento, ver sección 5.1.

Hepatitis C crónica

Tratamiento de pacientes adultos no tratados previamente

La dosis recomendada de Pegasys es de 180 microgramos una vez a la semana en combinación con ribavirina por vía oral o en monoterapia.

La dosis de ribavirina debe ser usada en combinación con Pegasys como se muestra en la Tabla 1. La dosis de ribavirina se debe administrar con alimentos.

Duración del tratamiento - doble terapia con Pegasys y ribavirina

La duración del tratamiento combinado con ribavirina en la HCC depende del genotipo viral. Los pacientes infectados con VHC genotipo 1, que tengan ARN-VHC detectable en la semana 4 independientemente de la carga viral antes del tratamiento, deben recibir 48 semanas de tratamiento. Se puede considerar un tratamiento de 24 semanas en pacientes infectados por

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

que sean ARN-VHC negativos en la semana 4 y que permanezcan ARN-VHC negativos en la semana 24 de tratamiento. No obstante, un total de 24 semanas de duración de tratamiento puede estar asociado a un mayor riesgo de recaída que con un tratamiento de 48 semanas de duración (ver sección 5.1). Para decidir la duración del tratamiento en estos pacientes, se debe tener en cuenta la tolerabilidad de la terapia combinada y factores pronósticos adicionales, como el grado de fibrosis. En pacientes con genotipo 1 y alta carga viral basal (HVL) (> 800.000 UI/ml) que sean ARN-VHC negativo en la semana 4 y que permanezcan ARN-VHC negativos en la semana 24, se debe considerar incluso con mayor precaución el acortar la duración del tratamiento, ya que los escasos datos disponibles sugieren que esto puede impactar negativamente de forma significativa en la respuesta viral sostenida.

Los pacientes infectados con genotipo del VHC 2 o 3 con ARN-VHC detectable en la semana 4 deben recibir tratamiento durante 24 semanas independientemente de la carga viral antes del tratamiento. Puede considerarse un tratamiento durante solamente 16 semanas en pacientes seleccionados infectados con el genotipo 2 o 3 con baja carga viral basal (≤ 800.000 UI/ml) que sean VHC negativos hacia la semana 4 de tratamiento y permanezcan VHC negativos hacia la semana 16. En general, un tratamiento de 16 semanas puede asociarse a una posibilidad más baja de respuesta y está asociado a un riesgo más elevado de recaída que un tratamiento de 24 semanas de duración (ver sección 5.1). En estos pacientes, debe tenerse en cuenta la tolerabilidad del tratamiento de combinación y la presencia de factores pronósticos o clínicos adicionales tales como el grado de fibrosis, cuando se consideren desviaciones en la duración del tratamiento de 24 semanas estándar. Debe considerarse con mayor precaución la reducción de la duración del tratamiento en pacientes infectados con el genotipo 2 o 3 con alta carga viral basal (> 800.000 UI/ml) que sean VHC negativos hacia la semana 4 de tratamiento, ya que esto podría repercutir de forma significativamente negativa en la respuesta viral sostenida (ver Tabla 1).

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

Tabla 1: Recomendaciones posológicas para el tratamiento combinado en pacientes adultos con hepatitis C crónica

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

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

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

LVL = ≤ 800.000 UI/ml, HVL = > 800.000 UI/ml

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

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

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

Pacientes adultos tratados previamente

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

Los pacientes que tienen virus detectable en la semana 12 deben interrumpir la terapia. La duración total recomendada de la terapia es de 48 semanas. Si se considera el tratamiento de pacientes infectados con el genotipo 1 del virus, no respondedores a tratamiento previo con peginterferón y ribavirina, la duración total recomendada de la terapia es de 72 semanas (ver sección 5.1).

Pacientes adultos coinfectados con VIH-VHC

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

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

Se debe consultar también la Ficha Técnica de los medicamentos que se usan en combinación con Pegasys.

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

La respuesta virológica temprana en la semana 12, definida por una disminución de la carga viral de 2 log o niveles indetectables de VHC-ARN ha mostrado ser predictiva de una respuesta sostenida (ver Tablas 2 y 13).

Tabla 2: Valor predictivo de la respuesta virológica al régimen de dosis recomendado en tratamiento combinado con Pegasys en la semana 12 en pacientes adultos con hepatitis C crónica

Genotipo	Negativo			Positivo		
	No respuesta en la semana 12	Respuesta no sostenida	Valor predictivo	Respuesta en la semana 12	Respuesta sostenida	Valor predictivo
Genotipo 1 (N = 569)	102	97	95 % (97/102)	467	271	58 % (271/467)
Genotipo 2 y 3 (N = 96)	3	3	100 % (3/3)	93	81	87 % (81/93)

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

Se ha observado un valor predictivo negativo similar en pacientes coinfectados con VIH-VHC tras haber sido tratados con Pegasys en monoterapia o en combinación con ribavirina (100 % (130/130) o 98 % (83/85), respectivamente). Se observaron valores predictivos positivos del 45 % (50/110) y 70 %

(59/84) en pacientes que recibieron tratamiento combinado, coinfectados con VIH-VHC con genotipo 1 y genotipos 2/3.

Predicción de la respuesta y de la falta de respuesta en doble terapia con Pegasys y ribavirina – pacientes tratados previamente

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

Ajuste de dosis ante reacciones adversas en pacientes adultos

Aspectos generales

En pacientes adultos, si fuera necesario ajustar la dosis debido a la aparición de reacciones adversas moderadas o graves (clínicas y/o de laboratorio), se recomienda reducir la dosis inicial a 135 microgramos. En algunos casos, puede ser necesaria la reducción a 90 o 45 microgramos. Se puede considerar aumentar la dosis hasta la dosis inicial o cercana a ella una vez que disminuya la gravedad de la reacción adversa (ver secciones 4.4 y 4.8).

Hematológicas (ver también Tabla 3)

En adultos, se recomienda reducir la dosis si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es de entre 500 a < 750 células/mm³. En pacientes con RAN < 500 células/mm³ se debe suspender el tratamiento hasta que los valores de RAN vuelvan a ser > 1.000 células/mm³. En principio, se debe reiniciar el tratamiento con 90 microgramos de Pegasys y monitorizar el recuento de neutrófilos.

Se recomienda reducir la dosis a 90 microgramos si el recuento de plaquetas es de entre 25.000 a < 50.000 células/mm³. Se recomienda interrumpir la terapia si el recuento de plaquetas disminuye a niveles < 25.000 células/mm³.

Las recomendaciones especiales para el tratamiento de la anemia surgida en adultos durante el tratamiento son las siguientes: la dosis de ribavirina debe reducirse a 600 miligramos/día (200 miligramos por la mañana y 400 miligramos por la noche) en las siguientes situaciones: (1) pacientes sin cardiopatía grave que experimenten un descenso de la hemoglobina < 10 g/dl pero $\geq 8,5$ g/dl o (2) pacientes con enfermedad cardiovascular estable que experimenten un descenso de la hemoglobina de ≥ 2 g/dl durante al menos 4 semanas consecutivas, en cualquier momento del tratamiento. No se recomienda volver a administrar la dosis original. La administración de ribavirina se debe interrumpir en cualquiera de estos casos: (1) pacientes sin enfermedad cardiovascular grave que experimenten un descenso de la hemoglobina $< 8,5$ g/dl; (2) pacientes con enfermedad cardiovascular estable cuyos valores de hemoglobina se mantienen < 12 g/dl a pesar de administrar una dosis reducida durante 4 semanas. Si la anomalía revierte, se puede reanudar el tratamiento con ribavirina a dosis de 600 miligramos al día e incrementarla hasta 800 miligramos al día a juicio del médico. Se desaconseja volver a administrar la posología original.

Tabla 3: Ajuste de dosis en caso de reacción adversa en pacientes adultos (para más detalles, consulte el texto más arriba)

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

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

Función hepática

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

En los ensayos clínicos de HCC en pacientes adultos, se han observado aumentos aislados de ALT ($\geq 10x$ límite superior de la normalidad (LSN), o $\geq 2x$ NB para pacientes con unos NB de ALT $\geq 10x$ LSN) en 8 de 451 pacientes tratados con la terapia de combinación que se resolvieron sin modificación de la dosis. Si el aumento de ALT es progresivo o persistente, se debe reducir la dosis inicialmente a 135 microgramos. Se debe interrumpir la terapia cuando los aumentos de los niveles de ALT sean progresivos, a pesar de la reducción de dosis, o se acompañen de aumento de bilirrubina o evidencia de descompensación hepática (ver sección 4.4).

En pacientes con HBC, no son raras las subidas transitorias de niveles de ALT excediendo en ocasiones $10x$ LSN, y pueden reflejar aclaramiento inmunitario. Normalmente, no se debe iniciar el tratamiento si la ALT es $> 10x$ LSN. Se debería considerar la continuación del tratamiento con una monitorización más frecuente de la función hepática durante las subidas transitorias de ALT. Si se reduce la dosis o si se retira Pegasys, se puede continuar con la terapia una vez que el pico disminuya (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

El tratamiento de pacientes de edad avanzada con Pegasys no requiere modificar la posología recomendada de 180 microgramos una vez por semana (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes adultos con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda una disminución de la dosis de 135 mcg una vez a la semana en pacientes adultos con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ver sección 5.2). Con independencia de la dosis inicial o del grado de insuficiencia renal, estos pacientes deben ser monitorizados y deben llevarse a cabo reducciones adecuadas de la dosis de Pegasys si en el transcurso del tratamiento aparecen reacciones adversas.

Insuficiencia hepática

Se ha demostrado la eficacia y la inocuidad de Pegasys para los enfermos con cirrosis compensada (p.ej. Child-Pugh A). Sin embargo, no se ha evaluado Pegasys en pacientes con cirrosis descompensada (p.ej. Child-Pugh B o C o varices esofágicas hemorrágicas) (ver sección 4.3).

La clasificación de Child-Pugh divide a los pacientes en grupos A, B y C, o "Leve", "Moderado" y "Grave" correspondiendo a puntuaciones de 5-6, 7-9 y 10-15, respectivamente.

Evaluación modificada

Evaluación	Grado de anormalidad	Puntuación
Encefalopatía	Ninguno	1
	Grado 1-2	2
	Grado 3-4*	3
Ascitis	Ausencia	1
	Ligera	2
	Moderada	3
S-Bilirrubina (mg/dl)	<2	1
	2,0-3	2
	>3	3
(Unidad del SI = μmol/l)	<34	1
	34-51	2
	>51	3
S-Albúmina (g/dl)	>3,5	1
	3,5-2,8	2
	<2,8	3
INR	<1,7	1
	1,7-2,3	2
	>2,3	3

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

Población pediátrica

Pegasys está contraindicado en recién nacidos y niños de hasta 3 años debido a que contiene alcohol bencílico como excipiente (ver secciones 4.3 y 4.4).

Los pacientes que inicien tratamiento antes de cumplir 18 años deben continuar con la posología pediátrica hasta finalización de la terapia.

La posología de Pegasys en pacientes pediátricos está basada en el Área de Superficie Corporal (ASC). Para calcular el ASC, se recomienda utilizar la ecuación de Mosteller:

$$ASC (m^2) = \sqrt{\left(\frac{Altura (cm) \times Peso (kg)}{3600}\right)}$$

Se recomienda una duración de la terapia de 48 semanas en pacientes con HBC.

Antes de iniciar el tratamiento para la HBC, deben haberse registrado niveles persistentemente elevados de ALT sérica. La tasa de respuesta fue menor en pacientes sin un mínimo incremento en los niveles basales de ALT (ver sección 5.1).

La duración del tratamiento de Pegasys en combinación con ribavirina en pacientes pediátricos con HCC depende del genotipo viral. Los pacientes infectados con los genotipos virales 2 o 3 deben recibir 24 semanas de tratamiento, mientras que los pacientes infectados con cualquier otro genotipo deben recibir 48 semanas de tratamiento.

Los pacientes que presenten niveles detectables de ARN-VHC a pesar de haber recibido un tratamiento inicial de 24 semanas deben suspender el tratamiento, ya que es improbable que alcancen una respuesta virológica sostenida continuando con el tratamiento.

Para niños y adolescentes con HBC de 3 a 17 años de edad y con un ASC por encima de 0,54 m², y para niños y adolescentes con HCC de 5 a 17 años y con un ASC por encima de 0,71 m², las dosis recomendadas de Pegasys se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Recomendaciones posológicas de Pegasys en pacientes pediátricos con hepatitis B crónica y hepatitis C crónica

Intervalo (m ²) de Área de Superficie Corporal (ASC)		Dosis semanal (µg)
HCC	HBC	
0,71-0,74	0,54-0,74	65
0,75-1,08		90
1,09-1,51		135
>1,51		180

En pacientes pediátricos, en base a la toxicidad, se pueden realizar hasta 3 niveles de ajuste de dosis antes de considerar la interrupción o suspensión de la dosis (ver tabla 5).

Tabla 5: Recomendaciones para la modificación de la dosis de Pegasys en pacientes pediátricos con hepatitis C crónica o hepatitis B crónica

Dosis inicial (µg)	Reducción nivel 1 (µg)	Reducción nivel 2 (µg)	Reducción nivel 3 (µg)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Las recomendaciones de modificación de dosis de Pegasys en base a la toxicidad en pacientes pediátricos con HBC o HCC se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Recomendaciones para la modificación de la dosis de Pegasys en base a la toxicidad en pacientes pediátricos con hepatitis B crónica o hepatitis C crónica

Toxicidad	Modificación de la dosis de Pegasys
Neutropenia	De 500 a < 750 células/mm ³ : ajuste inmediato de nivel 1. De 250 a < 500 células/mm ³ : interrumpir la dosis hasta ≥ 1.000 células/mm ³ , después reanudar con un ajuste de dosis de nivel 2 y monitorizar. < 250 células/mm ³ (o neutropenia febril): suspender el tratamiento.
Trombocitopenia	Plaquetas de 25.000 a < 50.000 células/mm ³ : ajuste de nivel 2. Plaquetas < 25.000 células/mm ³ : suspender tratamiento.
Alanina aminotransferasa aumentada (ALT)	Con aumentos persistentes o crecientes ≥ 5 pero < 10x LSN, reducir la dosis con un ajuste de nivel 1 y hacer seguimiento semanal del nivel de ALT para asegurar que es estable o está decreciendo. Con valores persistentes de ALT ≥ 10x LSN suspender el tratamiento.

Ajuste de dosis en pacientes pediátricos – doble terapia con Pegasys y ribavirina

Para niños y adolescentes de 5 a 17 años con HCC, la dosis recomendada de ribavirina se basa en el peso corporal del paciente, con una dosis objetivo de 15 mg/kg/día, dividida en dos tomas diarias. Para niños y adolescentes de 23 kg o más, el esquema posológico tomando comprimidos de 200 mg de

ribavirina se incluye en la Tabla 7. Los pacientes y cuidadores no deben intentar romper los comprimidos de 200 mg.

Tabla 7: Recomendaciones posológicas de ribavirina en pacientes pediátricos con hepatitis C crónica de 5 a 17 años de edad

Peso corporal en kg (lbs)	Dosis diaria de ribavirina (Aprox. 15 mg/kg/día)	Número de comprimidos de ribavirina
23 – 33 (51-73)	400 mg/día	1 x 200 mg comprimidos A.M. 1 x 200 mg comprimidos P.M.
34 – 46 (75-101)	600 mg/día	1 x 200 mg comprimidos A.M. 2 x 200 mg comprimidos P.M.
47 – 59 (103-131)	800 mg/día	2 x 200 mg comprimidos A.M. 2 x 200 mg comprimidos P.M.
60 – 74 (132-163)	1.000 mg/día	2 x 200 mg comprimidos A.M. 3 x 200 mg comprimidos P.M.
≥ 75 (> 165)	1.200 mg/día	3 x 200 mg comprimidos A.M. 3 x 200 mg comprimidos P.M.

Es importante tener en cuenta que la ribavirina nunca debe administrarse en monoterapia. A menos que se indique lo contrario, el manejo de todas las demás toxicidades debe seguir las recomendaciones de los adultos.

