

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PegIntron 50 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable
PegIntron 80 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable
PegIntron 100 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable
PegIntron 120 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable
PegIntron 150 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

PegIntron 50 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene 50 microgramos de peginterferón alfa-2b medido en base a la proteína.

Cada vial aporta 50 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b cuando se reconstituye como se recomienda.

PegIntron 80 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene 80 microgramos de peginterferón alfa-2b medido en base a la proteína.

Cada vial aporta 80 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b cuando se reconstituye como se recomienda.

PegIntron 100 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene 100 microgramos de peginterferón alfa-2b medido en base a la proteína.

Cada vial aporta 100 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b cuando se reconstituye como se recomienda.

PegIntron 120 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene 120 microgramos de peginterferón alfa-2b medido en base a la proteína.

Cada vial aporta 120 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b cuando se reconstituye como se recomienda.

PegIntron 150 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene 150 microgramos de peginterferón alfa-2b medido en base a la proteína.

Cada vial aporta 150 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b cuando se reconstituye como se recomienda.

El principio activo es un conjugado covalente de interferón alfa-2b* recombinante con monometoxipolietilenglicol. La potencia de este producto no debe compararse con la de otra proteína pegilada o no pegilada de la misma clase terapéutica (ver sección 5.1).

*obtenido mediante tecnología ADNr en células de *E. coli* portadoras de un plásmido híbrido obtenido por ingeniería genética que incluye un gen del interferón alfa-2b derivado de leucocitos humanos.

Excipientes con efecto conocido:

Cada vial contiene 40 mg de sacarosa por 0,5 ml.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo blanco.

Disolvente transparente e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Adultos (tratamiento triple)

PegIntron en combinación con ribavirina y boceprevir (tratamiento triple) está indicado para el tratamiento de la infección crónica de la hepatitis C (CHC) de genotipo 1 en pacientes adultos (a partir de 18 años de edad) con enfermedad hepática compensada que no han recibido tratamiento previamente o en los que ha fracasado el tratamiento previo (ver sección 5.1).

Consultar las fichas técnicas de ribavirina y boceprevir cuando se use PegIntron en combinación con estos medicamentos.

Adultos (tratamiento doble y monoterapia)

PegIntron está indicado para el tratamiento de pacientes adultos (a partir de 18 años de edad) con CHC que sean positivos al ARN del virus de la hepatitis C (ARN-VHC), incluyendo los pacientes con cirrosis compensada y/o coinfectados por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) clínicamente estable (ver sección 4.4).

PegIntron en combinación con ribavirina (tratamiento doble) está indicado para el tratamiento de la infección CHC en pacientes adultos que no han recibido tratamiento previamente, incluyendo los pacientes con coinfección por VIH clínicamente estable y pacientes adultos en los que ha fracasado el tratamiento previo de terapia de combinación de interferón alfa (pegilado o no pegilado) y ribavirina o interferón alfa en monoterapia (ver sección 5.1).

El interferón en monoterapia, incluido PegIntron, está indicado principalmente en caso de intolerancia o contraindicación a la ribavirina.

Consultar la ficha técnica de ribavirina cuando se use PegIntron en combinación con ribavirina.

Población pediátrica (tratamiento doble)

PegIntron está indicado, en régimen de combinación con ribavirina, en el tratamiento de niños a partir de 3 años de edad y adolescentes con hepatitis C crónica, que no han recibido tratamiento previamente, sin descompensación hepática y que sean positivos para el ARN-VHC.

Al decidir no aplazar el tratamiento hasta la edad adulta, es importante considerar que el tratamiento de combinación indujo inhibición del crecimiento, que puede ser irreversible en algunos pacientes. La decisión de tratar deberá tomarse caso a caso (ver sección 4.4).

Consultar la ficha técnica de ribavirina en cápsulas o en solución oral cuando se use PegIntron en combinación con ribavirina.

4.2 Farmacología y forma de administración

El tratamiento solamente deberá ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el manejo de pacientes con hepatitis C.

Farmacología

PegIntron deberá administrarse como una inyección subcutánea una vez a la semana. La dosis administrada en adultos depende de si se utiliza en terapia de combinación (tratamiento doble o tratamiento triple) o en monoterapia.

PegIntron en terapia de combinación (tratamiento doble o tratamiento triple)

Tratamiento doble (PegIntron con ribavirina): se aplica a todos los pacientes adultos y pediátricos a partir de 3 años de edad.

Tratamiento triple (PegIntron con ribavirina y boceprevir): se aplica a los pacientes adultos con CHC

de genotipo 1.

Adultos – Dosis a administrar

PegIntron 1,5 microgramos/kg/semana en combinación con las cápsulas de ribavirina.

La dosis propuesta de 1,5 µg (microgramos)/kg de PegIntron utilizada en combinación con ribavirina puede administrarse según intervalos de peso con las distintas concentraciones de PegIntron de acuerdo a la **Tabla 1**. Las cápsulas de ribavirina se administran por vía oral diariamente, divididas en dos tomas con los alimentos (mañana y noche).

Tabla 1 Dosificación en terapia de combinación*

Peso corporal (kg)	PegIntron		Cápsulas de Ribavirina	
	Concentración de PegIntron (µg/0,5 ml)	Administrar una vez a la semana (ml)	Dosis diaria total de ribavirina (mg)	Número de cápsulas (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^a
40-50	80	0,4	800	4 ^a
51-64	80	0,5	800	4 ^a
65-75	100	0,5	1.000	5 ^b
76-80	120	0,5	1.000	5 ^b
81-85	120	0,5	1.200	6 ^c
86-105	150	0,5	1.200	6 ^c
> 105	150	0,5	1.400	7 ^d

a: 2 por la mañana, 2 por la noche

b: 2 por la mañana, 3 por la noche

c: 3 por la mañana, 3 por la noche

d: 3 por la mañana, 4 por la noche

* Consulte la ficha técnica de boceprevir para obtener más información sobre la dosis de boceprevir que se administra en el tratamiento triple.

Adultos - Duración del tratamiento – Pacientes no tratados previamente

Tratamiento triple: Consultar la ficha técnica de boceprevir.

Tratamiento doble: Previsibilidad de respuesta virológica sostenida - Los pacientes infectados con virus genotipo 1 que no alcanzan niveles indetectables de ARN-VHC o no demuestran respuesta virológica adecuada a la semana 4 ó 12 es muy poco probable que lleguen a tener una respuesta virológica sostenida y debe evaluarse la suspensión del tratamiento en estos pacientes (ver también sección 5.1).

- Genotipo 1:
 - En los pacientes que tengan niveles indetectables de ARN-VHC a la semana 12 de tratamiento, se deberá continuar el tratamiento durante otro periodo de nueve meses (esto es, un total de 48 semanas).
 - En los pacientes con niveles detectables de ARN-VHC pero con disminución ≥ 2 log desde la visita inicial a la semana 12 de tratamiento, se deberá volver a evaluar a la semana 24 de tratamiento y, si los niveles de ARN-VHC son indetectables, deberán continuar con el curso completo de la terapia (es decir, un total de 48 semanas). Sin embargo, si los niveles de ARN-VHC son todavía detectables a la semana 24 de tratamiento, deberá considerarse la suspensión de la terapia.
 - En el subgrupo de pacientes con infección por genotipo 1 y baja carga viral (< 600.000 UI/ml) que lleguen a ser ARN-VHC negativo en la semana 4 de tratamiento y que mantengan ARN-VHC negativo en la semana 24, se puede interrumpir la terapia después de este curso de tratamiento de 24 semanas o se puede continuar durante 24 semanas adicionales (esto es, duración total del tratamiento de 48 semanas). No obstante, la duración total del tratamiento de 24 semanas se puede asociar con un mayor riesgo de recaída que la duración del tratamiento de 48 semanas (ver sección 5.1).

- Genotipos 2 ó 3:

Se recomienda que todos los pacientes sean tratados con tratamiento doble durante 24 semanas, excepto los pacientes coinfectados con VHC/VIH que deben recibir 48 semanas de tratamiento.