En pacientes pediátricos, la toxicidad asociada al tratamiento con ribavirina, como la anemia surgida durante el tratamiento, se manejará mediante la reducción de la dosis completa. En la Tabla 8 se incluyen los niveles de reducción de dosis.

Tabla 8: Recomendaciones para la modificación de la dosis de ribavirina en pacientes pediátricos con hepatitis C crónica

Dosis completa (Aprox. 15 mg/kg/día)	Modificación de la dosis en un paso (Aprox. 7,5 mg/kg/día)	Número de comprimidos de ribavirina
400 mg/día	200 mg/día	1 x 200 mg comprimidos A.M.
600 mg/día	400 mg/día	1 x 200 mg comprimidos A.M. 1 x 200 mg comprimidos P.M.
800 mg/día	400 mg/día	1 x 200 mg comprimidos A.M. 1 x 200 mg comprimidos P.M.
1.000 mg/día	600 mg/día	1 x 200 mg comprimidos A.M. 2 x 200 mg comprimidos P.M.
1.200 mg/día	600 mg/día	1 x 200 mg comprimidos A.M. 2 x 200 mg comprimidos P.M.

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

Forma de administración

Pegasys se administra de forma subcutánea en el abdomen o en el muslo. La exposición a Pegasys se redujo en los estudios donde éste se administró en el brazo (ver sección 5.2).

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

Se recomienda una formación adecuada para quienes administren este medicamento y no sean profesionales sanitarios. Las “Instrucciones de uso”, proporcionadas en el embalaje, deben seguirse cuidadosamente por el paciente.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a los interferones alfa o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Hepatitis autoinmune
- Disfunción hepática grave o cirrosis hepática descompensada
- Historia de enfermedad cardíaca previa grave, incluida la cardiopatía inestable o no controlada durante los seis meses previos (ver sección 4.4)
- Pacientes VIH-VHC con cirrosis y un índice Child-Pugh ≥ 6 , excepto si sólo se debe a hiperbilirrubinemia indirecta causada por medicamentos como atazanavir e indinavir
- Combinación con telbivudina (ver sección 4.5)
- Recién nacidos y niños de hasta 3 años a causa del alcohol bencílico contenido como excipiente (ver sección 4.4 para alcohol bencílico)
- En pacientes pediátricos, la presencia o antecedentes de enfermedad psiquiátrica grave, especialmente depresión grave, ideación suicida o intento de suicidio.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Pacientes con existencia o con historial de acontecimientos psiquiátricos graves: Si se considera necesario el tratamiento con Pegasys en pacientes con existencia o con historial de acontecimientos psiquiátricos graves, éste solamente se debe iniciar tras haber garantizado un diagnóstico individualizado apropiado y un tratamiento terapéutico de los acontecimientos psiquiátricos. El uso de Pegasys está contraindicado en niños y adolescentes con presencia o antecedentes de enfermedades psiquiátricas graves (ver sección 4.3).

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

Crecimiento y desarrollo (niños y adolescentes):

Durante la terapia con Pegasys +/- ribavirina, con una duración de hasta 48 semanas en pacientes de 3 a 17 años, fue frecuente la pérdida de peso y la inhibición del crecimiento (ver secciones 4.8 y 5.1).

Se debe valorar cuidadosamente caso por caso, el beneficio esperado del tratamiento frente a los resultados de seguridad observados en niños y adolescentes en los ensayos clínicos (ver secciones 4.8 y 5.1). Es importante considerar que el tratamiento con Pegasys +/- ribavirina, indujo inhibición del crecimiento durante el tratamiento, cuya reversión no está clara.

El riesgo de inhibición del crecimiento se debe valorar frente a las características de la enfermedad del niño, tales como aparición de progresión de la enfermedad (principalmente fibrosis), comorbilidades que pueden influir negativamente sobre la progresión de la enfermedad (tales como coinfección por VIH), así como factores pronósticos de respuesta (para infección VHB, principalmente el genotipo del VHB y los niveles de ALT; para infección VHC, principalmente el genotipo del VHC y los niveles de VHC-ARN) (ver sección 5.1).

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

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe consignarse claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Pruebas de laboratorio antes y durante el tratamiento

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

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

- Recuento de plaquetas ≥ 90.000 células/mm³
- RAN ≥ 1.500 células/mm³
- Función tiroidea adecuadamente controlada (TSH y T4)

Las pruebas hematológicas se deben repetir a las 2 y a las 4 semanas y las bioquímicas a las 4 semanas. Durante la terapia se deben realizar pruebas adicionales periódicamente (incluyendo la monitorización de la glucosa).

En los ensayos clínicos, el tratamiento con Pegasys se ha asociado con una disminución del recuento total de leucocitos (WBC) y RAN, que generalmente comienza dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento (ver sección 4.8). Disminuciones posteriores a la octava semana de tratamiento fueron poco frecuentes. La disminución del RAN fue reversible al reducir la dosis o al interrumpir la terapia (ver sección 4.2), en la mayoría de los pacientes se alcanzaron valores normales en la semana octava y todos los pacientes recuperaron los niveles basales después de la semana 16 aproximadamente.

El tratamiento con Pegasys se ha asociado con una disminución del recuento de plaquetas, el cual retornó a los niveles previos al tratamiento durante el periodo de observación postratamiento (ver sección 4.8). En algunos casos es necesario modificar la dosis (ver sección 4.2).

En el 15 % de los pacientes con HCC en ensayos clínicos en tratamiento combinado de Pegasys con ribavirina se ha observado la aparición de anemia (hemoglobina < 10 g/dl). La frecuencia depende de la duración del tratamiento y dosis de ribavirina (ver sección 4.8). El riesgo de desarrollar anemia es más alto en la población femenina.

Se recomienda prudencia cuando se administre Pegasys junto con otros fármacos con efecto potencialmente mielosupresor.

Se ha notificado en la literatura que tras la administración de peginterferón y ribavirina en combinación con azatioprina puede producirse pancitopenia y supresión de la médula ósea entre la 3ª y la 7ª semana. Esta mielotoxicidad fue reversible en un plazo de 4 a 6 semanas tras la retirada del tratamiento antiviral del VHC junto con la azatioprina y no volvió a aparecer tras la reinstauración de cada tratamiento por separado (ver sección 4.5).

El uso de Pegasys y ribavirina en tratamiento combinado en pacientes con HCC en los que fracasó el tratamiento previo no se ha estudiado suficientemente en pacientes que interrumpieron el tratamiento anterior debido a reacciones adversas hematológicas. Los profesionales sanitarios que consideren el tratamiento de estos pacientes deberán sopesar detenidamente los riesgos respecto a los beneficios del retratamiento.

Sistema endocrino

Con el empleo de interferones alfa, incluido Pegasys, se han notificado anomalías de la función tiroidea o empeoramiento de enfermedades tiroideas preexistentes. Antes de comenzar la terapia con Pegasys, deberán medirse los niveles de TSH y T4. El tratamiento con Pegasys podrá iniciarse o continuarse si los niveles de TSH se pueden mantener en los rangos normales mediante medios farmacéuticos. Los niveles de TSH deberán determinarse durante el curso del tratamiento si el paciente desarrolla síntomas clínicos consistentes con una posible disfunción tiroidea (ver sección 4.8). Se ha observado hipoglucemia, hiperglucemia y diabetes mellitus con Pegasys (ver sección 4.8). Los pacientes con estas alteraciones que no puedan ser controlados de manera efectiva con la medicación, no deben comenzar el tratamiento con Pegasys en monoterapia o con Pegasys en combinación con ribavirina. Los pacientes que desarrollen estas alteraciones durante el tratamiento y que no puedan ser controlados con la medicación deben interrumpir el tratamiento con Pegasys o con Pegasys en combinación con ribavirina.

Sistema cardiovascular

El tratamiento con interferones alfa, Pegasys incluido, se ha asociado con la aparición de hipertensión, arritmias supraventriculares, insuficiencia cardíaca congestiva, dolor torácico e infarto de miocardio. Se recomienda efectuar un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento con Pegasys si el paciente sufre alteraciones cardíacas preexistentes. Si se observa un deterioro de la función cardiovascular se suspenderá el tratamiento de forma pasajera o definitiva. En pacientes con enfermedad cardiovascular, la anemia puede requerir reducción de la dosis o suspensión de la ribavirina (ver sección 4.2).

Función hepática

Se debe considerar la interrupción de Pegasys en aquellos pacientes con signos de descompensación hepática durante el tratamiento. Se ha observado aumento de los niveles de ALT por encima del nivel basal en pacientes tratados con Pegasys, incluyendo pacientes con respuesta virológica. Se debe interrumpir la terapia cuando el aumento de los niveles de ALT sea progresivo y clínicamente significativo, a pesar de la reducción de dosis, o se acompañe de aumento de la bilirrubina directa (ver secciones 4.2 y 4.8).

En la HBC, a diferencia de la HCC, no son poco frecuentes las exacerbaciones de la enfermedad durante el tratamiento y se caracterizan por incrementos transitorios y potencialmente significativos de ALT sérica. En ensayos clínicos con Pegasys en VHB, las elevaciones pronunciadas de transaminasas se acompañaron de leves cambios en otros parámetros de la función hepática y sin evidencia de descompensación hepática. Aproximadamente en la mitad de los casos de elevación que excedieron 10x LSN, la dosis de Pegasys se redujo o el tratamiento fue retirado hasta que las elevaciones de transaminasas disminuyeron, mientras que en el resto de casos no se modificó el tratamiento. Se recomendó una monitorización más frecuente de la función hepática en todos los casos.

Hipersensibilidad

Se han observado en casos raros reacciones de hipersensibilidad aguda grave (p.ej., urticaria, angioedema, broncoespasmo, anafilaxia) durante el tratamiento con interferón alfa. En este caso, se debe interrumpir el tratamiento e instituir inmediatamente la terapia médica apropiada para estos casos. El exantema pasajero no obliga a suspender el tratamiento.

Enfermedad autoinmune

Durante el tratamiento con interferón alfa se ha notificado el desarrollo de auto-anticuerpos y trastornos autoinmunes. Los pacientes predispuestos al desarrollo de trastornos autoinmunes pueden presentar un mayor riesgo. Los pacientes con signos o síntomas compatibles con trastornos autoinmunes deben ser cuidadosamente evaluados, así como el beneficio-riesgo del tratamiento continuado con interferón (ver también *Sistema endocrino* en las secciones 4.4 y 4.8).

Se han notificado casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) en pacientes con HCC tratados con interferón. Este síndrome es un trastorno inflamatorio granulomatoso que afecta a los ojos, sistema auditivo, meninges y piel. En caso de sospecha de síndrome VKH se debe retirar el tratamiento antiviral y se debe valorar el tratamiento con corticosteroides (ver sección 4.8).

Fiebre/infecciones

Dado que la fiebre puede asociarse con el síndrome pseudo-gripal notificado habitualmente durante el tratamiento con interferón, se deben excluir otras causas de fiebre persistente, en particular infecciones de tipo grave (bacterianas, víricas, fúngicas) especialmente en pacientes con neutropenia. Se han notificado infecciones graves (bacterianas, víricas, fúngicas) y sepsis durante el tratamiento con interferones alfa incluyendo Pegasys. Se debe iniciar inmediatamente un tratamiento anti-infeccioso adecuado y se debe considerar la interrupción del tratamiento.

Cambios oculares

Se han notificado con Pegasys en raras ocasiones, retinopatías, incluyendo hemorragias retinianas, manchas algodinosas, edema de papila, neuropatía óptica y obstrucción de las venas o de las arterias retinianas que pueden dar lugar a pérdida de visión. A todos los pacientes se les deberá realizar un examen oftalmológico basal. Cualquier paciente que manifieste un descenso o pérdida de la visión debe someterse a examen oftalmológico rápido y completo. Los pacientes adultos y pediátricos con trastornos oftalmológicos preexistentes (ej., retinopatía diabética o hipertensiva) deberán tener exámenes oftalmológicos periódicos durante el tratamiento con Pegasys. El tratamiento con Pegasys se debe interrumpir si el enfermo presenta nuevas lesiones oculares o experimenta un deterioro de las mismas.

Trastornos pulmonares

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

Trastornos de la piel

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

Trasplante

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

Coinfección VIH-VHC

Por favor consulte la Ficha Técnica de aquellos medicamentos antirretrovirales que se tomen de forma concomitante con el tratamiento para VHC con el fin de conocer y manejar las toxicidades específicas de cada producto y el potencial de toxicidades solapadas con Pegasys, con o sin ribavirina. En el estudio NR15961, en pacientes tratados simultáneamente con estavudina e interferón con o sin ribavirina, la incidencia de pancreatitis y/o acidosis láctica fue del 3 % (12/398).

Los pacientes coinfectados con VIH y que están en tratamiento con Terapia Anti-Retroviral de Gran Actividad (TARGA) pueden presentar un riesgo aumentado de desarrollar acidosis láctica. Por ello se deberá tener precaución cuando se añada Pegasys y ribavirina al tratamiento con TARGA (ver Ficha Técnica de ribavirina).

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

No se recomienda el uso concomitante de la ribavirina con la zidovudina debido al aumento del riesgo de anemia (ver sección 4.5).

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

En pacientes coinfectados VIH-VHC, se dispone de datos limitados de eficacia y seguridad en pacientes con recuento de CD4 menor de 200 células/ μ l. Por tanto, se debe garantizar la precaución en el tratamiento de aquellos pacientes con un recuento de CD4 bajo.

Trastornos dentales y periodontales

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

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

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

Excipientes

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

Pegasys contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

La administración de Pegasys 180 microgramos una vez por semana durante 4 semanas en varones sanos no tuvo ningún efecto sobre los perfiles farmacocinéticos de mefenitoína, dapsona, debrisoquina y tolbutamida, lo que indica que Pegasys carece de efecto *in vivo* sobre la actividad metabólica de las isoenzimas 3A4, 2C9, 2C19 y 2D6 del citocromo P450.

En el mismo estudio, se observó un aumento del 25 % en el AUC de teofilina (marcador de la actividad del citocromo P450 1A2) lo cual demuestra que Pegasys es un inhibidor de la actividad del citocromo P450 1A2. Las concentraciones séricas de teofilina deben monitorizarse y es necesario realizar ajustes apropiados de la dosis de teofilina en aquellos pacientes que tomen teofilina y Pegasys concomitantemente. La interacción máxima entre Pegasys y teofilina se produce, probablemente, tras más de 4 semanas de tratamiento con Pegasys.

Pacientes mono infectados con VHC y pacientes mono infectados con VHB

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

La ribavirina, a través de un efecto inhibitorio sobre la inosina monofosfato deshidrogenasa, puede interferir con el metabolismo de la azatioprina, produciendo posiblemente una acumulación de 6-metilinosina monofosfato (6-MTIMP), la cual se ha asociado con la mielotoxicidad de pacientes tratados con azatioprina. Se debe evitar el uso de peginterferón alfa-2a y ribavirina concomitantemente con azatioprina. En casos individuales en los que el beneficio de la administración concomitante de ribavirina con azatioprina supere el riesgo potencial, se recomienda realizar una estrecha monitorización hematológica durante el uso concomitante de azatioprina para identificar la aparición de signos de mielotoxicidad, interrumpiéndose el tratamiento con estos medicamentos en ese mismo momento (ver sección 4.4).

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

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

combinación de telbivudina con interferón alfa (pegilado o estándar). Por lo tanto, la combinación de Pegasys con telbivudina está contraindicada (ver sección 4.3).

Pacientes coinfectados VIH-VHC

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

No se recomienda la administración conjunta de ribavirina y didanosina. La exposición a la didanosina o sus metabolitos activos (dideoxiadenosina 5'-trifosfato) se ve incrementada *in vitro* cuando la didanosina se administra conjuntamente con ribavirina. Con el uso de ribavirina, se han notificado casos graves de insuficiencia hepática fulminante así como de neuropatía periférica, pancreatitis, e hiperlactatemia sintomática/acidosis láctica.

Se han notificado casos de exacerbación de la anemia debido a ribavirina cuando zidovudina forma parte del tratamiento del VIH, aunque aún no se ha determinado el mecanismo exacto. No se recomienda el uso concomitante de la ribavirina con la zidovudina debido al aumento del riesgo de anemia (ver sección 4.4). Se debe considerar la sustitución de la zidovudina en el tratamiento antirretroviral combinado, si éste ha sido previamente establecido. Esto es especialmente importante en pacientes con historial conocido de anemia inducida por zidovudina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay o hay una cantidad limitada de datos sobre el uso de peginterferón alfa-2a en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales tratados con interferón alfa-2a han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3) y se desconoce el posible riesgo para los seres humanos. Pegasys sólo se debe utilizar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.

Lactancia

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

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de peginterferón alfa-2a en la fertilidad en las mujeres. En monas se ha observado una prolongación del ciclo menstrual con peginterferón alfa 2a (ver sección 5.3).

Uso con ribavirina

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Pegasys sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se debe advertir a los pacientes que presenten mareos, confusión, somnolencia o fatiga que deben evitar conducir o manejar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Hepatitis B crónica en pacientes adultos

En ensayos clínicos de 48 semanas de tratamiento y 24 semanas de seguimiento, el perfil de seguridad para Pegasys en HBC fue similar al observado en HCC. Con excepción de la pirexia, la frecuencia de la mayoría de las reacciones adversas notificadas fue notablemente inferior en pacientes con HBC tratados con Pegasys en monoterapia en comparación con pacientes con HCC tratados también con Pegasys en monoterapia (ver Tabla 9). El 88 % de los pacientes tratados con Pegasys experimentaron reacciones adversas en comparación con el 53 % de los pacientes en el grupo comparador de lamivudina, mientras que el 6 % de los pacientes tratados con Pegasys y el 4 % de los pacientes tratados con lamivudina experimentaron efectos adversos graves durante los ensayos. El 5 % de los pacientes abandonaron el tratamiento con Pegasys debido a reacciones adversas o anomalías de laboratorio, mientras que menos del 1 % abandonó el tratamiento con lamivudina por esta misma razón. El porcentaje de pacientes con cirrosis que abandonó el tratamiento fue similar al de la población total en cada grupo de tratamiento.

Hepatitis C crónica en pacientes adultos

La frecuencia y gravedad de las reacciones adversas comunicadas más frecuentemente con Pegasys es similar a las comunicadas con interferón alfa-2a (ver Tabla 9). Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente con Pegasys 180 microgramos fueron en su mayoría de gravedad leve a moderada y fueron tratadas sin necesidad de modificación de dosis o interrupción del tratamiento.

Hepatitis C crónica en pacientes no respondedores a un tratamiento previo

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

En otro ensayo clínico, los pacientes no respondedores con fibrosis avanzada o cirrosis (valor Ishak de 3 a 6) y recuentos basales de plaquetas tan bajos como 50.000 células/mm³ fueron tratados durante 48 semanas. Las anomalías de laboratorio hematológicas observadas durante las primeras 20 semanas del ensayo incluyeron anemia (26 % de los pacientes tenían un nivel de hemoglobina < 10 g/dl), neutropenia (30 % tenían un RAN < 750 células/mm³) y trombocitopenia (13 % tenían un recuento de plaquetas < 50.000 células/mm³) (ver sección 4.4).

Hepatitis C crónica y co-infección por VIH

En pacientes coinfectados VIH-VHC, los perfiles de reacciones adversas clínicas comunicadas con Pegasys, solo o en combinación con ribavirina fueron similares a aquellos observados en pacientes mono infectados con VHC. Se han comunicado reacciones adversas en $\geq 1\%$ a $\leq 2\%$ de los pacientes VIH-VHC tratados con Pegasys en combinación con ribavirina: hiperlactacidemia/acidosis láctica, gripe, neumonía, inestabilidad afectiva, apatía, tinnitus, dolor faringolaríngeo, queilitis, lipodistrofia adquirida y cromaturia. El tratamiento con Pegasys se asoció a descensos en el recuento absoluto de células CD4+ durante las primeras 4 semanas sin una reducción en el porcentaje de células CD4+. El descenso en el recuento de células CD4+ fue reversible cuando se disminuyó la dosis o cesó el tratamiento. El uso de Pegasys no tuvo un impacto negativo apreciable sobre el control de la viremia de VIH durante el tratamiento o el seguimiento. Se dispone de pocos datos sobre seguridad en pacientes coinfectados con recuento de células CD4+ < 200/microlitro.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 9 resume los efectos adversos comunicados con Pegasys en monoterapia en pacientes adultos con HBC o HCC y con Pegasys en combinación con ribavirina en pacientes con HCC. Los efectos adversos notificados en ensayos clínicos se agrupan de acuerdo a su frecuencia de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raros ($< 1/10.000$). Para notificaciones espontáneas de efectos adversos durante la experiencia poscomercialización la frecuencia se desconoce (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 9: Efectos adversos notificados con Pegasys en monoterapia para HBC o HCC o en combinación con ribavirina para pacientes con HCC en ensayos clínicos y poscomercialización

Sistema corporal	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Bronquitis, infección de las vías respiratorias altas, candidiasis oral, herpes simple, infecciones fúngicas, víricas y bacterianas	Neumonía, infecciones de la piel	Endocarditis, otitis externa		Sepsis
Neoplasias benignas y malignas			Tumor hepático			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia, anemia, linfadenopatía		Pancitopenia	Anemia aplásica	Aplasia eritrocitaria pura
Trastornos del sistema inmunológico			Sarcoidosis, tiroiditis	Anafilaxia, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide	Púrpura trombocitopénica idiopática o trombótica	Rechazo de injerto hepático y renal, enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo, hipertiroidismo	Diabetes	Cetoacidosis diabética		

Sistema corporal	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia		Deshidratación			
Trastornos psiquiátricos	Depresión*, ansiedad, insomnio*	Agresividad, alteraciones del estado de ánimo, trastornos emocionales, nerviosismo, disminución de la libido	Ideación suicida, alucinaciones	Suicidio, trastornos psicóticos		Manía, trastornos bipolares, ideación homicida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos*, dificultad para concentrarse	Síncope, migraña, alteración de la memoria, debilidad, hipoestesia, hiperestesia, parestesia, temblores, alteraciones del gusto, pesadillas, somnolencia	Neuropatía periférica	Coma, convulsiones, parálisis facial		Isquemia cerebral
Trastornos oculares		Visión borrosa, dolor ocular, oftalmítis, xeroftalmia	Hemorragia retiniana	Neuropatía óptica, edema de papila, alteración vascular de la retina, retinopatía, úlcera corneal	Pérdida de visión	Desprendimiento de retina seroso, neuritis óptica
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo, otalgia	Pérdida de audición			
Trastornos cardíacos		Taquicardia, edema periférico, palpitaciones		Infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía, angina, arritmia, fibrilación auricular, pericarditis, taquicardia supraventricular		
Trastornos vasculares		Sofocos	Hipertensión	Hemorragia cerebral, vasculitis		Isquemia periférica

Sistema corporal	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, tos	Disnea de esfuerzo, epistaxis nasofaringitis, congestión sinusal, congestión nasal rinitis, dolor de garganta	Respiración estenótica	Neumonitis intersticial incluyendo desenlace mortal, embolia pulmonar		Hipertensión arterial pulmonar [§]
Trastornos gastrointestinales	Diarrea*, náuseas*, dolor abdominal*	Vómitos, dispepsia, disfagia, ulceración bucal, hemorragia gingival, glositis, estomatitis, flatulencia, sequedad de boca	Hemorragia digestiva	Úlcera péptica, pancreatitis		Colitis isquémica, pigmentación de la lengua
Trastornos hepatobiliares			Disfunción hepática	Insuficiencia hepática, colangitis, esteatosis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, dermatitis, prurito, sequedad de piel	Psoriasis, urticaria, eczema, rash, aumento de la sudoración, lesiones cutáneas, reacciones de fotosensibilidad, sudores nocturnos			Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, angioedema, eritema multiforme	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia, artralgia	Dolor de espalda, artritis, debilidad muscular, dolores óseos, dolor de cuello, dolor musculoesquelético, calambres musculares		Miositis		Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios				Insuficiencia renal		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Impotencia				

Sistema corporal	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Pirexia, escalofríos*, dolor*, astenia, fatiga, reacción en el lugar de la inyección*, irritabilidad*	Dolor torácico, enfermedad pseudogripal, malestar general, letargia, sofocos, sed				
Exploraciones complementarias		Pérdida de peso				
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				Sobredosis		

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

§ Ficha técnica de los productos que contienen interferón, ver debajo de Hipertensión arterial pulmonar.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipertensión arterial pulmonar

Se han notificado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con medicamentos que contienen interferón alfa, especialmente en pacientes con factores de riesgo para HAP (como hipertensión portal, infección por el VIH o cirrosis). Los episodios se notificaron en distintos momentos, incluso varios meses después de comenzar el tratamiento con interferón alfa.

Valores de laboratorio

El tratamiento con Pegasys se asoció con valores de laboratorio anormales: incremento de ALT, incremento de la bilirrubina, alteraciones de electrolitos (hipopotasemia, hipocalcemia, hipofosfatemia), hiperglucemia, hipoglucemia y elevación de triglicéridos (ver sección 4.4). Tanto con Pegasys en monoterapia, como en tratamiento combinado con ribavirina, un 2 % de los pacientes experimentaron incremento de los niveles de ALT que condujeron a una modificación de la dosis o interrupción del tratamiento.

El tratamiento con Pegasys se asoció con una disminución de los valores hematológicos (leucopenia, neutropenia, linfocitopenia, trombocitopenia y de la hemoglobina), que generalmente mejoraron al modificar la dosis, y volvieron a los valores previos al tratamiento entre 4-8 semanas tras cesar la terapia (ver secciones 4.2 y 4.4).

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

Anticuerpos anti-interferón

El 1-5 % de los pacientes tratados con Pegasys presentaron anticuerpos neutralizantes antiinterferón. Como con otros interferones, se vio una mayor incidencia de anticuerpos neutralizantes en HBC. Sin embargo, en ninguna de las enfermedades se correlacionó con una falta de respuesta terapéutica.

Función tiroidea

El tratamiento con Pegasys se ha asociado con anormalidades clínicamente significativas en los valores de laboratorio de la función tiroidea que requirieron intervención clínica (ver sección 4.4). La frecuencia observada (4,9 %) entre los pacientes que recibieron Pegasys/ribavirina (NV15801) se asemeja a la descrita con otros interferones.

Valores de laboratorio en pacientes coinfectados con VIH-VHC

Aunque se dieron con más frecuencia toxicidades hematológicas por neutropenia, trombocitopenia y anemia en pacientes con VIH-VHC, la mayoría se pudieron controlar mediante la modificación de la dosis, el uso de factores de crecimiento y de forma poco frecuente la interrupción prematura del tratamiento. Se observó un descenso en los niveles de ANC por debajo de 500 células/mm³ en el 13 % y 11 % de los pacientes que recibieron Pegasys en monoterapia y en combinación, respectivamente. También se observó una disminución de las plaquetas por debajo de 50.000 células/mm³ en el 10 % y 8 % de los pacientes que recibieron Pegasys en monoterapia y en combinación, respectivamente. Se comunicaron casos de anemia (hemoglobina < 10 g/dl) en el 7 % y 14 % de los pacientes tratados con Pegasys en monoterapia o en combinación, respectivamente.

Población pediátrica

Hepatitis B crónica

En un ensayo clínico (YV25718) con 111 pacientes pediátricos (de 3 a 17 años de edad) tratados con Pegasys durante 48 semanas, el perfil de seguridad fue consistente con el observado en adultos con HBC y en pacientes pediátricos con HCC.

Los cambios medios desde el inicio en altura y peso para las puntuaciones Z de la edad en la semana 48 del tratamiento en el estudio YV25718 fueron de -0,07 y -0,21 (n=108 y n=106 respectivamente) para los pacientes tratados con Pegasys en comparación con -0,01 y -0,08 (n=47 cada uno) en pacientes no tratados. En la semana 48 del tratamiento con Pegasys, se observó una disminución del percentil de altura o peso de más de 15 percentiles en las curvas de crecimiento normales observado en el 6 % de los pacientes para la altura y el 13 % de los pacientes para el peso, mientras que en el grupo no tratado fue del 2 % de los pacientes para la altura y del 9 % para el peso. Se observó la recuperación del crecimiento después del tratamiento en la mayoría de los pacientes en los estudios de seguimiento a corto plazo (81 % hasta 2 años) y a largo plazo (82 % hasta 5 años).

Hepatitis C crónica

En un ensayo clínico con 114 pacientes pediátricos (de 5 a 17 años de edad) tratados con Pegasys solo o en combinación con ribavirina (ver sección 5.1), fue necesario el ajuste de dosis en aproximadamente un tercio de los pacientes, siendo lo más frecuente por neutropenia y anemia. En general, el perfil de seguridad observado en pacientes pediátricos fue similar al observado en adultos. En el estudio pediátrico, las reacciones adversas más frecuentes en pacientes tratados hasta 48 semanas con la terapia combinada de Pegasys y ribavirina fueron enfermedad de tipo gripal (91 %), cefalea (64 %), trastorno gastrointestinal (56 %) y reacción en el lugar de inyección (45 %). En la Tabla 10 se incluye un listado completo de las reacciones adversas notificadas en este grupo de tratamiento (n = 55). En siete pacientes que recibieron tratamiento combinado de Pegasys y ribavirina durante 48 semanas se suspendió la terapia por motivos de seguridad (depresión, evaluación psiquiátrica anormal, ceguera transitoria, exudados retinianos, hiperglucemia, diabetes mellitus tipo 1 y anemia). La mayoría de las reacciones adversas notificadas en el estudio fueron de gravedad leve a moderada. En el grupo de la terapia combinada de Pegasys más ribavirina se notificaron reacciones adversas graves en 2 pacientes (hiperglucemia y colecistectomía).

Se observó inhibición del crecimiento en pacientes pediátricos (ver sección 4.4). Los pacientes pediátricos tratados con la terapia de combinación de Pegasys más ribavirina mostraron un retraso en el aumento de peso y de altura tras 48 semanas de tratamiento en comparación con el inicio. Los percentiles de “peso por edad” y de “altura por edad” de los pacientes de la población normal disminuyeron durante el tratamiento. Al final de los 2 años de seguimiento tras el tratamiento, la mayoría de los pacientes volvieron a mostrar percentiles basales normales en la curva de crecimiento para peso y altura (el percentil de peso medio fue del 64 % al inicio y del 60 % a los 2 años postratamiento; el percentil de altura medio fue del 54 % al inicio y del 56 % a los 2 años postratamiento). Al final del tratamiento, el 43 % de los pacientes tuvieron una disminución del percentil peso de 15 percentiles o más, y el 25 % (13 de 53) tuvieron una disminución del percentil altura de 15 percentiles o más en las curvas de crecimiento normales. A los 2 años postratamiento, el 16 % (6 de 38) de los pacientes continuaba 15 percentiles o más por debajo de su curva de peso basal y el 11 % (4 de 38) continuaba 15 percentiles o más por debajo de su curva de altura basal.