- Genotipo 4:

En general, los pacientes infectados con genotipo 4 se consideran difíciles de tratar y los limitados datos de estudio (n=66) indican que son compatibles con una duración del tratamiento con tratamiento doble como la del genotipo 1.

Adultos - Duración del tratamiento - Coinfección con VHC/VIH

Tratamiento doble: La duración recomendada del tratamiento en pacientes coinfectados con VHC/VIH es de 48 semanas con tratamiento doble, con independencia del genotipo.

Previsibilidad de respuesta y ausencia de respuesta en coinfección por VHC/VIH - La respuesta virológica precoz en la semana 12, definida como la disminución de la carga viral en 2 log o niveles indetectables de ARN-VHC, ha demostrado predecir la respuesta sostenida. El valor de predicción negativo para la respuesta sostenida en pacientes coinfectados con VHC/VIH y tratados con PegIntron en combinación con ribavirina fue del 99 % (67/68; Estudio 1) (ver sección 5.1). Se observó un valor de predicción positivo del 50 % (52/104; Estudio 1) en pacientes coinfectados con VHC/VIH que recibieron tratamiento doble.

Adultos - Duración del tratamiento – Repetición del tratamiento

Tratamiento triple: Consultar la ficha técnica de boceprevir.

Tratamiento doble: Previsibilidad de la respuesta virológica sostenida - Todos los pacientes, independientemente de su genotipo, que han demostrado ARN-VHC sérico por debajo de los límites de detección en la semana 12 deben recibir 48 semanas de tratamiento doble. Es poco probable que los pacientes con repetición del tratamiento que no han alcanzado la respuesta virológica en la semana 12 (es decir, niveles de ARN-VHC por debajo de los límites de detección) tengan una respuesta virológica sostenida después de 48 semanas de tratamiento (ver sección 5.1).

No se ha estudiado una repetición del tratamiento de más de 48 semanas con la terapia de combinación de interferon alfa-2b pegilado y ribavirina en pacientes no respondedores con genotipo 1.

Población pediátrica (solo tratamiento doble) – Dosis a administrar

La dosificación en niños a partir de 6 años de edad y adolescentes se determina para PegIntron por la superficie corporal y para ribavirina por el peso corporal. La dosis recomendada por vía subcutánea de PegIntron es de 60 µg/m²/semana en combinación con ribavirina 15 mg/kg/día por vía oral dividida en dos dosis administradas con alimentos (mañana y noche).

Población pediátrica (solo tratamiento doble) - Duración del tratamiento

- Genotipo 1

La duración recomendada del tratamiento con tratamiento doble es de 1 año. Por extrapolación de los datos clínicos sobre el tratamiento de combinación con interferón estándar en pacientes pediátricos (valor de predicción negativo del 96 % para interferón alfa-2b/ribavirina), los pacientes que no muestran una respuesta virológica a las 12 semanas es poco probable que lleguen a tener una respuesta virológica sostenida. Por lo tanto, se recomienda que los niños y adolescentes que estén recibiendo la combinación de PegIntron/ribavirina interrumpan el tratamiento si sus niveles de ARN-VHC en la semana 12 disminuyen < 2 log₁₀ en comparación con los niveles antes del tratamiento, o si presentan niveles detectables de ARN-VHC en la semana 24 de tratamiento.

- Genotipos 2 ó 3:

La duración recomendada del tratamiento con tratamiento doble es de 24 semanas.

- Genotipo 4:

Solamente se trataron 5 niños y adolescentes con Genotipo 4 en el ensayo clínico con PegIntron/ribavirina. La duración recomendada del tratamiento con tratamiento doble es de 1 año. Se recomienda que los niños y adolescentes que estén recibiendo la combinación de PegIntron/ribavirina interrumpan el tratamiento si sus niveles de ARN-VHC en la semana 12 disminuyen < 2 log₁₀ en comparación con los niveles antes del tratamiento, o si presentan

niveles detectables de ARN-VHC en la semana 24 de tratamiento.

PegIntron en monoterapia – Adultos

Dosis a administrar

El régimen de PegIntron en monoterapia es de 0,5 ó 1,0 µg/kg/semana. La concentración más baja disponible de PegIntron es de 50 µg/0,5 ml; por lo tanto en los pacientes a los que se les prescriba 0,5 µg/kg/semana, la dosis se debe ajustar por volumen tal y como se describe en la **Tabla 2**. Para la dosis de 1,0 µg/kg, se pueden hacer ajustes de volumen similares o se pueden alternar las distintas concentraciones tal y como se describe en la **Tabla 2**. No se ha estudiado PegIntron en monoterapia en pacientes coinfectados con VHC/VIH.

Tabla 2 Dosificación en monoterapia

Peso corporal (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	Concentración de PegIntron (µg/0,5 ml)	Administrar una vez a la semana (ml)	Concentración de PegIntron (µg/0,5 ml)	Administrar una vez a la semana (ml)
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

El volumen mínimo administrado por pluma es 0,2 ml

* Se debe usar el vial.

** Para pacientes > 120 kg, la dosis de PegIntron se debe calcular en base al peso individual del paciente. Esto puede requerir combinaciones de diversas dosis y volúmenes de PegIntron.

Duración del tratamiento

En los pacientes que presenten respuesta virológica a la semana 12, se deberá continuar el tratamiento durante por lo menos otro periodo de tres meses (esto es, un total de seis meses). La decisión de ampliar la terapia a un año de tratamiento deberá basarse en factores pronósticos (por ejemplo, genotipo, edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente).

Modificación de la dosis en todos los pacientes (monoterapia y terapia de combinación)

Si se producen reacciones adversas graves o alteraciones en las pruebas de laboratorio durante el tratamiento con PegIntron en monoterapia o en terapia de combinación, se deben modificar las dosis de PegIntron y/o ribavirina según proceda, hasta que las reacciones adversas desaparezcan. No se recomienda la reducción de la dosis de boceprevir. Boceprevir no debe administrarse en ausencia de PegIntron y ribavirina. Como la adherencia al tratamiento puede tener importancia en el resultado de la terapia, la dosis de PegIntron y ribavirina deberá ajustarse lo máximo posible a la dosis estándar recomendada. Se desarrollaron en los ensayos clínicos unas normas para la modificación de la dosis.

Normas para la reducción de la dosis en la terapia de combinación

Tabla 2a Normas de modificación de la dosis en la terapia de combinación basadas en parámetros de laboratorio

Valores de laboratorio	Reducir solamente la dosis diaria de ribavirina (ver nota 1) si:	Reducir solamente la dosis de PegIntron (ver nota 2) si:	Interrumpir la terapia de combinación si:
Hemoglobina	≥ 8,5 g/dl, y < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Adultos: Hemoglobina en Pacientes con historia	Disminución en la hemoglobina ≥ 2 g/dl durante		< 12 g/dl después de

Valores de laboratorio	Reducir solamente la dosis diaria de ribavirina (ver nota 1) si:	Reducir solamente la dosis de PegIntron (ver nota 2) si:	Interrumpir la terapia de combinación si:
de enfermedad cardiaca estable Niños y adolescentes: no procede	cualquier periodo de 4 semanas durante el tratamiento (reducción permanente de dosis)		4 semanas de reducción de dosis
Leucocitos	-	$\geq 1,0 \times 10^9/l$, y $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 1,0 \times 10^9/l$
Neutrófilos	-	$\geq 0,5 \times 10^9/l$, y $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Plaquetas	-	$\geq 25 \times 10^9/l$, y $< 50 \times 10^9/l$ (adultos) $\geq 50 \times 10^9/l$, y $< 70 \times 10^9/l$ (niños y adolescentes)	$< 25 \times 10^9/l$ (adultos) $< 50 \times 10^9/l$ (niños y adolescentes)
Bilirrubina – directa	-	-	$2,5 \times \text{LSN}^*$
Bilirrubina – indirecta	$> 5 \text{ mg/dl}$	-	$> 4 \text{ mg/dl}$ (durante > 4 semanas)
Creatinina Sérica	-	-	$> 2,0 \text{ mg/dl}$
Aclaramiento de creatinina	-	-	Suspenda el tratamiento con ribavirina si $\text{CrCL} < 50 \text{ ml/min}$
Alanina aminotransferasa (ALT) o Aspartato aminotransferasa (AST)	-	-	$2 \times$ valor basal y $> 10 \times \text{LSN}^*$ $2 \times$ valor basal y $> 10 \times \text{LSN}^*$

*Límite superior de la normalidad

Nota 1: En pacientes adultos, la 1ª reducción de dosis de ribavirina es de 200 mg diarios (excepto en pacientes que estén recibiendo 1.400 mg, cuya reducción deberá ser de 400 mg diarios). Si es necesario, habrá una 2ª reducción de la dosis de ribavirina de 200 mg diarios adicionales. Los pacientes cuya dosis de ribavirina se reduzca a 600 mg diarios reciben una cápsula de 200 mg por la mañana y dos cápsulas de 200 mg por la tarde.