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

Tabla 10: Reacciones adversas notificadas en pacientes pediátricos infectados con VHC y asignados a Pegasys más ribavirina en el estudio NV17424

Sistema corporal	Muy frecuentes	Frecuentes
Infecciones e infestaciones		Mononucleosis infecciosa, faringitis estreptocócica, influenza, gastroenteritis viral, candidiasis, gastroenteritis, absceso dental, orzuelo, infección del tracto urinario, nasofaringitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Hiper glucemia, diabetes mellitus tipo 1
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Depresión, ansiedad, alucinación, comportamiento anormal, agresión, reacción de ira, déficit de atención / trastorno de hiperactividad
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo, alteración de la atención, migraña
Trastornos oculares		Ceguera transitoria, exudados retinianos, alteración visual, irritación ocular, dolor ocular, prurito en el ojo
Trastornos del oído y del laberinto		Dolor de oídos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Trastorno gastrointestinal	Dolor en la zona superior del abdomen, estomatitis, náuseas, estomatitis aftosa, alteración oral
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, prurito, alopecia	Hinchazón de cara, erupción medicamentosa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético	Dolor de espalda, dolor en una extremidad
Trastornos renales y urinarios		Disuria, incontinencia, trastorno del tracto urinario
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Secreción vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Enfermedad de tipo gripal, reacción en la zona de inyección, irritabilidad, fatiga	Pirexia, hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo, dolor
Exploraciones complementarias		Evaluación psiquiátrica anormal
Procedimientos médicos y quirúrgicos		Extracción dental, colecistectomía
Circunstancias sociales		Problema de enseñanza

Valores de laboratorio

Puede ser necesario reducir la dosis o suspender de forma permanente el tratamiento en el caso de disminuciones de hemoglobina, neutrófilos, plaquetas o aumento de ALT (ver sección 4.2). La mayoría de las alteraciones de laboratorio observadas durante el ensayo clínico volvieron a los niveles basales poco después de la suspensión del tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se han notificado casos de sobredosis que consistieron en la administración de dos inyecciones en días consecutivos (en vez de dosis semanales) hasta inyecciones diarias durante 1 semana (es decir, 1.260 microgramos/semana). Ninguno de estos pacientes experimentó reacciones inusuales, graves o que limitaran el tratamiento. Se han administrado dosis semanales de hasta 540 y 630 microgramos en ensayos clínicos en las indicaciones de carcinoma de células renales y leucemia mieloide crónica, respectivamente. La toxicidad limitante de dosis consistió en fatiga, elevación de enzimas hepáticas, neutropenia y trombocitopenia, de forma consecuente con la terapia con interferón.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunoestimulantes, interferón, código ATC: L03AB11

Mecanismo de acción

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

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

Efectos farmacodinámicos

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

Eficacia clínica y seguridad

Hepatitis B crónica

Predicción de la respuesta

Un metaanálisis a nivel de pacientes en 9 estudios clínicos de Pegasys (n = 1.423) en pacientes con HBC con AgHBe positivo y AgHBe negativo, demostró que los niveles de AgHBs y de ADN del VHB en la semana 12 del tratamiento son predictivos en ciertos genotipos del resultado final del tratamiento en la semana 24 tras el tratamiento. Las características operativas de estos biomarcadores se presentan en la Tabla 11. No puede ser identificado un único biomarcador con un límite para optimizar todas las características operativas (valor predictivo negativo (VPN), sensibilidad, especificidad) y características prácticas (sencillez, comodidad). La consideración para la interrupción temprana del tratamiento se debe evaluar en el contexto de una situación clínica particular.

Para los pacientes AgHBe positivos con infección por el genotipo B y C del VHB, el AgHBs > 20.000 UI/ml o el ADN del VHB > 8 log₁₀ UI/ml en la semana 12 tras el inicio del tratamiento, está asociado con una alta probabilidad de fracaso para alcanzar la seroconversión para el AgHBe y el ADN-VHB < 2.000 UI/ml a las 24 semanas después del tratamiento (VPN > 90%). Para los genotipos A y D del VHB, el tamaño del subgrupo fue insuficiente para ser analizado.

Para los pacientes AgHBe negativos con infección por el genotipo D del VHB, el AgHBs > 20.000 UI/ml o el ADN del VHB > 6.5 log₁₀ UI/ml en la semana 12 tras el inicio del tratamiento, está asociado con una alta probabilidad de fracaso para alcanzar el ADN-VHB <2.000 UI/ml y una normalización de ALT en la semana 24 después del tratamiento. El tamaño del subgrupo del genotipo A del VHB fue insuficiente para ser analizado. No puede ser identificado un biomarcador con un rendimiento aceptable para los pacientes negativos para AgHBe con infección por el genotipo B o C del VHB.

Se pueden considerar otros biomarcadores publicados en el tratamiento que son predictivos del resultado final del tratamiento con Pegasys.

Tabla 11: Comportamiento de los biomarcadores individuales en la semana 12 del tratamiento en pacientes positivos y negativos para AgHBe en HBC según el genotipo

Genotipo	Límite (IU/ml)	VPN	Sensibilidad	Especificidad
AgHBe-positivo^(a)				
B	AgHBs > 20.000	0,93	0,96	0,23
	ADN VHB > 8 log ₁₀	0,90	0,94	0,26
C	AgHBs > 20.000	0,96	0,97	0,22
	ADN VHB > 8 log ₁₀	0,98	0,98	0,19
AgHBe-negativo^(a)				
D	AgHBs > 20.000	0,91	0,94	0,16
	ADN VHB > 6,5 log ₁₀	1,00	1,00	0,11

VPN = valor predictivo negativo; Sensibilidad = % pacientes respondedores que no cumplen con la regla de interrupción; Especificidad = % pacientes no respondedores que cumplen con la regla de interrupción.

(a) La respuesta al tratamiento para los pacientes positivos para AgHBe se definió como seroconversión para el AgHBe (definida como pérdida de AgHBe y presencia de anti-HBe) + ADN del VHB <2.000 UI/ml a los 6 meses después del tratamiento y la respuesta al tratamiento para pacientes negativos para AgHBe se definió como ADN del VHB <2.000 UI/ml + normalización de ALT a los 6 meses después del tratamiento.

Todos los ensayos clínicos reclutaron pacientes con HBC que tuvieran replicación viral activa medida por el ADN del VHB, niveles elevados de ALT y una biopsia hepática consistente con hepatitis crónica. El estudio WV16240 reclutó pacientes que eran positivos para AgHBe, mientras que el estudio WV16241 reclutó pacientes que eran negativos para AgHBe y positivos para anti-HBe. En ambos estudios, la duración del tratamiento fue de 48 semanas con un seguimiento de 24 semanas sin tratamiento. Ambos estudios comparaban Pegasys más placebo vs. Pegasys más lamivudina vs. lamivudina sola. No se incluyeron pacientes co-infectados VHB-VIH en estos ensayos clínicos.

Las tasas de respuesta al final del seguimiento de los dos estudios se presentan en la Tabla 12. En el estudio WV16240, los parámetros de eficacia primarios fueron la seroconversión para el AgHBe y el ADN del VHB por debajo de 10⁵ copias/ml. En el estudio WV16241, los parámetros de eficacia primarios fueron la normalización de ALT y el ADN del VHB por debajo de 2 x 10⁴ copias/ml. El ADN del VHB fue medido por el ensayo COBAS AMPLICOR HBV MONITOR™ (límite de detección 200 copias/ml).

Un total de 283/1351 (21 %) pacientes tenían fibrosis avanzada o cirrosis, 85/1351 (6 %) tenían cirrosis. No hubo diferencia en la tasa de respuesta entre estos pacientes y aquellos sin fibrosis avanzada o cirrosis.

Tabla 12: Respuesta serológica, virológica y bioquímica en hepatitis B crónica

Parámetros de Respuesta	AgHBe positivo Estudio WV16240			AgHBe negativo / anti-HBe positivo Estudio WV16241		
	Pegasys 180 µg y Placebo (N = 271)	Pegasys 180 µg y Lamivudina 100 mg (N = 271)	Lamivudina 100 mg (N = 272)	Pegasys 180 µg y Placebo (N = 177)	Pegasys 180 µg y Lamivudina 100 mg (N = 179)	Lamivudina 100 mg (N = 181)
Seroconversión para el AgHBe	32 % [#]	27 %	19 %	N/A	N/A	N/A
Respuesta ADN VHB *	32 % [#]	34 %	22 %	43 % [#]	44 %	29 %
Normalización ALT	41 % [#]	39 %	28 %	59 % [#]	60 %	44 %
Seroconversión para el AgHBs	3 % [#]	3 %	0 %	3 %	2 %	0 %

* Para pacientes AgHBe-positivos: ADN VHB < 10⁵ copias/ml

Para pacientes AgHBe-negativo /anti-HBe-positivo: ADN VHB < 2 x 10⁴ copias/ml

valor de p (vs. lamivudina) ≤ 0,01 (Test estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel)

La respuesta histológica fue similar en los tres grupos de tratamiento en cada estudio, sin embargo, los pacientes que mostraban una respuesta sostenida 24 semanas después del fin del tratamiento fueron también los que significativamente tenían más probabilidad de mostrar una mejora histológica.

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

Hepatitis C crónica

Predicción de la respuesta

Por favor consultar el apartado 4.2, en la Tabla 2.

Dosis-respuesta en monoterapia

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

Ensayos clínicos confirmatorios en pacientes adultos no tratados previamente

En todos los ensayos clínicos se reclutaron pacientes no tratados previamente con interferón, con HCC confirmada por niveles de VHC ARN detectables en suero, niveles elevados de ALT (con excepción del estudio NR16071) y biopsia hepática confirmando hepatitis crónica. El estudio NV15495 reclutó de forma específica pacientes con un diagnóstico histológico de cirrosis (alrededor del 80 %) o transición hacia cirrosis (sobre el 20 %). En el estudio NR15961, se incluyeron solamente pacientes coinfectados con VIH-VHC (ver Tabla 21). Estos pacientes tenían la enfermedad de VIH estable y el recuento medio de células T-CD4 fue de alrededor de 500 células/µl.

Para ver los regímenes de tratamiento, duración y resultados del estudio en pacientes mono infectados con VHC y pacientes coinfectados con VIH-VHC consultar las Tablas 13, 14, 15 y Tabla 21,

respectivamente. La respuesta virológica se definió por VHC ARN indetectable, medido por el test de COBAS AMPLICOR® HCV, versión 2.0 (límite de detección 100 copias/ml equivalente a 50 Unidades Internacionales/ml) y una respuesta sostenida de una muestra negativa aproximadamente 6 meses después del final del tratamiento.

Tabla 13: Respuesta virológica en pacientes con HCC

	Pegasys en monoterapia				Pegasys en tratamiento combinado		
	No cirróticos y cirróticos		Cirróticos		No cirróticos y cirróticos		
	Ensayo NV15496 + NV15497 + NV15801		Ensayo NV15495		Ensayo NV15942	Ensayo NV15801	
	Pegasys 180 µg (N = 701) 48 semanas	Interferón alfa-2a 6 MUI/3 MUI y 3 MUI (N = 478) 48 semanas	Pegasys 180 µg (N = 87) 48 semanas	Interferón alfa-2a 3 MUI (N = 88) 48 semanas	Pegasys 180 µg y Ribavirina 1.000/1.200 mg (N = 436) 48 semanas	Pegasys 180 µg y Ribavirina 1.000/1.200 mg (N = 453) 48 semanas	Interferón alfa-2b 3 MUI y Ribavirina 1.000/1.200 mg (N = 444) 48 semanas
Respuesta al final del tratamiento	55 - 69 %	22 - 28 %	44 %	14 %	68 %	69 %	52 %
Respuesta total sostenida	28 - 39 %	11 - 19 %	30 %*	8 %*	63 %	54 %**	45 %**

* IC del 95 % para la diferencia: 11 % a 33 % valor de p (test estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,001

** IC del 95 % para la diferencia: 3 % a 16 % valor de p (test estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,003

Las respuestas virológicas de pacientes mono infectados con VHC tratados con Pegasys en combinación con ribavirina en relación al genotipo y la carga viral antes del tratamiento y en relación al genotipo, carga viral antes del tratamiento y respuesta virológica rápida en la semana 4, se resumen en la Tabla 14 y Tabla 15, respectivamente. Los resultados del estudio NV15942 proporcionan la justificación para recomendar el régimen de tratamiento en base al genotipo, carga viral basal y respuesta virológica en la semana 4 (ver Tablas 1, 14 y 15).

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

Tabla 14: Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo y la carga viral antes del tratamiento en pacientes con HCC después de ser tratados con Pegasis en combinación con ribavirina

	Ensayo NV15942				Ensayo NV15801	
	Pegasis 180 µg y Ribavirina 800 mg 24 semanas	Pegasis 180 µg y Ribavirina 1.000/1.200 mg 24 semanas	Pegasis 180 µg y Ribavirina 800 mg 48 semanas	Pegasis 180 µg y Ribavirina 1.000/1.200 mg 48 semanas	Pegasis 180 µg y Ribavirina 1.000/1.200 mg 48 semanas	Interferón alfa-2b 3 MUI y Ribavirina 1.000/1.200 mg 48 semanas
Genotipo 1	29 %	42 % (49/118)*	41 %	52 %	45 % (134/298)	36 % (103/285)
Carga viral baja	(29/101)	52 % (37/71)	(102/250)*	(142/271)*	53 % (61/115)	44 % (41/94)
Carga viral alta	41 % (21/51)	26 % (12/47)	55 % (33/60)	65 % (55/85)	40 % (73/182)	33 % (62/189)
	16 % (8/50)		36 % (69/190)	47 % (87/186)		
Genotipo 2/3	84 %	81 % (117/144)	79 % (78/99)	80 % (123/153)	71 % (100/140)	61 % (88/145)
Carga viral baja	(81/96)	83 % (39/47)	88 % (29/33)	77 % (37/48)	76 % (28/37)	65 % (34/52)
Carga viral alta	85 % (29/34)	80 % (78/97)	74 % (49/66)	82 % (86/105)	70 % (72/103)	58 % (54/93)
	84 % (52/62)					
Genotipo 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

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

* Pegasis 180 µg y ribavirina 1.000/1.200 mg, 48 semanas vs. Pegasis 180 µg y ribavirina 800 mg, 48 semanas:

Odds Ratio (IC del 95 %) = 1,52 (1,07 a 2,17) Valor de p (test estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,020

* Pegasis 180 µg y ribavirina 1.000/1.200 mg, 48 semanas vs. Pegasis 180 µg y ribavirina 1.000/1.200 mg, 24 semanas:

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

La posibilidad de considerar acortar la duración del tratamiento a 24 semanas en pacientes con genotipo 1 y 4 se estudió en base a la respuesta virológica rápida sostenida observada en pacientes con respuesta virológica rápida en la semana 4, en los estudios NV15942 y ML17131 (ver Tabla 15).

Tabla 15: Respuesta virológica sostenida basada en una respuesta viral rápida en la semana 4 en pacientes con HCC genotipo 1 y 4 después de ser tratados con Pegasis en combinación con ribavirina

	Ensayo NV15942		Ensayo ML17131
	Pegasis 180 µg y Ribavirina 1.000/1.200 mg 24 semanas	Pegasis 180 µg y Ribavirina 1.000/1.200 mg 48 semanas	Pegasis 180 µg y Ribavirina 1.000/1.200 mg 24 semanas
Genotipo 1 RVR	90 % (28/31)	92 % (47/51)	77 % (59/77)
Carga viral baja	93 % (25/27)	96 % (26/27)	80 % (52/65)
Carga viral alta	75 % (3/4)	88 % (21/24)	58 % (7/12)
Genotipo 1 sin RVR	24 % (21/87)	43 % (95/220)	-
Carga viral baja	27 % (12/44)	50 % (31/62)	-
Carga viral alta	21 % (9/43)	41 % (64/158)	-
Genotipo 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92 % (22/24)
Genotipo 4 sin RVR	(3/6)	(4/6)	-

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

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

Aunque limitado, los datos indicaron que una disminución del tratamiento a 24 semanas podría estar asociado con un mayor riesgo de recaída (ver Tabla 16).

Tabla 16: Recaída de la respuesta virológica al final del tratamiento en pacientes con respuesta virológica rápida

	Ensayo NV15942		Ensayo NV15801
	Pegasys 180 µg y Ribavirina 1.000/1.200 mg 24 semanas	Pegasys 180 µg y Ribavirina 1.000/1.200 mg 48 semanas	Pegasys 180 µg y Ribavirina 1.000/1.200 mg 48 semanas
Genotipo 1 RVR	6,7 % (2/30)	4,3 % (2/47)	0 % (0/24)
Carga viral baja	3,8 % (1/26)	0 % (0/25)	0 % (0/17)
Carga viral alta	25 % (1/4)	9,1 % (2/22)	0 % (0/7)
Genotipo 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0 % (0/4)

Se examinó la posibilidad de reducir la duración del tratamiento a 16 semanas en pacientes con genotipo 2 o 3 sobre la base de una respuesta virológica sostenida observada en pacientes con respuesta virológica rápida hacia la semana 4 en el ensayo NV17317 (ver Tabla 17).

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

La respuesta viral sostenida alcanzada con 16 semanas de tratamiento y con 24 semanas de tratamiento fue también examinada en un análisis retrospectivo en un subgrupo de pacientes que eran ARN-VHC negativos hacia la semana 4 y tenían una carga viral baja en el estado basal (ver Tabla 17).