En niños y adolescentes, la primera reducción de dosis de ribavirina es hasta 12 mg/kg/día, la segunda reducción de dosis de ribavirina es hasta 8 mg/kg/día.

Nota 2: En pacientes adultos, la 1ª reducción de dosis de PegIntron es hasta 1 $\mu\text{g/kg/sem}$ ana. Si es necesario, habrá una 2ª reducción de la dosis de PegIntron hasta 0,5 $\mu\text{g/kg/sem}$ ana. Para pacientes con PegIntron en monoterapia: consultar la sección de normas para la reducción de dosis en monoterapia.

En niños y adolescentes, la primera reducción de dosis de PegIntron es hasta 40 $\mu\text{g/m}^2/\text{sem}$ ana, la segunda reducción de dosis de PegIntron es hasta 20 $\mu\text{g/m}^2/\text{sem}$ ana.

La reducción de la dosis de PegIntron en adultos se puede lograr mediante la reducción del volumen prescrito o mediante la utilización de una concentración de dosis más baja tal y como se describe en la **Tabla 2b**. La reducción de la dosis de PegIntron en niños y adolescentes se logra mediante la modificación de la dosis recomendada en un proceso con dos pasos a partir de la dosis inicial de 60 $\mu\text{g/m}^2/\text{sem}$ ana, reduciendo a 40 $\mu\text{g/m}^2/\text{sem}$ ana, después, si es necesario, a 20 $\mu\text{g/m}^2/\text{sem}$ ana.

Tabla 2b Reducción en dos pasos de la dosis de PegIntron en la terapia de combinación en adultos

Primera reducción de dosis hasta 1 µg/kg de PegIntron				Segunda reducción de dosis hasta 0,5 µg/kg de PegIntron			
Peso corporal (kg)	Concentración de PegIntron (µg/0,5 ml)	Cantidad de PegIntron a administrar (µg)	Volumen de PegIntron a administrar (ml)	Peso corporal (kg)	Concentración de PegIntron (µg/0,5 ml)	Cantidad de PegIntron a administrar (µg)	Volumen de PegIntron a administrar (ml)
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40-50	120	48	0,2	40-50	50	25	0,25
51-64	80	56	0,35	51-64	80	32	0,2
65-75	100	70	0,35	65-75	50	35	0,35
76-85	80	80	0,5	76-85	120	48	0,2
86-105	120	96	0,4	86-105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Normas para la reducción de la dosis para PegIntron en monoterapia en adultos

Las normas de modificación de la dosis para pacientes adultos que utilizan PegIntron en monoterapia se describen en la **Tabla 3a**.

Tabla 3a Normas de modificación de la dosis de PegIntron en monoterapia en adultos basadas en parámetros de laboratorio

Valores de laboratorio	Reducir la <u>dosis</u> de PegIntron a la <u>mitad</u> si:	Interrumpir PegIntron si:
Neutrófilos	$\geq 0,5 \times 10^9/l$, y $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Plaquetas	$\geq 25 \times 10^9/l$, y $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

En pacientes adultos que utilizan 0,5 µg/kg de PegIntron en monoterapia, la reducción de la dosis se puede lograr mediante la reducción a la mitad del volumen prescrito tal y como se describe en la **Tabla 3b**.

Tabla 3b Dosis reducida de PegIntron (0,25 µg/kg) para el régimen de monoterapia de 0,5 µg/kg en adultos

Peso corporal (kg)	Concentración de PegIntron (µg/0,5 ml)	Cantidad de PegIntron a administrar (µg)	Volumen de PegIntron a administrar (ml)
30-35	50*	8	0,08
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

* Volumen mínimo administrado por pluma es 0,2 ml

Se debe usar el vial.

** Para pacientes > 120 kg, la dosis de PegIntron se debe calcular en base al peso individual del paciente. Esto puede requerir combinaciones de diversas dosis y volúmenes de PegIntron.

En pacientes adultos que utilizan 1,0 µg/kg de PegIntron en monoterapia, la reducción de la dosis se puede lograr mediante la reducción a la mitad del volumen prescrito o mediante la utilización de una concentración de dosis más baja tal y como se describe en la **Tabla 3c**.

Tabla 3c Dosis reducida de PegIntron (0,5 µg/kg) para el régimen de monoterapia de 1,0 µg/kg en adultos

Peso corporal (kg)	Concentración de PegIntron (µg/0,5 ml)	Cantidad de PegIntron a administrar (µg)	Volumen de PegIntron a administrar (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,20
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120**	80	64	0,4

El volumen mínimo administrado por pluma es 0,2 ml

* Se debe usar el vial.

** Para pacientes > 120 kg, la dosis de PegIntron se debe calcular en base al peso individual del paciente. Esto puede requerir combinaciones de diversas dosis y volúmenes de PegIntron.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Monoterapia

PegIntron debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave. En pacientes que presentan insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/minuto) se deberá reducir la dosis inicial de PegIntron en un 25 %. Los pacientes que presentan insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15-29 ml/minuto) deberán reducir la dosis inicial de PegIntron en un 50 %. No se dispone de datos sobre el uso de PegIntron en pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 ml/minuto (ver sección 5.2). Los pacientes con insuficiencia renal grave, incluyendo los que están en hemodiálisis, deberán ser controlados adecuadamente. Si la función renal disminuye durante el tratamiento, se deberá interrumpir el tratamiento con PegIntron.

Terapia de combinación

Los pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/minuto no deben ser tratados con PegIntron en combinación con ribavirina (ver ficha técnica de ribavirina). Cuando se administra en terapia de combinación, los pacientes que presentan alteración de la función renal deben ser controlados más cuidadosamente en relación con el posible desarrollo de anemia.

Insuficiencia hepática

No se han evaluado la seguridad y la eficacia del tratamiento con PegIntron en pacientes que presentan insuficiencia hepática grave, por lo que no deberá emplearse PegIntron en estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

No existen unos efectos aparentes relacionados con la edad sobre la farmacocinética de PegIntron. Los datos procedentes de pacientes de edad avanzada tratados con una dosis única de PegIntron no sugieren que se precise un cambio en la dosis de PegIntron como consecuencia de la edad (ver sección 5.2).

Población pediátrica

PegIntron puede ser administrada en combinación con ribavirina en pacientes pediátricos a partir de 3 años de edad.

Forma de administración

PegIntron debe administrarse mediante inyección subcutánea. Para información especial de manipulación, ver sección 6.6. Los pacientes pueden autoinyectarse PegIntron si el médico lo considera apropiado y bajo su seguimiento según sea necesario.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a algún interferón o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- Historia de enfermedad cardíaca preexistente grave, incluida la cardiopatía inestable o no controlada durante los seis meses previos (ver sección 4.4);
- Problemas médicos graves, que cursan con debilidad;
- Hepatitis autoinmune o historia de enfermedad autoinmune;
- Insuficiencia hepática grave o cirrosis hepática descompensada;
- Enfermedad tiroidea preexistente a menos que se pueda controlar con tratamiento convencional;
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC).
- Pacientes coinfectados con VHC/VIH con cirrosis y una puntuación de Child-Pugh ≥ 6 .
- Combinación de PegIntron con telbivudina.

Población pediátrica

- Existencia o historia de un proceso psiquiátrico grave, en especial depresión grave, ideación suicida o intento de suicidio.

Terapia de combinación

Ver también la ficha técnica de ribavirina y boceprevir si se administra PegIntron en terapia de combinación en pacientes con hepatitis C crónica.

Medicamento con autorización anulada

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Psiquiatría y Sistema Nervioso Central (SNC)

Se han observado efectos graves sobre el SNC, en particular depresión, ideas de suicidio e intento de suicidio en algunos pacientes durante el tratamiento con PegIntron e incluso después de la interrupción del tratamiento, sobre todo durante el periodo de seguimiento de 6 meses. Otros efectos sobre el SNC tales como comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas en forma de ideación homicida), trastornos bipolares, manía, confusión y alteraciones del estado mental han sido observados con los interferones alfa. Se debe controlar estrechamente a los pacientes en cuanto a signos o síntomas de trastornos psiquiátricos. Si aparecen estos síntomas, el médico prescriptor debe tener en cuenta la gravedad potencial de estas reacciones adversas y debe considerarse la necesidad de un tratamiento adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o se observa ideación suicida u homicida, se recomienda interrumpir el tratamiento con PegIntron y controlar al paciente con tratamiento psiquiátrico adecuado.

Pacientes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves

Si se considera necesario el tratamiento con peginterferón alfa-2b en pacientes adultos con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves, este solo se debe iniciar después de haberse garantizado un diagnóstico individualizado adecuado y el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica.

- El uso de PegIntron está contraindicado en niños y adolescentes que padezcan o tengan una historia de problemas psiquiátricos graves (ver sección 4.3). Entre los niños y adolescentes tratados con interferón alfa 2-b en combinación con ribavirina, se notificaron casos de ideación suicida o intentos de suicidio con mayor frecuencia que en comparación con pacientes adultos (2,4 % vs 1 %) durante el tratamiento y durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Al igual que en pacientes adultos, los niños y adolescentes experimentaron otras reacciones psiquiátricas adversas (por ejemplo depresión, labilidad emocional y somnolencia).

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 que se agraven los ya existentes, cuando son tratados con interferón alfa. Si el tratamiento con interferón alfa se considera necesario en estos pacientes, en presencia de trastornos psiquiátricos concomitantes y el potencial 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 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 el uso de sustancias.

Crecimiento y desarrollo (niños y adolescentes)

Durante el curso del tratamiento, con una duración de hasta 48 semanas en pacientes con edades comprendidas entre 3 y 17 años, fue frecuente la pérdida de peso y la inhibición del crecimiento. Los datos a largo plazo en niños tratados con el tratamiento de combinación de interferón pegilado/ribavirina sugieren un retraso sustancial en el crecimiento. El treinta y dos por ciento (30/94) de los pacientes presentaron, 5 años después de finalizar el tratamiento, una disminución de percentil mayor a 15 en el percentil de altura en función de la edad (ver secciones 4.8 y 5.1).

Evaluación del beneficio/riesgo caso a caso en niños

Se debe valorar cuidadosamente 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 de combinación indujo inhibición del crecimiento, que condujo a una reducción de la altura en algunos pacientes.
- Este riesgo 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 (genotipo del VHC y carga viral).

Siempre que sea posible debe tratarse al niño después del crecimiento puberal, para reducir el riesgo de inhibición del crecimiento. Aunque los datos son limitados, en el estudio observacional de seguimiento a 5 años no se observó ninguna evidencia de efectos a largo plazo en la maduración sexual.

En algunos pacientes tratados con dosis altas en indicaciones oncológicas y generalmente de edad avanzada, se ha observado de manera más significativa torpeza mental y coma, incluidos casos de encefalopatía. Aunque estos efectos son generalmente reversibles, en unos pocos pacientes su resolución completa ha requerido hasta tres semanas. En muy raras ocasiones, con dosis elevadas de interferón alfa se han registrado convulsiones.

En los estudios en hepatitis C crónica seleccionados todos los pacientes fueron sometidos a una biopsia hepática antes de su inclusión, pero en algunos casos (esto es, pacientes con genotipos 2 y 3), el tratamiento puede ser posible sin confirmación histológica. Se deberán consultar las normas de tratamiento actuales para determinar si es necesaria una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento.

Hipersensibilidad aguda

Durante la terapia con interferón alfa-2b se han observado raramente reacciones agudas de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia). En caso de que se produjera una reacción de este tipo durante el tratamiento con PegIntron, suspender el tratamiento y comenzar inmediatamente el tratamiento médico adecuado. Las erupciones cutáneas pasajeras no precisan la interrupción del tratamiento.

Sistema cardiovascular

Al igual que con el interferón alfa-2b, los pacientes adultos con historia de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales que reciban terapia con PegIntron deberán ser observados cuidadosamente. En los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes se recomienda la obtención de electrocardiogramas antes y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente a la terapia convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento con PegIntron. No hay datos en niños y adolescentes con historia de enfermedad cardíaca.

Insuficiencia hepática

PegIntron aumenta el riesgo de descompensación hepática y muerte en pacientes con cirrosis. Como con todos los interferones, suspender el tratamiento con PegIntron en los pacientes que desarrollen prolongación de los marcadores de coagulación lo cual puede indicar descompensación hepática. En pacientes cirróticos, se deben controlar estrechamente las enzimas hepáticas y la función hepática.

Pirexia

Aunque, en caso de pirexia, esta puede asociarse con el síndrome pseudogripal que se ha notificado con frecuencia durante el tratamiento con interferón, si esta fuera persistente deberán descartarse otras causas.

Hidratación

Dado que en algunos pacientes tratados con interferones alfa se ha observado el desarrollo de hipotensión por deshidratación, en los pacientes tratados con PegIntron debe mantenerse una hidratación adecuada. Puede precisarse fluidoterapia.

Alteraciones pulmonares

En pacientes tratados con interferón alfa se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. Todo paciente que desarrolle pirexia, tos, disnea u otros síntomas respiratorios debe ser sometido a estudio radiológico de tórax. Si la placa de tórax muestra infiltrados pulmonares o existe evidencia de afectación de la función pulmonar, el paciente debe ser estrechamente controlado y, si se precisa, suspender el tratamiento con el interferón alfa. La pronta suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides ha mostrado conllevar la resolución de los efectos adversos pulmonares.

Enfermedad autoinmune

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos y alteraciones autoinmunes durante el tratamiento con interferones alfa. Los pacientes predispuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes pueden presentar un riesgo elevado. Los pacientes con signos o síntomas compatibles con alteraciones autoinmunes deberán ser evaluados cuidadosamente, y se deberá volver a evaluar el beneficio-riesgo de continuar la terapia con interferón (ver también sección 4.4 Alteraciones tiroideas y sección 4.8). Se han notificado casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón. Este síndrome es un trastorno inflamatorio granulomatoso que afecta a los ojos, sistema auditivo, meninges y piel. En caso de sospecha de síndrome de VKH, se debe suspender el tratamiento antiviral y se debe evaluar la terapia con corticosteroides (ver sección 4.8).

Alteraciones oculares

Después del tratamiento con interferones alfa se han notificado raramente alteraciones oftalmológicas, tales como hemorragias retinianas, exudados retinianos, desprendimiento seroso de la retina y oclusión venosa o arterial retiniana (ver sección 4.8). Todos los pacientes deben someterse a una exploración oftalmológica basal. Todo paciente que presente síntomas oculares, tales como pérdida de la agudeza o del campo visual debe someterse inmediatamente a una exploración oftalmológica completa. Se recomiendan exploraciones oftalmológicas periódicas durante el tratamiento con PegIntron, especialmente en pacientes con trastornos que puedan estar asociados con retinopatías, tales como la diabetes mellitus o la miopía. Se deberá considerar la interrupción de PegIntron en pacientes que desarrollen nuevas alteraciones oftalmológicas o empeoramiento de las mismas.