Tabla 17: Respuesta virológica sostenida general y basada en una respuesta viral rápida en la semana 4 en pacientes con HCC genotipo 2 o 3 después de ser tratados con Pegasys en combinación con ribavirina

	Ensayo NV17317			
	Pegasys 180 µg & Ribavirina 800 mg 16 semanas	Pegasys 180 µg & Ribavirina 800 mg 24 semanas	Diferencia de tratamiento [IC del 95 %]	valor p
Genotipo 2 o 3	65 % (443/679)	76 % (478/630)	-10,6 % [-15,5 %; -0,06 %]	P < 0,0001
Genotipo 2 o 3 RVR	82 % (378/461)	90 % (370/410)	-8,2 % [-12,8 %; -3,7 %]	P = 0,0006
Carga viral baja	89 % (147/166)	94 % (141/150)	-5,4 % [-12 %; 0,9 %]	P = 0,11
Carga viral alta	78 % (231/295)	88 % (229/260)	-9,7 % [-15,9 %; -3,6 %]	P = 0,002

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

RVR = respuesta viral rápida (ARN VHC indetectable) en la semana 4

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

Los datos indicaron que la reducción del tratamiento a 16 semanas está asociado a un mayor riesgo de recaída (ver Tabla 18).

Tabla 18: Recaída de la respuesta virológica al final del tratamiento en pacientes con genotipo 2 o 3 con una respuesta viral rápida

Ensayo NV17317				
	Pegasys 180 µg & Ribavirina 800 mg 16 semanas	Pegasys 180 µg & Ribavirina 800 mg 24 semanas	Diferencia de tratamiento [IC del 95 %]	valor p
Genotipo 2 o 3 RVR	15 % (67/439)	6 % (23/386)	9,3 % [5,2 %; 13,6 %]	P < 0,0001
Carga viral baja	6 % (10/155)	1 % (2/141)	5 % [0,6 %; 10,3 %]	P = 0,04
Carga viral alta	20 % (57/284)	9 % (21/245)	11,5 % [5,6 %; 17,4 %]	P = 0,0002

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

RVR = respuesta viral rápida (ARN VHC indetectable) en la semana 4

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

Pacientes adultos con hepatitis C crónica no respondedores a tratamiento previo

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

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

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

En los análisis de regresión múltiple y de grupo realizados para evaluar la influencia de la duración del tratamiento y el uso de la dosis de inducción se identificó claramente que una duración de tratamiento de 72 semanas es el principal indicador para conseguir una respuesta virológica sostenida. La Tabla 19 muestra las diferencias en respuesta virológica sostenida (RVS) sobre la base de la duración del tratamiento, la demografía y las mejores respuestas al tratamiento previo.

Tabla 19: Respuesta virológica (RV) y respuesta virológica sostenida (RVS) en pacientes con respuesta virológica en la semana 12 después del tratamiento con Pegasys y ribavirina en terapia de combinación en no respondedores a peginterferón alfa-2b más ribavirina

Estudio MV17150			
	Pegasys 360/180 o 180 µg & Ribavirina 1.000/1.200 mg 72 o 48 Semanas (N = 942) Pacientes con RV en Semana 12^a (N = 876)	Pegasys 360/180 o 180 µg & Ribavirina 1.000/1.200 mg 72 Semanas (N = 473) RVS en Pacientes con RV en Semana 12^b (N = 100)	Pegasys 360/180 o 180 µg & Ribavirina 1.000/1.200 mg 48 Semanas (N = 469) RVS en Pacientes con RV en Semana 12^b (N = 57)
General	18 % (157/876)	57 % (57/100)	35 % (20/57)
Carga viral baja	35 % (56/159)	63 % (22/35)	38 % (8/21)
Carga viral alta	14 % (97/686)	54 % (34/63)	32 % (11/34)
Genotipo 1/4	17 % (140/846)	55 % (52/94)	35 % (16/46)
Carga viral baja	35 % (54/154)	63 % (22/35)	37 % (7/19)
Carga viral alta	13 % (84/663)	52 % (30/58)	35 % (9/26)
Genotipo 2/3	58 % (15/26)	(4/5)	(3/10)
Carga viral baja	(2/5)	---	(1/2)
Carga viral alta	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Estado de Cirrosis			
Cirrosis	8 % (19/239)	(6/13)	(3/6)
No cirrosis	22 % (137/633)	59 % (51/87)	34 % (17/50)
Mejor Respuesta durante Tratamiento Previo			
descenso $\geq 2 \log_{10}$ en ARN VHC	28 % (34/121)	68 % (15/22)	(6/12)
descenso $< 2 \log_{10}$ en ARN VHC	12 % (39/323)	64 % (16/25)	(5/14)
Falta de mejor respuesta previa	19 % (85/432)	49 % (26/53)	29 % (9/31)

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

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

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

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

Tabla 20: Respuesta virológica sostenida en el HALT-C por régimen de tratamiento previo en población no respondedora

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

Pacientes co-infectados con VIH-VHC

La respuesta virológica en pacientes tratados con Pegasys en monoterapia y con Pegasys en combinación con ribavirina basado en el genotipo y la carga viral antes del tratamiento para pacientes co-infectados con VIH-VHC se resume abajo en la Tabla 21.

Tabla 21: Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo y la carga viral antes del tratamiento, en pacientes coinfectados con VIH-VHC después de ser tratados con Pegasys en combinación con ribavirina

Estudio NR15961			
	Interferón alfa-2a 3 MUI y Ribavirina 800 mg 48 semanas	Pegasys 180 µg y Placebo 48 semanas	Pegasys 180 µg y Ribavirina 800 mg 48 semanas
Todos los pacientes	12 % (33/285)*	20 % (58/286)*	40 % (116/289)*
Genotipo 1	7 % (12/171)	14 % (24/175)	29 % (51/176)
Carga viral baja	19 % (8/42)	38 % (17/45)	61 % (28/46)
Carga viral alta	3 % (4/129)	5 % (7/130)	18 % (23/130)
Genotipo 2-3	20 % (18/89)	36 % (32/90)	62 % (59/95)
Carga viral baja	27 % (8/30)	38 % (9/24)	61 % (17/28)
Carga viral alta	17 % (10/59)	35 % (23/66)	63 % (42/67)

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

* Pegasys 180 µg y ribavirina 800 mg vs. Interferón alfa-2a 3 MUI y ribavirina 800 mg: Odds Ratio (IC del 95 %) = 5,40 (3,42 a 8,54), Valor de p (test estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0001

* Pegasys 180 µg y ribavirina 800 mg vs. Pegasys 180 µg: Odds Ratio (IC del 95 %) = 2,89 (1,93 a 4,32), Valor de p (test estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0001

* Interferón alfa-2a 3 MUI y ribavirina 800 mg vs. Pegasys 180 µg: Odds Ratio (IC del 95 %) = 0,53 (0,33 a 0,85), Valor de p (test estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = < 0,0084

En un estudio posterior (NV18209) en pacientes coinfectados con VHC del genotipo 1 y VIH se comparó el tratamiento utilizando Pegasys 180 µg/semana bien con 800 mg o con 1.000 mg (< 75 kg)/1.200 mg (≥ 75 kg) de ribavirina al día durante 48 semanas. El estudio no tenía la potencia suficiente para determinar aspectos de eficacia. Los perfiles de seguridad en ambos grupos de ribavirina fueron acordes con el perfil de seguridad conocido del tratamiento de combinación de Pegasys más ribavirina y no indicaron ninguna diferencia relevante, con la excepción de un ligero incremento de anemia en el brazo de la dosis alta de ribavirina.

Pacientes con VHC con niveles normales de ALT

En el estudio NR16071, se aleatorizaron pacientes con VHC y con valores normales de ALT, para recibir 180 microgramos/semana de Pegasys y 800 mg/día de ribavirina durante 24 o 48 semanas seguido de un periodo de seguimiento libre de tratamiento de 24 semanas o sin tratamiento durante 72 semanas. Los datos de respuesta virológica sostenida notificados en los brazos de tratamiento de este estudio fueron similares a los brazos de tratamiento correspondientes del estudio NV15942.

Población pediátrica

Hepatitis B crónica

El estudio YV25718 se realizó en pacientes pediátricos no tratados previamente de 3 a 17 años (51 % < 12 años de edad) con HBC con AgHBe positivo y ALT > LSN pero < 10x LSN en dos muestras de sangre tomadas \geq 14 días de intervalo durante los 6 meses previos a la primera dosis del fármaco en el estudio. No se reclutaron pacientes con cirrosis en este estudio. Un total de 151 pacientes sin fibrosis avanzada fueron aleatorizados 2:1 a Pegasys (grupo A, n = 101) o a control no tratados (grupo B, n = 50), respectivamente. Los pacientes con fibrosis avanzada fueron asignados al tratamiento con Pegasys (grupo C, n = 10). Los pacientes de los grupos A y C (n = 111) fueron tratados con Pegasys una vez por semana durante 48 semanas según las categorías del ASC, mientras que los pacientes del grupo B fueron observados durante 48 semanas (periodo de observación principal). Los pacientes del grupo B tuvieron la opción de cambiar al tratamiento con Pegasys después de la semana 48 del periodo de observación principal. Se hizo seguimiento de todos los pacientes durante 24 semanas después del tratamiento (grupos A y C), o después del periodo de observación principal (grupo B). Después de la visita de seguimiento de la semana 24, los pacientes del grupo A, B y C entraron en un periodo de seguimiento a largo plazo (que duró 5 años después del final del tratamiento). Las tasas de respuesta en los grupos A y B al final del seguimiento de 24 semanas se presentan en la Tabla 22. La respuesta de eficacia al tratamiento con Pegasys en el grupo C estuvo en línea con la observada en el grupo A. En pacientes pediátricos, no se han establecido perfiles de eficacia en genotipos del VHB diferentes a los genotipos A-D.

Tabla 22: Respuestas serológicas, virológicas y bioquímicas en pacientes pediátricos con hepatitis B crónica

	Grupo A (Tratamiento con Pegasys) (N = 101)	Grupo B** (No tratados) (N = 50)	Odds Ratio (IC del 95 %)	Valor de p
Seroconversión para el AgHBe	25,7 %	6,0 %	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 ¹
ADN VHB < 20.000 UI/ml*	33,7 %	4,0 %	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 ²
ADN VHB < 2.000 UI/ml	28,7 %	2,0 %	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 ²
Normalización de ALT	51,5 %	12,0 %	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 ²
Seroconversión para el AgHBs	7,9 %	0,0 %	-	0,0528 ²
Pérdida de AgHBs	8,9 %	0,0 %	-	0,0300 ²

* Similar a la variable de VHB ADN < 10⁵ copias/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: VHB-ADN (UI/ml) = VHB-ADN (copias/ml) / 5,26)

** Los pacientes cambiaron al tratamiento con Pegasys después del periodo de observación principal y antes del seguimiento de 24 semanas se contaron como no respondedores

¹ Test estratificado por genotipo de Cochran-Mantel-Haenszel, (A vs. no-A) y ALT basal (< 5x LSN y >= 5x LSN)

² Test exacto de Fisher

La tasa de respuesta de seroconversión para el AgHBe fue menor en pacientes con genotipo D del VHB, también en pacientes con un aumento mínimo o nulo en el nivel de ALT al inicio del estudio (ver Tabla 23).

Tabla 23: Tasa de seroconversión para el AgHBe (%) por genotipo del VHB y niveles basales de ALT

	Grupo A (Tratamiento con Pegasys) (N=101)	Grupo B** No tratados (N=50)	Odds Ratio (IC del 95 %)
VHB genotipo A	3/9 (33,3 %)	1/3 (33,3 %)	1,0 (0,04; 78,4)
B	7/21 (33,3 %)	0/6 (0,0 %)	-
C	13/34 (38,2 %)	1/23 (4,3 %)	13,62 (1,7; 604,5)
D*	3/31 (9,7 %)	1/18 (5,6 %)	1,8 (0,1; 101,2)
Otros	0/6 (0,0 %)	0/0	-
ALT <1xLSN	0/7 (0,0 %)	0/5 (0,0 %)	-
>=1xLSN - <1,5xLSN	2/22 (9,1 %)	0/8 (0,0 %)	-
>=1,5xLSN - <2xLSN	7/19 (36,8 %)	0/11 (0,0 %)	-
>=2xLSN - <5xLSN	15/43 (34,9 %)	1/17 (5,9 %)	8,6 (1,1; 383,0)
>=5xLSN - <10xLSN	2/8 (25,0 %)	2/9 (22,2 %)	1,2 (0,06; 20,7)
>=10xLSN	0/2 (0,0 %)	0/0	-

* Subgrupo de pacientes con genotipo D tuvo una mayor proporción de ALT basal < 1,5x LSN (13/31) en comparación con otros grupos de genotipos (16/70).

** Pacientes que abandonan el tratamiento con Pegasys tras el periodo observacional principal y antes del seguimiento de 24 semanas, se contaron como no respondedores.

Los análisis exploratorios basados en datos limitados, muestran que los pacientes pediátricos con mayor disminución del ADN-VHB en la semana 12 de tratamiento eran más proclives a alcanzar una seroconversión para el AgHBe a la semana 24 de seguimiento (Tabla 24).

Tabla 24: Tasas de seroconversión para el AgHBe (%) por disminución del ADN-VHB desde el inicio hasta la semana 12 de tratamiento con Pegasys en pacientes pediátricos

	Tasas de seroconversión para el AgHBe	Por disminución de ADN-VHB (IU/ml) desde el inicio hasta la semana 12		
		Disminución <1 log₁₀	Disminución 1 - <2 log₁₀	Disminución ≥2 log₁₀
Todos los genotipos (N=101)				
Respondedor	26/101 (25,7 %)	6/44 (13,6 %)	5/24 (20,8 %)	15/30 (50,0 %)
Genotipo-A (N=9)				
Respondedor	3/9 (33,3 %)	0/6 (0,0 %)	2/2 (100,0 %)	1/1 (100,0 %)
Genotipo-B (N=21)				
Respondedor	7/21 (33,3 %)	1/6 (16,7 %)	1/5 (20,0 %)	5/10 (50,0 %)
Genotipo-C (N=34)				
Respondedor	13/34 (38,2 %)	3/10 (30,0 %)	2/12 (16,7 %)	8/12 (66,7 %)
Genotipo-D (N=31)				
Respondedor	3/31 (9,7 %)	2/20 (10,0 %)	0/5 (0,0 %)	1/5 (20,0 %)

Hepatitis C crónica

En el estudio CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study) promovido por un investigador, se trató a 65 niños y adolescentes (6-18 años) con infección crónica por VHC con 100 microgramos/m² de Pegasys por vía subcutánea una vez a la semana y ribavirina 15 mg/kg/día, durante 24 semanas (genotipos 2 y 3) o 48 semanas (resto de genotipos). Los datos limitados de seguridad preliminares no mostraron una desviación evidente del perfil de seguridad conocido de esta combinación en adultos con infección crónica por VHC pero, es importante destacar, que no se ha descrito el posible impacto en el crecimiento. Los resultados de eficacia fueron similares a los descritos para adultos.

En el estudio NV17424 (PEDS-C), pacientes pediátricos de 5 a 17 años (55 % <12 años) con HCC compensada y ARN del VHC detectable y que no habían recibido tratamiento previo fueron tratados con Pegasys 180 µg x ASC/1,73 m² una vez a la semana durante 48 semanas con o sin ribavirina 15 mg/kg/día. Se hizo seguimiento de todos los pacientes durante 24 semanas postratamiento. Un total de 55 pacientes recibieron tratamiento inicial combinado de Pegasys más ribavirina, de los cuales el 51 % eran de sexo femenino, el 82 % eran caucásicos y el 82 % estaban infectados por VHC de genotipo 1. En la Tabla 254 se resumen los resultados de eficacia del estudio para estos pacientes.

Tabla 25: Respuesta virológica sostenida en el estudio NV17424

	Pegasys 180 µg x ASC/1,73 m² + Ribavirina 15 mg/kg (N = 55)*
Todos los genotipos del VHC**	29 (53 %)
VHC genotipo 1	21/45 (47 %)
VHC genotipo 2 y 3	8/10 (80 %)

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación

No se ha caracterizado totalmente el metabolismo de Pegasys; sin embargo, los estudios en ratas indican que el riñón es el órgano principal de excreción del material radiomarcado.