Alteraciones tiroideas

De forma no frecuente, pacientes adultos tratados con interferón alfa por una hepatitis C crónica han desarrollado trastornos tiroideos, tanto del tipo de hipotiroidismo como de hipertiroidismo. Aproximadamente el 21 % de los niños tratados con la terapia de combinación de PegIntron/ribavirina desarrollaron un incremento de la hormona estimulante del tiroides (TSH). Aproximadamente otro 2 % presentó una disminución transitoria por debajo del límite inferior de normalidad. Antes de iniciar el tratamiento con PegIntron, deben evaluarse los niveles de TSH y cualquier alteración tiroidea detectada en ese momento debe resolverse con tratamiento convencional. Determinar los niveles de TSH si, durante el curso de la terapia, un paciente desarrollara síntomas compatibles con una posible disfunción tiroidea. En caso de disfunción tiroidea, podrá continuarse el tratamiento con PegIntron si los niveles de TSH pueden mantenerse dentro del rango normal con medicamentos oportunos. Niños y adolescentes deberán ser controlados cada 3 meses por si aparecen signos de disfunción tiroidea (por ejemplo, TSH).

Trastornos metabólicos

Se han observado hipertrigliceridemia y empeoramiento de la hipertrigliceridemia, algunas veces

grave. Se recomienda, por tanto, controlar los niveles de lípidos.

Coinfección con VHC/VIH

Toxicidad mitocondrial y acidosis láctica

Los pacientes coinfectados con VIH y que reciban Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) pueden presentar mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica. Se deberá tener precaución al añadir PegIntron y ribavirina a la TARGA (ver la ficha técnica de ribavirina).

Descompensación hepática en pacientes coinfectados con VHC/VIH con cirrosis avanzada

Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada que reciban TARGA pueden presentar mayor riesgo de descompensación hepática y muerte. La adición del tratamiento con interferones alfa solo o en combinación con ribavirina puede aumentar el riesgo en este subgrupo de pacientes. Otros factores basales en pacientes coinfectados que pueden ir asociados con un mayor riesgo de descompensación hepática incluyen el tratamiento con didanosina y concentraciones séricas elevadas de bilirrubina. Los pacientes coinfectados que reciban tanto tratamiento antirretroviral como tratamiento frente a la hepatitis deben ser controlados estrechamente, evaluando su puntuación de Child-Pugh durante el tratamiento. Los pacientes que desarrollen descompensación hepática deben suspender inmediatamente el tratamiento frente a la hepatitis y se debe reevaluar el tratamiento antirretroviral.

Alteraciones hematológicas en pacientes coinfectados con VHC/VIH

Los pacientes coinfectados con VHC/VIH que estén recibiendo tratamiento con peginterferón alfa-2b/ribavirina y TARGA pueden presentar mayor riesgo de desarrollar alteraciones hematológicas (como neutropenia, trombocitopenia y anemia) en comparación con los pacientes mono infectados con VHC. Aunque la mayoría de ellas se pueden resolver mediante la reducción de dosis, se debe realizar un estrecho seguimiento de los parámetros hematológicos en esta población de pacientes (ver sección 4.2 y más abajo “Pruebas de laboratorio” y la sección 4.8).

Los pacientes tratados con PegIntron y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina presentan mayor riesgo de desarrollar anemia por lo tanto no se recomienda el uso concomitante de esta combinación con zidovudina (ver sección 4.5).

Pacientes con niveles bajos de CD4

En pacientes coinfectados con VHC/VIH, los datos disponibles sobre eficacia y seguridad son limitados (N = 25) en pacientes con niveles de CD4 menores de 200 células/microlitros. Por lo tanto se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con niveles bajos de CD4.

Consultar la ficha técnica correspondiente de los medicamentos antirretrovirales que se administren conjuntamente con la terapia frente VHC para el conocimiento y manejo de las toxicidades específicas de cada producto y la posibilidad de toxicidades comunes con PegIntron y ribavirina.

Coinfección por VHC/VHB

Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B (algunos con consecuencias graves), en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B y C tratados con interferón. La frecuencia de dicha reactivación parece ser baja.

Se debe someter a todos los pacientes a pruebas de detección de hepatitis B antes de comenzar el tratamiento con interferón para la hepatitis C; por tanto, se debe controlar y manejar a los pacientes coinfectados con hepatitis B y C de acuerdo a las guías clínicas actuales.

Trastornos dentales y periodontales

Se han notificado trastornos dentales y periodontales, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con PegIntron y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de PegIntron y ribavirina. Los pacientes deberán cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si estos se producen, se deberá aconsejar a los pacientes que se enjuaguen bien la boca después.

Pacientes que han recibido un trasplante de órganos

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de PegIntron solo o en combinación con ribavirina en el tratamiento de la hepatitis C en pacientes que han recibido un trasplante de hígado o de otro órgano. Datos preliminares indican que la terapia con interferón alfa puede estar asociada con un aumento de la tasa de rechazo del injerto renal. También se ha registrado rechazo del injerto hepático.

Otros

Debido a la notificación de casos de exacerbación de la enfermedad psoriásica preexistente y sarcoidosis con interferón alfa, el empleo de PegIntron en los pacientes con psoriasis o sarcoidosis solamente se recomienda si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Determinaciones de laboratorio

Antes de iniciar la terapia se deben realizar en todos los pacientes exámenes hematológicos y de bioquímica sérica estándar y una prueba de la función tiroidea. Los valores basales adecuados que pueden considerarse como guía antes del inicio de la terapia con PegIntron son:

- Plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Recuento de neutrófilos $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- Nivel de TSH deberá encontrarse dentro de los límites de la normalidad

Las determinaciones de laboratorio se tienen que realizar en las semanas 2 y 4 de terapia, y periódicamente después según sea clínicamente adecuado. Los niveles de ARN-VHC deben medirse periódicamente durante el tratamiento (ver sección 4.2).

Monoterapia de mantenimiento a largo plazo

Se ha demostrado en un estudio clínico que peginterferón alfa-2b en dosis bajas (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$) no es eficaz en monoterapia de mantenimiento a largo plazo (con una duración media de 2,5 años) para la prevención de la progresión de la enfermedad en los no respondedores con cirrosis compensada. No fue observado ningún efecto estadísticamente significativo en el tiempo hasta la aparición del primer evento clínico (descompensación hepática, carcinoma hepatocelular, muerte y/o trasplante de hígado) en comparación con la ausencia de tratamiento. Por consiguiente, PegIntron no debe utilizarse como monoterapia de mantenimiento a largo plazo.

Información importante sobre algunos de los componentes de PegIntron

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 0,7 ml, esto es, esencialmente "libre de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

Telbivudina

Un ensayo clínico donde se investiga la combinación de telbivudina, 600 mg al día, con interferón alfa-2b pegilado, 180 microgramos una vez por semana por vía subcutánea, indica que esta combinación se asocia a un riesgo mayor de desarrollar neuropatía periférica. Se desconoce el mecanismo que hay detrás de estos acontecimientos (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.5 de la ficha técnica de telbivudina). Por otra parte, no se ha demostrado la seguridad y la eficacia de telbivudina en combinación con interferones para el tratamiento de la hepatitis B crónica. Por lo tanto, la combinación de PegIntron con telbivudina está contraindicada (ver sección 4.3).

Metadona

En pacientes con hepatitis C crónica que estaban en terapia de mantenimiento estable con metadona y que no habían recibido previamente peginterferón alfa-2b, la adición de 1,5 microgramos/kg/semana de PegIntron por vía subcutánea durante 4 semanas aumentó el AUC de R-metadona en aproximadamente un 15 % (95 % de IC para una estimación del intervalo de AUC de 103 – 128 %).

Se desconoce la importancia clínica de este hecho; no obstante, se debe controlar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de un aumento del efecto sedante, así como de depresión respiratoria. Se debe considerar el riesgo de prolongación del intervalo QTc, especialmente en pacientes que estén recibiendo dosis altas de metadona.

Efecto de Peginterferón alfa-2b sobre medicamentos co-administrados

En 3 estudios de farmacología clínica de dosis múltiples, se evaluó la posible interacción de peginterferón alfa-2b (PegIntron) sobre sustratos de enzimas metabólicas. En estos estudios, se investigaron los efectos de regímenes de dosis múltiples de peginterferón alfa-2b (PegIntron) en pacientes con hepatitis C (1,5 mcg/semana) o en pacientes sanos (1 mcg/semana o 3 mcg/semana) (Tabla 4). No se ha observado una interacción farmacocinética clínicamente significativa entre peginterferón alfa-2b (PegIntron) y tolbutamida, midazolam o dapsona; por tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando peginterferón alfa-2b (PegIntron) se administre con medicamentos metabolizados por CYP2C9, CYP3A4 y N-acetiltransferasa. La administración concomitante de peginterferón alfa-2b (PegIntron) con cafeína o desipramina aumentó ligeramente la exposición de cafeína y desipramina. Cuando a los pacientes se les administra PegIntron con medicamentos metabolizados por CYP1A2 o CYP2D6, es poco probable que el grado de descenso en la actividad del citocromo P 450 tenga un impacto clínico, excepto con medicamentos que tengan un estrecho margen terapéutico (Tabla 5).

Tabla 4 Efecto de Peginterferón alfa-2b sobre medicamentos co-administrados

Medicamento co-administrado	Dosis de peginterferón alfa-2b	Población del estudio	Cociente medio geométrico Cociente con/sin peginterferón alfa-2b)	
			AUC (90% IC)	C _{max} (90% IC)
Cafeína (Sustrato de CYP1A2)	1,5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes con hepatitis C crónica (N=22)	1,39 (1,27, 1,51)	1,02 (0,95, 1,09)
	1 mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes sanos (N=24)	1,18 (1,07, 1,31)	1,12 (1,05, 1,19)
	3 mcg/kg/semana (2 semanas)	Pacientes sanos (N=13)	1,36 (1,25, 1,49)	1,16 (1,10, 1,24)
Tolbutamida (Sustrato de CYP2C9)	1,5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes con hepatitis C crónica (N=22)	1,1# (0,94, 1,28)	NA
	1 mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes sanos (N=24)	0,90# (0,81, 1,00)	NA
	3 mcg/kg/semana (2 semanas)	Pacientes sanos (N=13)	0,95 (0,89, 1,01)	0,99 (0,92, 1,07)
Dextrometorfano hidrobromuro (Sustrato de CYP2D6 y CYP3A4)	1,5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes con hepatitis C crónica (N=22)	0,96### (0,73, 1,26)	NA
	1 mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes sanos (N=24)	2,03# (1,55, 2,67)	NA
Desipramina (Sustrato de CYP2D6)	3 mcg/kg/semana (2 semanas)	Pacientes sanos (N=13)	1,30 (1,18, 1,43)	1,08 (1,00, 1,16)
Midazolam (Sustrato de CYP3A4)	1,5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes con hepatitis C crónica (N=24)	1,07 (0,91, 1,25)	1,12 (0,94, 1,33)
	1 mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes sanos (N=24)	1,07 (0,99, 1,16)	1,33 (1,15, 1,53)
	3 mcg/kg/semana (2 semanas)	Pacientes sanos (N=13)	1,18 (1,06, 1,32)	1,24 (1,07, 1,43)

Medicamento co-administrado	Dosis de peginterferón alfa-2b	Población del estudio	Cociente medio geométrico (Cociente con/sin peginterferón alfa-2b)	
			AUC (90% IC)	C _{max} (90% IC)
Dapsona (Sustrato de N-acetiltransferasa)	1,5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes con hepatitis C crónica (N=24)	1,05 (1,02, 1,08)	1,03 (1,00, 1,06)

Calculado a partir de datos de orina recogida en un intervalo de 48 h

Calculado a partir de datos de orina recogida en un intervalo de 24 h

Tabla 5 Precauciones en la coadministración (PegIntron se debe administrar con precaución cuando se coadministre con los siguientes medicamentos)

Medicamentos	Signos, Síntomas y Tratamiento	Mecanismo y Factores de Riesgo
Teofilina	La coadministración de teofilina con el producto (PegIntron) puede aumentar las concentraciones sanguíneas de teofilina. Se recomienda la coadministración con precaución de teofilina con el producto (PegIntron). Los prospectos de teofilina deben hacer referencia a la coadministración con el producto (PegIntron)	Se suprime el metabolismo de teofilina por la acción inhibitoria del producto (PegIntron) sobre CYP1A2.
Tioridazina	La coadministración de tioridazina con el producto (PegIntron) puede aumentar las concentraciones sanguíneas de tioridazina. Se recomienda la coadministración con precaución de tioridazina con el producto (PegIntron). Los prospectos de tioridazina deben hacer referencia a la coadministración con el producto (PegIntron)	Se suprime el metabolismo de tioridazina por la acción inhibitoria del producto (PegIntron) sobre CYP2D6.
Teofilina, Antipirina, Warfarina	Se ha notificado la elevación de las concentraciones sanguíneas de estos medicamentos cuando se administran en combinación con otros medicamentos con interferón y por tanto, se debe tener precaución.	Se puede suprimir el metabolismo de otros medicamentos en el hígado.
Zidovudina	Cuando se administra en combinación con otros medicamentos con interferón, puede intensificarse el efecto supresor sobre la función de la médula ósea y puede producirse el agravamiento de la reducción de las células sanguíneas, como la disminución de los glóbulos blancos.	Se desconoce el mecanismo de acción, pero se considera que ambos medicamentos tienen efectos depresores de la médula ósea.

Medicamentos	Signos, Síntomas y Tratamiento	Mecanismo y Factores de Riesgo
Tratamiento inmunosupresor	Cuando se administra en combinación con otros medicamentos con interferón, puede debilitarse el efecto del tratamiento inmunosupresor en pacientes trasplantados (riñón, médula ósea, etc).	Se considera que se pueden inducir reacciones de rechazo del injerto.

No se observaron interacciones farmacocinéticas entre PegIntron y ribavirina en un estudio farmacocinético de dosis repetidas.

Coinfección con VHC/VIH

Análogos de los nucleósidos

El empleo de análogos de los nucleósidos, solos o en combinación con otros nucleósidos, ha producido en algunos casos acidosis láctica. Farmacológicamente, la ribavirina aumenta *in vitro* los metabolitos fosforilados de los nucleósidos púricos. Esta actividad puede potenciar el riesgo de acidosis láctica inducida por análogos de los nucleósidos de purina (por ejemplo, didanosina o abacavir). No se recomienda la coadministración de ribavirina y didanosina. Se han notificado informes de toxicidad mitocondrial, en particular acidosis láctica y pancreatitis, algunos con desenlace fatal (ver la ficha técnica de ribavirina).

Se han notificado casos de exacerbación de anemia por ribavirina cuando zidovudina forma parte del régimen utilizado para tratar el VIH aunque el mecanismo exacto no está claro. No se recomienda el uso concomitante de ribavirina con zidovudina debido a un mayor riesgo de anemia (ver sección 4.4). Se debe considerar sustituir la zidovudina del régimen de tratamiento antirretroviral de combinación si este ya está instaurado. Esto es particularmente importante en pacientes con historia conocida de anemia inducida por zidovudina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Solamente se recomienda el empleo de PegIntron en mujeres en edad fértil cuando estén utilizando un método anticonceptivo efectivo durante el periodo de tratamiento.