Eliminación

En humanos, el aclaramiento sistémico de peginterferón alfa-2a es alrededor de 100 veces menor que el del interferón alfa-2a nativo. Tras administración intravenosa, la semivida terminal de peginterferón alfa-2a en sujetos sanos es aproximadamente de 60 a 80 horas mientras que los valores para el interferón convencional son de 3-4 horas. La semivida terminal tras administración subcutánea en pacientes es más larga con un valor medio de 160 horas (de 84 a 353 horas). La semivida terminal puede reflejar no sólo la fase de eliminación del compuesto sino que puede reflejar también la absorción sostenida de Pegasys.

Linealidad/No linealidad

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

En pacientes con HBC o HCC, las concentraciones séricas de peginterferón alfa-2a se acumularon 2 a 3 veces tras 6 a 8 semanas de dosificación semanal, comparados con los valores de dosis únicas. No existió acumulación posterior tras 8 semanas de dosificación semanal. La proporción pico-valle tras 48 semanas de tratamiento es de alrededor de 1,5 a 2. Las concentraciones séricas de peginterferón alfa-2a se mantienen durante una semana completa (168 horas).

Pacientes con insuficiencia renal

Un ensayo clínico evaluó a 50 pacientes con HCC con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 50 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina menor a 30 ml/min), o con enfermedad renal terminal (ERT) que requerían hemodiálisis (HD) crónica. Los pacientes con insuficiencia renal moderada que recibieron Pegasys 180 mcg una vez a la semana mostraron exposiciones de peginterferón alfa-2a en plasma similares en comparación con las de pacientes con función renal normal. Los pacientes con insuficiencia renal grave que recibieron Pegasys 180 mcg una vez a la semana mostraron una exposición de peginterferón alfa-2a 60 % más elevada que los pacientes con la función renal normal, por lo tanto se recomienda una disminución de la dosis de Pegasys 135 mcg una vez a la semana en pacientes con insuficiencia renal grave. En 13 pacientes con ERT que requirieron HD crónica, la administración de Pegasys 135 mcg una vez a la semana resultó en una exposición de peginterferón alfa-2a 34 % más baja que en pacientes con la función renal normal. Sin embargo, numerosos estudios independientes han demostrado que la dosis de 135 mcg es segura, eficaz y bien tolerada, en pacientes con ERT (ver sección 4.2).

Género

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

Población pediátrica

La farmacocinética de Pegasys se ha caracterizado en pacientes pediátricos con HBC (YV25718) de la misma forma que en pacientes pediátricos con HCC (NR16141), utilizando la farmacocinética poblacional. En ambos estudios, el aclaramiento aparente y el volumen de distribución aparente de Pegasys se relacionaron linealmente con el tamaño corporal, es decir ASC (NR16141) o el peso corporal (YV25718).

Del estudio YV25718, un total de 31 pacientes con HBC, de entre 3 y 17 años, participaron en el subestudio y recibieron un régimen de dosis de Pegasys de acuerdo a cada categoría de ASC. Basándose en el modelo farmacocinético poblacional, la exposición media (AUC) durante el intervalo de dosificación para cada categoría de ASC fue comparable con la observada en adultos que recibieron una dosis fija de 180 µg.

Del estudio NR16141, 14 niños de 2 a 8 años de edad con HCC recibieron Pegasys en monoterapia a una dosis de: 180 µg x ASC del niño/1,73 m². El modelo farmacocinético desarrollado a partir de este estudio muestra una influencia lineal del ASC en el aclaramiento aparente del fármaco a lo largo del rango de edad estudiado. Por lo tanto, cuanto más bajo sea el ASC del niño, más bajo es el aclaramiento del fármaco y más alta la exposición resultante. La exposición media (AUC) durante el intervalo de dosificación se estima que sea del 25 % al 70 % mayor que la observada en adultos que recibieron una dosis fija de 180 µg.

Pacientes de edad avanzada

La absorción de Pegasys tras inyección subcutánea única de 180 microgramos a sujetos mayores de 62 años fue sostenida, aunque más lenta, que la de individuos sanos jóvenes (t_{máx} de 115 horas vs 82 horas, mayores de 62 años vs jóvenes, respectivamente). El AUC estuvo ligeramente aumentado (1.663 vs 1.295 ng.h/ml) pero las concentraciones máximas (9,1 vs 10,3 ng/ml) fueron similares en mayores de 62 años. Teniendo en cuenta la exposición al fármaco, así como la respuesta farmacodinámica y la tolerabilidad, no es necesario administrar dosis más bajas de Pegasys a los enfermos geriátricos (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

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

Lugar de administración

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios preclínicos de toxicidad con Pegasys han sido limitados debido a la especificidad de especie de los interferones. Se han efectuado estudios de toxicidad aguda y crónica en monos *cynomolgus* y los resultados hallados en los animales que recibieron peginterferón se asemejaron, en su naturaleza, a aquellos observados entre los tratados con interferón alfa-2a.

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

Pegasys más ribavirina

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro sódico
Polisorbato 80
Alcohol bencílico
Acetato sódico
Ácido acético
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Pegasys 90 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
3 años.

Pegasys 135 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
4 años

Pegasys 180 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada (vidrio siliconizado de tipo I) con 0,5 ml de solución inyectable, dotada de un tapón de tipo émbolo y capuchón (goma butílica laminada en el lado del producto en contacto con la fluororesina) y de una aguja.

Pegasys 90 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
La jeringa está etiquetada con graduaciones que corresponden a dosis de 90 µg, 65 µg, 45 µg, 30 µg, 20 µg y 10 µg. Disponible en envases de 1 jeringa precargada.

Pegasys 135 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
La jeringa está etiquetada con graduaciones que corresponden a dosis de 135 µg, 90 µg y 45 µg.
Disponible en envases de 1, 4 o envase múltiple que contiene 12 (2 envases de 6) jeringas precargadas.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Pegasys 180 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
La jeringa está etiquetada con graduaciones que corresponden a dosis de 180 µg, 135 µg y 90 µg.
Disponible en envases de 1, 4 o envase múltiple que contiene 12 (2 envases de 6) jeringas precargadas.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pegasys 90 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
EU/1/02/221/017

Pegasys 135 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
EU/1/02/221/005
EU/1/02/221/006
EU/1/02/221/009

Pegasys 180 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
EU/1/02/221/007
EU/1/02/221/008
EU/1/02/221/010

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 de Junio de 2002
Fecha de la última renovación: 21 de Junio de 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Alemania

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Austria

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR: 1 VIAL CON 180 µg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pegasys 180 microgramos solución inyectable
peginterferón alfa-2a

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 1 ml de solución contiene 180 microgramos de peginterferón alfa-2a.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene cloruro sódico, polisorbato 80, alcohol bencílico (para mayor información consultar el prospecto), acetato sódico, ácido acético y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable
1 vial
180 microgramos/1 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera
No congelar
Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/221/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

pegasys 180 mcg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR: 4 VIALES CON 180 µg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pegasys 180 microgramos solución inyectable
peginterferón alfa-2a

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 1 ml de solución contiene 180 microgramos de peginterferón alfa-2a.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene cloruro sódico, polisorbato 80, alcohol bencílico (para mayor información consultar el prospecto), acetato sódico, ácido acético y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable
4 viales
180 microgramos/1 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera
No congelar
Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/221/004

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

pegasys 180 mcg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL CON 180 µg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Pegasys 180 µg inyectable
peginterferón alfa-2a
Subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

180 µg/1ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR: 1 JERINGA PRECARGADA CON 90 µg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pegasys 90 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
peginterferón alfa-2a

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa de 0,5 ml de solución contiene 90 microgramos de peginterferón alfa-2a.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene cloruro sódico, polisorbato 80, alcohol bencílico (para mayor información consultar el prospecto), acetato sódico, ácido acético y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable
1 jeringa precargada + 1 aguja para inyección
90 microgramos/0,5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera
No congelar
Mantener la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/221/017

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

pegasys 90 mcg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

JERINGA PRECARGADA CON 90 µg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Pegasys 90 µg inyectable
peginterferón alfa-2a
Subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

90 µg/0,5 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR: 1 JERINGA PRECARGADA CON 135 µg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pegasys 135 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
peginterferón alfa-2a

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa de 0,5 ml de solución contiene 135 microgramos de peginterferón alfa-2a.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene cloruro sódico, polisorbato 80, alcohol bencílico (para mayor información consultar el prospecto), acetato sódico, ácido acético y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable
1 jeringa precargada + 1 aguja para inyección
135 microgramos/0,5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera
No congelar
Mantener la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/221/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

pegasys 135 mcg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR: 4 JERINGAS PRECARGADAS CON 135 µg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pegasys 135 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
peginterferón alfa-2a

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa de 0,5 ml de solución contiene 135 microgramos de peginterferón alfa-2a.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene cloruro sódico, polisorbato 80, alcohol bencílico (para mayor información consultar el prospecto), acetato sódico, ácido acético y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable
4 jeringas precargadas + 4 agujas para inyección
135 microgramos/0,5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera
No congelar
Mantener la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/221/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

pegasys 135 mcg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR: 6 JERINGAS PRECARGADAS CON 135 µg (SIN BLUE BOX)
Envase múltiple

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pegasys 135 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
peginterferón alfa-2a

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa de 0,5 ml de solución contiene 135 microgramos de peginterferón alfa-2a.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene cloruro sódico, polisorbato 80, alcohol bencílico (para mayor información consultar el prospecto), acetato sódico, ácido acético y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable
6 jeringas precargadas + 6 agujas para inyección
135 microgramos/0,5 ml
Componente del envase múltiple, no se puede vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera
No congelar
Mantener la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/221/009

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

pegasys 135 mcg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR: 12 JERINGAS PRECARGADAS CON 135 µg (CON BLUE BOX) Envase múltiple

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pegasys 135 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
peginterferón alfa-2a

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa de 0,5 ml de solución contiene 135 microgramos de peginterferón alfa-2a.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene cloruro sódico, polisorbato 80, alcohol bencílico (para mayor información consultar el prospecto), acetato sódico, ácido acético y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable
Envase múltiple: 12 (2 envases de 6) jeringas precargadas + 12 agujas para inyección
135 microgramos/0,5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera
No congelar
Mantener la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/221/009

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

pegasys 135 mcg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

JERINGA PRECARGADA CON 135 µg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Pegasys 135 µg inyectable
peginterferón alfa-2a
Subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

135 µg/0,5 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR: 1 JERINGA PRECARGADA CON 180 µg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pegasys 180 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
peginterferón alfa-2a

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa de 0,5 ml de solución contiene 180 microgramos de peginterferón alfa-2a.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene cloruro sódico, polisorbato 80, alcohol bencílico (para mayor información consultar el prospecto), acetato sódico, ácido acético y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable
1 jeringa precargada + 1 aguja para inyección
180 microgramos/0,5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera
No congelar
Mantener la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/221/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

pegasys 180 mcg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR: 4 JERINGAS PRECARGADAS CON 180 µg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pegasys 180 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
peginterferón alfa-2a

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa de 0,5 ml de solución contiene 180 microgramos de peginterferón alfa-2a.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene cloruro sódico, polisorbato 80, alcohol bencílico (para mayor información consultar el prospecto), acetato sódico, ácido acético y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable
4 jeringas precargadas + 4 agujas para inyección
180 microgramos/0,5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera
No congelar
Mantener la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/221/008

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

pegasys 180 mcg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR: 6 JERINGAS PRECARGADAS CON 180 µg (SIN BLUE BOX)****Envase múltiple****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Pegasys 180 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
peginterferón alfa-2a

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa de 0,5 ml de solución contiene 180 microgramos de peginterferón alfa-2a.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene cloruro sódico, polisorbato 80, alcohol bencílico (para mayor información consultar el prospecto), acetato sódico, ácido acético y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable
6 jeringas precargadas + 6 agujas para inyección
180 microgramos/0,5 ml
Componente del envase múltiple, no se puede vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera
No congelar
Mantener la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/221/010

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

pegasys 180 mcg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR: 12 JERINGAS PRECARGADAS CON 180 µg (CON BLUE BOX) Envase múltiple

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pegasys 180 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
peginterferón alfa-2a

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa de 0,5 ml de solución contiene 180 microgramos de peginterferón alfa-2a.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene cloruro sódico, polisorbato 80, alcohol bencílico (para mayor información consultar el prospecto), acetato sódico, ácido acético y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable
Envase múltiple: 12 (2 envases de 6) jeringas precargadas + 12 agujas para inyección
180 microgramos/0,5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera
No congelar
Mantener la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/221/010

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

pegasys 180 mcg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

JERINGA PRECARGADA CON 180 µg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Pegasys 180 µg inyectable
peginterferón alfa-2a
Subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

180 µg/0,5 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Pegasys 180 microgramos solución inyectable peginterferón alfa-2a

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Pegasys y para qué se utiliza

Pegasys contiene el principio activo peginterferón alfa-2a, el cual es un interferón de larga duración de acción. El interferón es una proteína que modifica la respuesta del sistema inmune que ayuda a protegerse contra infecciones y enfermedades graves. Pegasys se emplea para tratar la hepatitis B o la hepatitis C crónica en adultos. También se utiliza para tratar la hepatitis B crónica en niños y adolescentes a partir de 3 años y la hepatitis C crónica en niños y adolescentes a partir de 5 años, que no han sido tratados antes. Tanto la hepatitis B como la C son infecciones virales que afectan al hígado.

Hepatitis B crónica: Pegasys se suele utilizar solo.

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

Debe consultar también el prospecto de los medicamentos que se usan en combinación con Pegasys.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Pegasys

No use Pegasys

- si es alérgico al peginterferón alfa-2a, a cualquier interferón o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si ha tenido alguna vez un ataque al corazón o ha sido hospitalizado por dolores de pecho graves en los últimos seis meses.
- si tiene hepatitis autoinmune.
- si tiene enfermedad hepática avanzada y su hígado no funciona correctamente (p. ej. su piel se ha vuelto amarilla).
- si el paciente es menor de 3 años.
- si el paciente es un niño que hubiera tenido alguna vez enfermedades psiquiátricas graves como depresión grave o pensamientos de intento de suicidio.
- si está infectado con el virus de la hepatitis C y el virus de la inmunodeficiencia humana, y su hígado no funciona correctamente (p. ej. su piel se ha vuelto amarilla).
- si está recibiendo tratamiento con telbivudina, un medicamento para la infección por el virus de la hepatitis B (ver “Otros medicamentos y Pegasys”).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Pegasys

- si ha padecido un trastorno nervioso o mental grave.
- si ha padecido alguna vez depresión o síntomas relacionados con depresión (p. ej. sentimiento de tristeza, desánimo, etc.).
- si es un adulto que tiene o ha tenido antecedentes de abuso de sustancias (por ej. alcohol o drogas).
- si tiene psoriasis, ésta puede empeorar durante el tratamiento con Pegasys.
- si tiene otros problemas de hígado, aparte de la hepatitis B o C.
- si sufre diabetes o tensión alta, quizá su médico solicite un examen ocular.
- si le han dicho que tiene síndrome VKH.
- si padece una enfermedad tiroidea que no se controle adecuadamente con medicamentos.
- si ha sufrido anemia en alguna ocasión.
- si le han realizado un trasplante de órgano (hígado o riñón) o tiene uno planificado en un futuro próximo.
- si está coinfectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en tratamiento con medicamentos anti-VIH.
- si se le ha retirado un tratamiento anterior para la Hepatitis C debido a anemia o a un recuento sanguíneo bajo.