Tratamiento de combinación con ribavirina

Debe tenerse una especial precaución para evitar el embarazo en pacientes de sexo femenino o en parejas de pacientes masculinos que se estén administrando PegIntron en combinación con ribavirina. Las mujeres fértiles deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los cuatro meses siguientes a su finalización. Los pacientes masculinos o sus parejas femeninas deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 7 meses siguientes a su finalización (ver la ficha técnica de ribavirina).

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización del interferón alfa-2b en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). El interferón alfa-2b ha mostrado ser abortivo en primates. Es probable que PegIntron también provoque este efecto. Se desconoce el riesgo en seres humanos. Solamente se utilizará PegIntron durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Tratamiento de combinación con ribavirina

Ribavirina provoca graves defectos natales si se administra durante el embarazo, por lo tanto el tratamiento con ribavirina está contraindicado en mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si los componentes de este medicamento se excretan en la leche materna. Dado el

potencial de reacciones adversas en lactantes, la lactancia se deberá interrumpir antes de iniciar el tratamiento.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre los efectos potenciales del tratamiento de PegIntron en la fertilidad masculina o femenina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Advertir a los pacientes que muestren fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento con PegIntron que eviten la conducción o el uso de máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Adultos

Tratamiento triple

Consultar la ficha técnica de boceprevir.

Tratamiento doble y monoterapia

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentes notificadas durante ensayos clínicos en adultos con PegIntron en combinación con ribavirina, observadas en más de la mitad de los pacientes del estudio, fueron fatiga, cefalea y reacción en la zona de inyección. Otras reacciones adversas notificadas en más del 25 % de los pacientes fueron náuseas, escalofríos, insomnio, anemia, pirexia, mialgia, astenia, dolor, alopecia, anorexia, pérdida de peso, depresión, erupción cutánea e irritabilidad. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron generalmente de gravedad leve a moderada y se controlaron sin la necesidad de modificar las dosis o suspender la terapia. La fatiga, alopecia, prurito, náuseas, anorexia, peso disminuido, irritabilidad e insomnio se producen con una tasa notablemente inferior en pacientes tratados con PegIntron en monoterapia en comparación con los tratados con la terapia de combinación (ver Tabla 6).

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento se notificaron en adultos en ensayos clínicos o a través de la vigilancia postcomercialización en pacientes tratados con peginterferón alfa-2b, incluyendo PegIntron en monoterapia o terapia con PegIntron/ribavirina. Estas reacciones se enumeran en la **tabla 6** según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia (muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 6 Reacciones adversas notificadas en adultos en ensayos clínicos o a través de la vigilancia postcomercialización en pacientes tratados con peginterferón alfa-2b, incluyendo PegIntron en monoterapia o PegIntron + ribavirina

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Infección viral*, faringitis*
Frecuentes:	Infección bacteriana (incluyendo sepsis), infección fúngica, influenza, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, herpes simple, sinusitis, otitis media, rinitis
Poco frecuentes:	Infección en la zona de inyección, infección del tracto respiratorio inferior
Frecuencia no conocida:	Reactivación de hepatitis B en pacientes coinfectados con VHC/VHB
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Anemia, neutropenia
Frecuentes:	Anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatía
Muy raras:	Anemia aplásica
Frecuencia no conocida:	Aplasia eritrocitaria pura

Trastornos del sistema inmunológico:	
Poco frecuentes:	Hipersensibilidad a fármaco
Raras:	Sarcoidosis
Frecuencia no conocida:	Reacciones de hipersensibilidad aguda como angioedema, anafilaxis y reacciones anafilácticas que incluyen shock anafiláctico, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica, lupus eritematoso sistémico
Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Hipotiroidismo, hipertiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Anorexia
Frecuentes:	Hipocalcemia, hiperuricemia, deshidratación, apetito aumentado
Poco frecuentes:	Diabetes mellitus, hipertrigliceridemia
Raras:	Cetoacidosis diabética
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes:	Depresión, ansiedad*, labilidad emocional*, concentración alterada, insomnio
Frecuentes:	Agresión, agitación, reacción de ira, alteración del humor, comportamiento anormal, nerviosismo, trastorno del sueño, libido disminuida, apatía, sueños anormales, llanto
Poco frecuentes:	Suicidio, intento de suicidio, ideación suicida, psicosis, alucinación, crisis de angustia
Raras:	Trastorno bipolar
Frecuencia no conocida:	Ideación homicida, manía
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea, mareo
Frecuentes:	Amnesia, alteración de la memoria, síncope, migraña, ataxia, confusión, neuralgia, parestesia, hipostesia, hiperestesia, hipertonia, somnolencia, alteración de la atención, temblor, disgeusia
Poco frecuentes:	Neuropatía, neuropatía periférica
Raras:	Convulsión
Muy raras:	Hemorragia cerebrovascular, isquemia cerebrovascular, encefalopatía
Frecuencia no conocida:	Parálisis aguda, mononeuropatías
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Deterioro visual, visión borrosa, fotofobia, conjuntivitis, irritación ocular, trastornos lacrimales, dolor ocular, ojo seco
Poco frecuentes:	Exudados retinianos
Raras:	Pérdida de la agudeza visual o del campo visual, hemorragia retiniana, retinopatía, oclusión arterial retiniana, oclusión venosa retiniana neuritis óptica, papiledema, edema macular
Frecuencia no conocida:	Desprendimiento seroso de la retina
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes:	Audición alterada/perdida, acúfenos, vértigo
Poco frecuentes:	Dolor de oídos
Trastornos cardiacos	
Frecuentes:	Palpitaciones, taquicardia
Poco frecuentes:	Infarto de miocardio
Raras:	Insuficiencia cardiaca congestiva, cardiomiopatía, arritmia, pericarditis
Muy raras:	Isquemia cardiaca
Frecuencia no conocida:	Derrame pericárdico
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipotensión, hipertensión, rubefacción
Raras:	Vasculitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes:	Disnea*, tos*
Frecuentes:	Disfonía, epistaxis, trastorno respiratorio, congestión de las vías respiratorias, congestión sinusal, congestión nasal, rinorrea, secreción aumentada de vías aéreas superiores, dolor faringolaríngeo
Muy raras:	Enfermedad pulmonar intersticial
Frecuencia no conocida:	Fibrosis pulmonar, hipertensión arterial pulmonar [#]
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Vómitos*, náuseas, dolor abdominal, diarrea, boca seca*
Frecuentes:	Dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estomatitis, ulceración de la boca, glosodinia, hemorragia gingival, estreñimiento, flatulencia, hemorroides, queilitis, distensión abdominal, gingivitis, glositis, trastorno de diente
Poco frecuentes:	Pancreatitis, dolor bucal
Raras:	Colitis isquémica
Muy raras:	Colitis ulcerosa
Frecuencia no conocida:	Pigmentación lingual
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Hiperbilirrubinemia, hepatomegalia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Alopecia, prurito*, piel seca*, erupción cutánea*
Frecuentes:	Psoriasis, reacción de fotosensibilidad, erupción maculopapular, dermatitis, erupción eritematosa, eczema, sudores nocturnos, hiperhidrosis, acné, furúnculo, eritema, urticaria, textura anormal del pelo, trastorno de las uñas
Raras:	Sarcoidosis cutánea
Muy raras:	Síndrome de Stevens- Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Muy frecuentes:	Mialgia, artralgia, dolor musculoesquelético
Frecuentes:	Artritis, dolor de espalda, espasmos musculares, dolor en una extremidad
Poco frecuentes:	Dolor óseo, debilidad muscular
Raras:	Rabdomiólisis, miositis, artritis reumatoide
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Micciones frecuentes, poliuria, anormalidad de la orina
Raras:	Fallo renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes:	Amenorrea, dolor de mama, menorragia, trastorno menstrual, trastorno ovárico, trastorno vaginal, disfunción sexual, prostatitis, disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Reacción en la zona de inyección*, inflamación de la zona de inyección, fatiga, astenia, irritabilidad, escalofrío, fiebre, enfermedad de tipo gripal, dolor
Frecuentes:	Dolor torácico, malestar torácico, dolor en la zona de inyección, malestar general, edema de cara, edema periférico, sensación anormal, sed
Raras:	Necrosis en la zona de inyección
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Peso disminuido

*Estas reacciones adversas fueron frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en ensayos clínicos en los pacientes tratados con PegIntron en monoterapia.