Una vez que haya iniciado el tratamiento con Pegasys, hable con su médico, enfermero o farmacéutico:

- si desarrolla síntomas relacionados con depresión (p. ej. sentimiento de tristeza, desánimo, etc) (ver sección 4).
- si nota algún cambio en la visión.
- si presenta síntomas asociados a un resfriado u otra infección respiratoria (tales como tos, fiebre o cualquier dificultad al respirar).
- si piensa que está contrayendo una infección (como neumonía) ya que cuando esté en tratamiento con Pegasys, puede tener temporalmente un mayor riesgo de contraer infecciones.
- si tiene cualquier signo de hemorragia o presenta hematomas inusuales, consulte con su médico inmediatamente.
- si presenta signos de una reacción alérgica grave (como dificultad al respirar, sonidos sibilantes que se producen al respirar (sibilancias) o urticaria) mientras está en tratamiento con este medicamento, busque inmediatamente ayuda médica.
- si presenta síntomas del síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada; combinación de síntomas como rigidez de cuello, dolor de cabeza, pérdida del color de la piel o del pelo, alteraciones oculares (como visión borrosa), y/o alteraciones auditivas (como un pitido en los oídos).

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

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

Niños y adolescentes

Pegasys está limitado a niños y adolescentes con hepatitis C crónica a partir de 5 años o niños y adolescentes con hepatitis B crónica a partir de 3 años. Pegasys no se debe administrar a niños menores de 3 años de edad porque contiene alcohol bencílico y puede provocar reacciones tóxicas y reacciones alérgicas en estos niños.

- **Si su hijo tiene o ha tenido alguna vez un trastorno psiquiátrico, consulte a su médico, quien hará un seguimiento de su hijo en cuanto a los signos y síntomas de depresión (ver sección 4).**
- **Mientras esté recibiendo Pegasys, su hijo puede tener un desarrollo y un crecimiento más lento (ver sección 4).**

Otros medicamentos y Pegasys

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

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

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

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

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

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

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

Debe consultar también el prospecto de los medicamentos que se usan en combinación con Pegasys.

Conducción y uso de máquinas

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

Alcohol bencílico

Pegasys contiene 10 mg de alcohol bencílico en cada vial, lo que equivale a 10 mg/ml.

El alcohol bencílico puede causar reacciones tóxicas y reacciones alérgicas.

El alcohol bencílico se ha relacionado con el riesgo de efectos adversos graves incluyendo problemas respiratorios (llamado “síndrome del jadeo”) en niños pequeños. Pegasys no debe administrarse a recién nacidos prematuros, recién nacidos a término o a niños de hasta 3 años de edad.

Pregunte a su médico o farmacéutico si está embarazada o en periodo de lactancia, o si tiene alguna enfermedad hepática o renal. Esto se debe a que grandes cantidades de alcohol bencílico pueden acumularse en su cuerpo y pueden causar efectos adversos (llamado “acidosis metabólica”).

Sodio

Pegasys contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Pegasys

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Dosificación de Pegasys

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

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

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

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

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

Uso en niños y adolescentes

Su médico ha determinado la dosis exacta de Pegasys para su hijo y le informará cada cuánto tiene que usarlo. La dosis habitual de Pegasys está basada en la altura y el peso de su hijo. Si fuera necesario, se podría cambiar la dosis durante el tratamiento. Para niños y adolescentes se recomienda utilizar Pegasys jeringas precargadas, debido a que éstas permiten ajustar la dosis. No sobrepase la dosis recomendada.

La duración del tratamiento combinado en niños con hepatitis C crónica varía de 6 a 12 meses, dependiendo del tipo de virus con el cual esté infectado su hijo y de su respuesta al tratamiento. La duración del tratamiento con Pegasys en hepatitis B crónica es de 48 semanas. Consulte a su médico y siga la duración del tratamiento recomendada. Normalmente, la inyección de Pegasys se pone a la hora de acostarse.

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

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

Tratamiento combinado con ribavirina en hepatitis C crónica

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

Tratamiento combinado con otros medicamentos en hepatitis C crónica

En el caso de tratamiento de combinación con Pegasys, por favor siga el régimen de dosificación recomendado por su médico y debe consultar también el prospecto de los medicamentos que se usan en combinación con Pegasys.

Si usa más Pegasys del que debe

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

Si olvidó usar Pegasys

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

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

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

Si se percata de que ha olvidado la inyección 6 días después de lo previsto, debe esperar e inyectarse la dosis al día siguiente para mantener el ritmo habitual.

Consulte a su médico o farmacéutico si necesita información más detallada, en caso de que olvide alguna dosis de Pegasys.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

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

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

Crecimiento y desarrollo (niños y adolescentes):

Algunos niños y adolescentes tratados con Pegasys para la hepatitis B crónica durante 48 semanas no crecieron ni aumentaron de peso según lo esperado para su edad. Se desconoce todavía si volverán a su altura y peso previsto después de completar el tratamiento.

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

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

Los efectos adversos muy frecuentes de Pegasys en combinación con ribavirina (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) son:

Trastornos del metabolismo: Pérdida de apetito

Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso: Sentimiento depresivo (sentimiento de tristeza, bajo estado de ánimo, pesimismo), ansiedad, insomnio, dolor de cabeza, dificultad para concentrarse y mareos

Trastornos respiratorios: Tos, dificultad al respirar

Trastornos digestivos: Diarrea, náuseas, dolor abdominal

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

Trastornos musculares y óseos: Dolor en las articulaciones y dolor muscular

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

Los efectos adversos frecuentes de Pegasys en combinación con ribavirina (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) son:

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

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

Trastornos del sistema hormonal: Alta y baja actividad de la glándula tiroidea

Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso: Cambios de humor/emocionales, agresividad, nerviosismo, disminución del deseo sexual, pérdida de memoria, desmayo, disminución del tono

muscular, migraña, entumecimiento, hormigueo, sensación de calor, temblor, alteración del sentido del gusto, pesadillas, somnolencia

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

Trastorno del oído: Dolor de oídos

Trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos: Latido rápido del corazón, palpitaciones, inflamación de las extremidades, rubor

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

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

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

Trastornos musculares y óseos: Dolor de espalda, inflamación de las articulaciones, debilidad muscular, dolor de huesos, dolor de cuello, dolor muscular, calambres musculares

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

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

Los efectos adversos poco frecuentes de Pegasys en combinación con ribavirina (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) son:

Infecciones: Infección pulmonar, infecciones de la piel

Neoplasias benignas y malignas: Tumor hepático

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

Trastornos del sistema hormonal: Diabetes (niveles altos de azúcar en sangre)

Trastornos del metabolismo: Deshidratación

Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso: Pensamientos suicidas, alucinaciones, neuropatía periférica (trastornos de los nervios que afectan a las extremidades)

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

Trastornos del oído: Pérdida de audición

Trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos: Tensión alta

Trastornos respiratorios: Sonidos sibilantes que se producen al respirar (sibilancias)

Trastornos digestivos: Hemorragia gastrointestinal

Trastornos hepáticos: Disfunción hepática

Los efectos adversos raros de Pegasys en combinación con ribavirina (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas) son:

Infecciones: Infección del corazón, infección del oído externo

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

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

Trastornos del sistema hormonal: Cetoacidosis diabética, una complicación de la diabetes no controlada

Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso: Suicidio, trastornos psicóticos (problemas graves de personalidad y deterioro en el normal funcionamiento social), coma (inconsciencia profunda y prolongada), convulsiones, parálisis facial (debilidad de los músculos faciales)

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

Trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos: Ataque cardíaco, fallo cardíaco, dolor cardíaco, latido rápido del corazón, alteración del ritmo cardíaco o inflamación del revestimiento del corazón y del músculo cardíaco, hemorragia cerebral e inflamación en los vasos

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

Trastornos digestivos: Úlcera gástrica, inflamación del páncreas

Trastornos hepáticos: Fallo hepático, inflamación de los conductos biliares, hígado graso
Trastornos musculares y óseos: inflamación de los músculos
Trastornos del riñón: Fallo renal
Lesiones traumáticas o intoxicaciones: Sobredosis

Los efectos adversos muy raros de Pegasys en combinación con ribavirina (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas) son:

Trastornos de la sangre: Anemia aplásica (fallo de la médula ósea en la producción de células sanguíneas rojas, células sanguíneas blancas y plaquetas)

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

Trastornos oculares: Pérdida de visión

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

Efectos adversos de frecuencia desconocida:

Trastornos de la sangre: Aplasia eritrocitaria pura (un tipo grave de anemia en el que se disminuye o anula la producción de células sanguíneas rojas), que puede dar lugar a síntomas tales como sensación de estar muy cansado y sin energía

Trastornos del sistema inmunológico: Enfermedad de Vogt Koyanagi Harada, una enfermedad rara caracterizada por la pérdida de visión, oído y pigmentación de la piel; rechazo a trasplante de hígado y riñón

Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso: Manía (episodios de exaltación exagerada del estado de ánimo) y trastornos bipolares (episodios de exaltación exagerada del estado de ánimo alternando con tristeza y desesperanza); pensamientos de amenaza contra la vida de los demás, ictus (falta de riego sanguíneo en el cerebro)

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

Trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos: Isquemia periférica (aporte insuficiente de sangre a las extremidades)

Trastornos digestivos: Colitis isquémica (aporte sanguíneo al intestino insuficiente), cambios en el color de la lengua

Trastornos musculares y óseos: Daño muscular grave y dolor

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad en la que se produce un gran estrechamiento de los vasos sanguíneos de los pulmones provocando un aumento de la presión en los vasos sanguíneos que transportan la sangre del corazón a los pulmones. Esto se puede producir especialmente en pacientes con factores de riesgo como la infección por el VIH o problemas graves de hígado (cirrosis). Los episodios se notificaron en distintos momentos, incluso varios meses después del inicio del tratamiento con Pegasys.

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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Pegasys

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Mantener el vial en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Pegasys

- El principio activo es el peginterferón alfa-2a. Cada vial de 1,0 ml de solución contiene 180 microgramos de peginterferón alfa-2a.
- Los demás componentes son cloruro sódico, polisorbato 80, alcohol bencílico, acetato sódico, ácido acético y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Pegasys se presenta en forma de solución inyectable contenida en viales de 1 ml. Está disponible en envases de 1 o 4 viales monodosis. Pueden no estar comercializados todos los tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

Responsable de la fabricación

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Austria

Fecha de la última revisión de este prospecto

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Cómo inyectar Pegasys

Las instrucciones siguientes le explican cómo usar los viales monodosis de Pegasys para inyectarse usted mismo o a su hijo. Por favor, lea las instrucciones cuidadosamente y sígalas paso a paso. Su médico u otro personal sanitario le dará instrucciones sobre cómo administrar las inyecciones.

Preparación inicial

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

Tenga disponible todo lo necesario antes de comenzar:

Incluido en el envase:

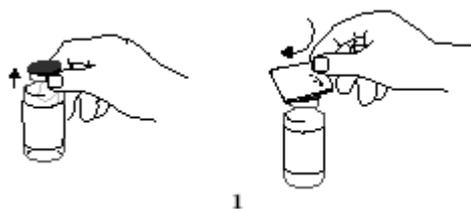
- un vial de Pegasys solución inyectable

No incluido en el envase:

- una jeringa de 1 ml
- una aguja larga para extraer Pegasys del vial
- una aguja corta para inyección subcutánea
- un algodón para limpiar
- venda pequeña o gasa estéril
- una tirita adhesiva
- un envase para material de desecho

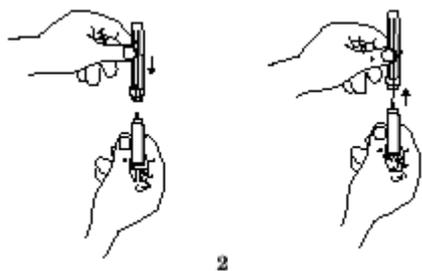
Medición de la dosis de Pegasys

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

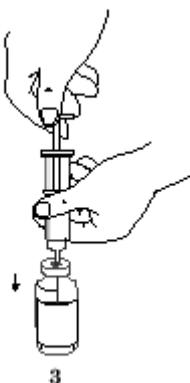


- Limpie el tapón de goma del vial con el algodón. Puede reservar este algodón para limpiar el área de piel donde se vaya a inyectar Pegasys.

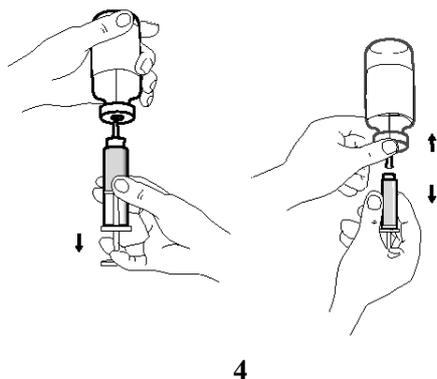
- Saque la jeringa de su envoltorio. No toque la punta de la jeringa.
- Coja la aguja larga y colóquela firmemente en la punta de la jeringa (2).



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

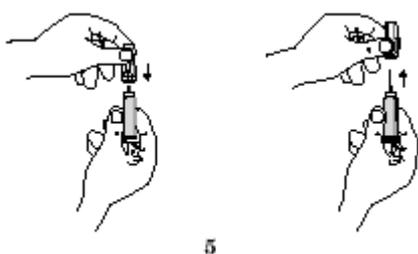


- Sostenga el vial y la jeringa con una mano y vuelque el conjunto del vial y la jeringa de forma que el vial quede por encima de la jeringa (4).



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

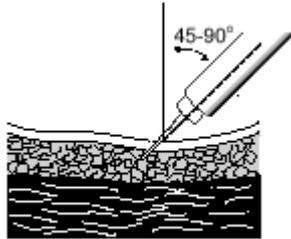
- Tire lentamente del émbolo hasta extraer un poco más de la dosis que le haya recetado su médico.
- Sostenga la jeringa con la aguja aun dentro del vial apuntando hacia arriba, saque la jeringa de la aguja sin tocar la punta de la jeringa, dejando la aguja dentro del vial
- Coja la aguja corta y colóquela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



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

Inyectar la solución

- Seleccione el lugar del abdomen o el muslo para la inyección (excepto la zona del ombligo o de la cintura). Cambie el lugar de inyección cada vez que se lo administre.
- Limpie y desinfecte la piel en la zona donde vaya a inyectarse con un algodón.
- Espere que se seque la zona.
- Quite la protección de la aguja.
- Con una mano pellizque la piel y, con la otra mano, coja la jeringa como si fuese un bolígrafo.
- Inserte la aguja totalmente con un ángulo de 45° a 90° en la piel que tiene cogida con la otra mano (6).



6

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

No masajee el lugar de la inyección. Si sangrara, cúbralo con una tirita adhesiva.

Eliminación de los materiales de inyección

La jeringa, aguja y todos los materiales de inyección son de un solo uso y deben ser desechados tras la inyección. Elimine la jeringa y aguja de forma segura en un contenedor cerrado. Pida a su médico, hospital o farmacéutico un contenedor apropiado.

Prospecto: información para el usuario

Pegasys 90 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
Pegasys 135 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
Pegasys 180 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
peginterferón alfa-2a

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Pegasys y para qué se utiliza

Pegasys contiene el principio activo peginterferón alfa-2a, el cual es un interferón de larga duración de acción. El interferón es una proteína que modifica la respuesta del sistema inmune que ayuda a protegerse contra infecciones y enfermedades graves. Pegasys se emplea para tratar la hepatitis B o la hepatitis C crónica en adultos. También se utiliza para tratar la hepatitis B crónica en niños y adolescentes a partir de 3 años y la hepatitis C crónica en niños y adolescentes a partir de 5 años, que no han sido tratados antes. Tanto la hepatitis B como la C son infecciones virales que afectan al hígado.

Hepatitis B crónica: Pegasys se suele utilizar solo.

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

Debe consultar también el prospecto de los medicamentos que se usan en combinación con Pegasys.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Pegasys

No use Pegasys

- si es alérgico al peginterferón alfa-2a, a cualquier interferón o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si ha tenido alguna vez un ataque al corazón o ha sido hospitalizado por dolores de pecho graves en los últimos seis meses.
- si tiene hepatitis autoinmune.
- si tiene enfermedad hepática avanzada y su hígado no funciona correctamente (p. ej. su piel se ha vuelto amarilla).
- si el paciente es menor de 3 años.
- si el paciente es un niño que hubiera tenido alguna vez enfermedades psiquiátricas graves como depresión grave o pensamientos de intento de suicidio.
- si está infectado con el virus de la hepatitis C y el virus de la inmunodeficiencia humana, y su hígado no funciona correctamente (p. ej. su piel se ha vuelto amarilla).

- si está recibiendo tratamiento con telbivudina, un medicamento para la infección por el virus de la hepatitis B (ver “Otros medicamentos y Pegasys”).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Pegasys

- si ha padecido un trastorno nervioso o mental grave.
- si ha padecido alguna vez depresión o síntomas relacionados con depresión (p. ej. sentimiento de tristeza, desánimo, etc.).
- si es un adulto que tiene o ha tenido antecedentes de abuso de sustancias (por ej. alcohol o drogas).
- si tiene psoriasis, ésta puede empeorar durante el tratamiento con Pegasys.
- si tiene otros problemas de hígado, aparte de la hepatitis B o C.
- si sufre diabetes o tensión alta, quizá su médico solicite un examen ocular.
- si le han dicho que tiene síndrome VKH.
- si padece una enfermedad tiroidea que no se controle adecuadamente con medicamentos.
- si ha sufrido anemia en alguna ocasión.
- si le han realizado un trasplante de órgano (hígado o riñón) o tiene uno planificado en un futuro próximo.
- si está coinfectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en tratamiento con medicamentos anti-VIH.
- si se le ha retirado un tratamiento anterior para la Hepatitis C debido a anemia o a un recuento sanguíneo bajo.

Una vez que haya iniciado el tratamiento con Pegasys, hable con su médico, enfermero o farmacéutico:

- si desarrolla síntomas relacionados con depresión (p. ej. sentimiento de tristeza, desánimo, etc) (ver sección 4).
- si nota algún cambio en la visión.
- si presenta síntomas asociados a un resfriado u otra infección respiratoria (tales como tos, fiebre o cualquier dificultad al respirar).
- si piensa que está contrayendo una infección (como neumonía) ya que cuando esté en tratamiento con Pegasys, puede tener temporalmente un mayor riesgo de contraer infecciones.
- si tiene cualquier signo de hemorragia o presenta hematomas inusuales, consulte con su médico inmediatamente.
- si presenta signos de una reacción alérgica grave (como dificultad al respirar, sonidos sibilantes que se producen al respirar (sibilancias) o urticaria) mientras está en tratamiento con este medicamento, busque inmediatamente ayuda médica.
- si presenta síntomas del síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada; combinación de síntomas como rigidez de cuello, dolor de cabeza, pérdida del color de la piel o del pelo, alteraciones oculares (como visión borrosa), y/o alteraciones auditivas (como un pitido en los oídos).

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

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

Niños y adolescentes

Pegasys está limitado a niños y adolescentes con hepatitis C crónica a partir de 5 años o niños y adolescentes con hepatitis B crónica a partir de 3 años. Pegasys no se debe administrar a niños menores de 3 años de edad porque contiene alcohol bencílico y puede provocar reacciones tóxicas y reacciones alérgicas en estos niños.

- **Si su hijo tiene o ha tenido alguna vez un trastorno psiquiátrico, consulte a su médico, quien hará un seguimiento de su hijo en cuanto a los signos y síntomas de depresión (ver sección 4).**
- **Mientras esté recibiendo Pegasys, su hijo puede tener un desarrollo y un crecimiento más lento (ver sección 4).**

Otros medicamentos y Pegasys

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

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

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

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

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

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

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

Debe consultar también el prospecto de los medicamentos que se usan en combinación con Pegasys.

Conducción y uso de máquinas

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

Alcohol bencílico

Pegasys contiene 5 mg de alcohol bencílico en cada jeringa precargada, lo que equivale a 10 mg/ml.

El alcohol bencílico puede causar reacciones tóxicas y reacciones alérgicas.

El alcohol bencílico se ha relacionado con el riesgo de efectos adversos graves, incluyendo problemas respiratorios (llamado “síndrome del jadeo”) en niños pequeños. Pegasys no debe administrarse a recién nacidos prematuros, recién nacidos a término o niños de hasta 3 años de edad

Pregunte a su médico o farmacéutico si está embarazada o en periodo de lactancia, o si tiene alguna enfermedad hepática o renal. Esto es porque grandes cantidades de alcohol bencílico pueden acumularse en su cuerpo y causar efectos adversos (llamado “acidosis metabólica”).

Sodio

Pegasys contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Pegasys

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Dosificación de Pegasys

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

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

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

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

Uso en niños y adolescentes

Su médico ha determinado la dosis exacta de Pegasys para su hijo y le informará cada cuánto tiene que usarlo. La dosis habitual de Pegasys está basada en la altura y el peso de su hijo. Si fuera necesario, se podría cambiar la dosis durante el tratamiento. Para niños y adolescentes se recomienda utilizar Pegasys jeringas precargadas, debido a que éstas permiten ajustar la dosis. No sobrepase la dosis recomendada.

La duración del tratamiento combinado en niños con hepatitis C crónica varía de 6 a 12 meses, dependiendo del tipo de virus con el cual esté infectado su hijo y de su respuesta al tratamiento. La duración del tratamiento con Pegasys en hepatitis B crónica es de 48 semanas. Consulte a su médico y siga la duración del tratamiento recomendada. Normalmente, la inyección de Pegasys se pone a la hora de acostarse.

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

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

Tratamiento combinado con ribavirina en hepatitis C crónica

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

Tratamiento combinado con otros medicamentos en hepatitis C crónica

En el caso de tratamiento de combinación con Pegasys, por favor siga el régimen de dosificación recomendado por su médico y debe consultar también el prospecto de los medicamentos que se usan en combinación con Pegasys.

Si usa más Pegasys del que debe

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

Si olvidó usar Pegasys

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

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

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

Si se percata de que ha olvidado la inyección 6 días después de lo previsto, debe esperar e inyectarse la dosis al día siguiente para mantener el ritmo habitual.

Consulte a su médico o farmacéutico si necesita información más detallada, en caso de que olvide alguna dosis de Pegasys.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

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

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

considerar la posibilidad de pedirle a un familiar o amigo cercano que le ayude a estar atento a señales de depresión o cambios en su comportamiento.

Crecimiento y desarrollo (niños y adolescentes):

Algunos niños y adolescentes tratados con Pegasys para la hepatitis B crónica durante 48 semanas no crecieron ni aumentaron de peso según lo esperado para su edad. Se desconoce todavía si volverán a su altura y peso previsto después de completar el tratamiento.

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

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

Los efectos adversos muy frecuentes de Pegasys en combinación con ribavirina (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) son:

Trastornos del metabolismo: Pérdida de apetito

Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso: Sentimiento depresivo (sentimiento de tristeza, bajo estado de ánimo, pesimismo), ansiedad, insomnio, dolor de cabeza, dificultad para concentrarse y mareos

Trastornos respiratorios: Tos, dificultad al respirar

Trastornos digestivos: Diarrea, náuseas, dolor abdominal

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

Trastornos musculares y óseos: Dolor en las articulaciones y dolor muscular

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

Los efectos adversos frecuentes de Pegasys en combinación con ribavirina (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) son:

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

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

Trastornos del sistema hormonal: Alta y baja actividad de la glándula tiroidea

Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso: Cambios de humor/emocionales, agresividad, nerviosismo, disminución del deseo sexual, pérdida de memoria, desmayo, disminución del tono muscular, migraña, entumecimiento, hormigueo, sensación de calor, temblor, alteración del sentido del gusto, pesadillas, somnolencia

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

Trastorno del oído: Dolor de oídos

Trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos: Latido rápido del corazón, palpitaciones, inflamación de las extremidades, rubor

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

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

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

Trastornos musculares y óseos: Dolor de espalda, inflamación de las articulaciones, debilidad muscular, dolor de huesos, dolor de cuello, dolor muscular, calambres musculares

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

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

Los efectos adversos poco frecuentes de Pegasys en combinación con ribavirina (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) son:

Infecciones: Infección pulmonar, infecciones de la piel

Neoplasias benignas y malignas: Tumor hepático

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

Trastornos del sistema hormonal: Diabetes (niveles altos de azúcar en sangre)

Trastornos del metabolismo: Deshidratación

Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso: Pensamientos suicidas, alucinaciones, neuropatía periférica (trastornos de los nervios que afectan a las extremidades)

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

Trastornos del oído: Pérdida de audición

Trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos: Tensión alta

Trastornos respiratorios: Sonidos sibilantes que se producen al respirar (sibilancias)

Trastornos digestivos: Hemorragia gastrointestinal

Trastornos hepáticos: Disfunción hepática

Los efectos adversos raros de Pegasys en combinación con ribavirina (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas) son:

Infecciones: Infección del corazón, infección del oído externo

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

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

Trastornos del sistema hormonal: Cetoacidosis diabética, una complicación de la diabetes no controlada

Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso: Suicidio, trastornos psicóticos (problemas graves de personalidad y deterioro en el normal funcionamiento social), coma (inconsciencia profunda y prolongada), convulsiones, parálisis facial (debilidad de los músculos faciales)

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

Trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos: Ataque cardíaco, fallo cardíaco, dolor cardíaco, latido rápido del corazón, alteración del ritmo cardíaco o inflamación del revestimiento del corazón y del músculo cardíaco, hemorragia cerebral e inflamación en los vasos

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

Trastornos digestivos: Úlcera gástrica, inflamación del páncreas

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

Trastornos musculares y óseos: inflamación de los músculos

Trastornos del riñón: Fallo renal

Lesiones traumáticas o intoxicaciones: Sobredosis

Los efectos adversos muy raros de Pegasys en combinación con ribavirina (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas) son:

Trastornos de la sangre: Anemia aplásica (fallo de la médula ósea en la producción de células sanguíneas rojas, células sanguíneas blancas y plaquetas)

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

Trastornos oculares: Pérdida de visión

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

Efectos adversos de frecuencia desconocida:

Trastornos de la sangre: Aplasia eritrocitaria pura (un tipo grave de anemia en el que se disminuye o anula la producción de células sanguíneas rojas), que puede dar lugar a síntomas tales como sensación de estar muy cansado y sin energía

Trastornos del sistema inmunológico: Enfermedad de Vogt Koyanagi Harada, una enfermedad rara caracterizada por la pérdida de visión, oído y pigmentación de la piel; rechazo a trasplante de hígado y riñón

Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso: Manía (episodios de exaltación exagerada del estado de ánimo) y trastornos bipolares (episodios de exaltación exagerada del estado de ánimo alternando con tristeza y desesperanza); pensamientos de amenaza contra la vida de los demás, ictus (falta de riego sanguíneo en el cerebro)

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

Trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos: Isquemia periférica (aporte insuficiente de sangre a las extremidades)

Trastornos digestivos: Colitis isquémica (aporte sanguíneo al intestino insuficiente), cambios en el color de la lengua

Trastornos musculares y óseos: Daño muscular grave y dolor

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad en la que se produce un gran estrechamiento de los vasos sanguíneos de los pulmones provocando un aumento de la presión en los vasos sanguíneos que transportan la sangre del corazón a los pulmones. Esto se puede producir especialmente en pacientes con factores de riesgo como la infección por el VIH o problemas graves de hígado (cirrosis). Los episodios se notificaron en distintos momentos, incluso varios meses después del inicio del tratamiento con Pegasys.

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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Pegasys

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Mantener la jeringa precargada en el embalaje original para protegerla de la luz.

No utilice este medicamento si observa que la jeringa o el envase de la aguja están dañados, si la solución está turbia, tiene partículas flotando o si tiene otro color que no sea entre incoloro a amarillo claro.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Pegasys

- El principio activo es el peginterferón alfa-2a. Cada jeringa precargada de 0,5 ml de solución contiene 90, 135 o 180 microgramos de peginterferón alfa-2a.
- Los demás componentes son cloruro sódico, polisorbato 80, alcohol bencílico, acetato sódico, ácido acético y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Pegasys se presenta en forma de solución inyectable contenida en una jeringa precargada (0,5 ml) con una aguja de inyección separada.

Pegasys 90 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

La jeringa tiene marcas de graduación que corresponden a 90 microgramos (mcg o µg), 65 µg, 45 µg, 30 µg, 20 µg y 10 µg. Está disponible en envases de 1 jeringa precargada.

Pegasys 135 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

La jeringa tiene marcas de graduación que corresponden a 135 microgramos (mcg o µg), 90 µg y 45 µg. Está disponible en envases de 1, 4 o envase múltiple que contiene 12 (2 envases de 6) jeringas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Pegasys 180 microgramos solución inyectable en jeringa precargada

La jeringa tiene marcas de graduación que corresponden a 180 microgramos (mcg o µg), 135 µg y 90 µg. Está disponible en envases de 1, 4 o envase múltiple que contiene 12 (2 envases de 6) jeringas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

Responsable de la fabricación

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Austria

Fecha de la última revisión de este prospecto

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Cómo inyectar Pegasys

Las instrucciones siguientes le explican cómo usar las jeringas precargadas de Pegasys para inyectarse usted mismo o a su hijo. Por favor, lea las instrucciones cuidadosamente y sígalas paso a paso. Su médico u otro personal sanitario le dará instrucciones sobre cómo administrar las inyecciones.

Preparación inicial

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

Tenga disponible todo lo necesario antes de comenzar:

Incluido en el envase:

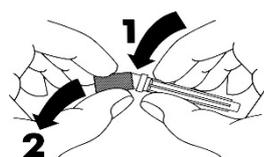
- una jeringa precargada de Pegasys
- una aguja para inyección

No incluido en el envase:

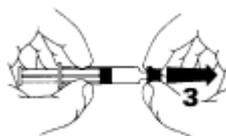
- un algodón para limpiar
- venda pequeña o gasa estéril
- una tirita adhesiva
- un envase para material de desecho

Preparación de la jeringa y de la aguja para la inyección

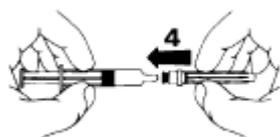
- Quite la tapa protectora que cubre el final de la aguja (1-2).



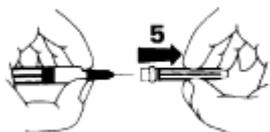
- Quite la tapa de goma de la jeringa (3). No toque la punta de la jeringa.



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



- Quite la protección de la aguja (5).



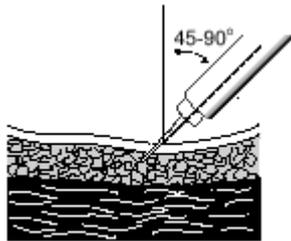
- Para eliminar las burbujas de aire de la jeringa, sosténgala en posición vertical con la aguja hacia arriba. Golpee con el dedo varias veces la jeringa para que las burbujas vayan hacia la parte superior del líquido. Empuje el émbolo lentamente hasta llegar a la dosis correcta, donde el borde del émbolo entra en contacto con la jeringa. Vuelva a poner la protección de la aguja y coloque la jeringa en posición horizontal hasta que esté listo para usarla.

- Deje que la solución alcance la temperatura ambiente antes de la inyección o bien caliente la jeringa sosteniéndola entre sus manos.
- Inspeccione visualmente la solución antes de su administración: no la use si presenta cambios de color o si observa que tiene partículas.

Ahora está listo para inyectar la dosis.

Inyectar la solución

- Seleccione el lugar del abdomen o el muslo para la inyección (excepto la zona del ombligo o de la cintura). Cambie el lugar de inyección cada vez que se lo administre.
- Limpie y desinfecte la piel en la zona donde vaya a inyectarse con un algodón.
- Espere que se seque la zona.
- Quite la protección de la aguja.
- Con una mano pellizque la piel y, con la otra mano, coja la jeringa como si fuese un bolígrafo.
- Inserte la aguja totalmente con un ángulo de 45° a 90° en la piel que tiene cogida con la otra mano (6).



6

- Inyecte la solución empujando el émbolo hacia abajo desde la graduación apropiada.
- Saque la aguja de la piel.
- Si es necesario, presione el lugar donde se ha inyectado con un pequeño vendaje o gasa estéril durante unos segundos.

No masajee el lugar de la inyección. Si sangrara, cúbralo con una tirita adhesiva.

Eliminación de los materiales de inyección

La jeringa, aguja y todos los materiales de inyección son de un solo uso y deben ser desechados tras la inyección. Elimine la jeringa y aguja de forma segura en un contenedor cerrado. Pida a su médico, hospital o farmacéutico un contenedor apropiado.