[#]Ficha técnica de los productos que contienen interferón, ver debajo de Hipertensión arterial pulmonar.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en adultos

La mayoría de los casos de neutropenia y trombocitopenia fueron leves (grados 1 ó 2 de la OMS). Hubo algunos casos de neutropenia más grave en pacientes tratados con las dosis recomendadas de PegIntron en combinación con ribavirina (grado 3 de la OMS: 39 de 186 [21 %]; y grado 4 de la OMS: 13 de 186 [7 %]).

En un ensayo clínico, aproximadamente el 1,2 % de los pacientes tratados con PegIntron o interferón alfa-2b en combinación con ribavirina notificaron durante el tratamiento efectos psiquiátricos con amenaza para la vida. Estos efectos incluyeron ideación suicida e intento de suicidio (ver sección 4.4).

Los efectos adversos cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver sección 4.4). En raras ocasiones, se ha notificado el desarrollo de una miocardiopatía, que puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento con interferón alfa, en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca.

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 pulmonar, infección por el VIH o cirrosis). Los episodios se notificaron en distintos momentos, incluso varios meses después de comenzar el tratamiento con interferón alfa.

Las alteraciones oftalmológicas que se han notificado raramente con los interferones alfa incluyen retinopatías (tales como edema macular), hemorragias retinianas, oclusión venosa o arterial retiniana, exudados retinianos, pérdida de la agudeza o del campo visual, neuritis óptica y edema papilar (ver sección 4.4).

Con los interferones alfa se han notificado una amplia variedad de alteraciones autoinmunes y alteraciones mediadas por el sistema inmune tales como alteraciones tiroideas, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, vasculitis, neuropatías tales como mononeuropatías y síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (ver también sección 4.4).

Pacientes coinfectados con VHC/VIH

Resumen del perfil de seguridad

En los pacientes coinfectados con VHC/VIH que recibieron PegIntron en combinación con ribavirina, las otras reacciones adversas (que no se notificaron en pacientes mono infectados) que se han notificado en los estudios con una frecuencia $\geq 5\%$ fueron: candidiasis oral (14 %), lipodistrofia adquirida (13 %), disminución de linfocitos CD4 (8 %), disminución del apetito (8 %), aumento de gamma-glutamyltransferasa (9 %), dolor de espalda (5 %), aumento de amilasa sanguínea (6 %), aumento del ácido láctico sanguíneo (5 %), hepatitis citolítica (6 %), aumento de lipasa (6 %) y dolor en las extremidades (6 %).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Toxicidad mitocondrial

Se ha notificado toxicidad mitocondrial y acidosis láctica en pacientes VIH-positivos tratados con un régimen de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa asociado con ribavirina para la coinfección con VHC (ver sección 4.4).

Valores de laboratorio en pacientes coinfectados con VHC/VIH

Aunque las toxicidades hematológicas de neutropenia, trombocitopenia y anemia se produjeron con más frecuencia en pacientes coinfectados con VHC/VIH, la mayoría se pudieron resolver mediante la modificación de las dosis y raramente requirieron la suspensión anticipada del tratamiento (ver sección 4.4). Las alteraciones hematológicas se notificaron con más frecuencia en pacientes que recibieron PegIntron en combinación con ribavirina en comparación con los pacientes que recibieron interferón alfa-2b en combinación con ribavirina. En el Estudio 1 (ver sección 5.1), se observó disminución en el recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 500 células/mm^3 en el 4 % (8/194) de los pacientes, y se observó una disminución de plaquetas por debajo de $50.000/\text{mm}^3$ en el 4 % (8/194) de los pacientes que recibieron PegIntron en combinación con ribavirina. Se notificó anemia (hemoglobina $< 9,4 \text{ g/dl}$) en el 12 % (23/194) de los pacientes tratados con PegIntron en combinación con ribavirina.

Disminución de linfocitos CD4

El tratamiento con PegIntron en combinación con ribavirina se asoció con disminuciones en el recuento absoluto de células CD4+ dentro de las primeras 4 semanas sin una reducción en el porcentaje de células CD4+. La disminución en el recuento de células CD4+ fue reversible tras la reducción de dosis o la suspensión del tratamiento. El uso de PegIntron en combinación con ribavirina no tuvo impacto negativo observable sobre el control de la viremia de VIH durante el tratamiento o el seguimiento. Los datos disponibles sobre eficacia y seguridad son limitados (N = 25) en pacientes coinfectados con recuentos de células CD4+ < 200/μl (ver sección 4.4).

Consultar la ficha técnica correspondiente de los medicamentos antirretrovirales que se administren conjuntamente con la terapia frente VHC para el conocimiento y manejo de las toxicidades específicas de cada producto y la posibilidad de toxicidades comunes con PegIntron en combinación con ribavirina.

Población pediátrica

Resumen del perfil de seguridad

En un ensayo clínico con 107 niños y adolescentes (3 a 17 años de edad) tratados con la terapia de combinación de PegIntron y ribavirina, se requirieron modificaciones de dosis en el 25% de los pacientes, más frecuentemente por anemia, neutropenia y pérdida de peso. En general, el perfil de reacciones adversas en niños y adolescentes fue similar al observado en adultos, aunque específicamente en pediatría se plantea el hecho de producirse la inhibición del crecimiento. Durante el tratamiento de combinación de hasta 48 semanas con PegIntron y ribavirina, se observó inhibición del crecimiento, que condujo a una reducción de la altura en algunos pacientes (ver sección 4.4). La pérdida de peso y la inhibición del crecimiento fueron muy frecuentes durante el tratamiento (al final del tratamiento, la media de la disminución basal del peso y del percentil de altura fueron de 15 percentiles y 8 percentiles respectivamente) y se inhibió la velocidad de crecimiento (< 3^{er} percentil en el 70 % de los pacientes).

Al final de las 24 semanas del seguimiento después del tratamiento, la media de la disminución basal en los percentiles de peso y altura fueron todavía de 8 percentiles y 7 percentiles respectivamente, y el 20 % de los niños continuaron teniendo un crecimiento inhibido (velocidad de crecimiento < al 3^{er} percentil). Noventa y cuatro de los 107 pacientes fueron reclutados para un ensayo clínico de seguimiento a largo plazo de 5 años. Los efectos sobre el crecimiento fueron menores en los pacientes tratados durante 24 semanas que en los tratados durante 48 semanas. Entre los pacientes tratados durante 24 o 48 semanas desde el momento previo al tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo, los percentiles de altura en función de la edad disminuyeron 1,3 y 9,0 percentiles respectivamente. Veinticuatro por ciento de los pacientes (11/46) tratados durante 24 semanas y el 40% de los pacientes (19/48) tratados durante 48 semanas tuvieron una disminución de más de 15 en el percentil de altura en función de la edad desde el momento previo al tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo de 5 años en comparación con el percentil basal en el momento previo al tratamiento. En el caso de por ciento de los pacientes (5/46) tratados durante 24 semanas y en el 13% de los pacientes (6/48) tratados durante 48 semanas se observó una disminución de más de 30 en los percentiles de altura en función de la edad desde el valor basal en el momento previo al tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo de 5 años. Respecto al peso, desde el momento previo al tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo, los percentiles del peso en función de la edad disminuyeron 1,3 y 5,5 percentiles en los pacientes tratados durante 24 semanas o 48 semanas respectivamente. Respecto al índice de masa corporal (IMC), desde el momento previo al tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo, los percentiles del IMC en función de la edad disminuyeron 1,8 y 7,5 percentiles en los pacientes tratados durante 24 semanas o 48 semanas respectivamente. La disminución en la media del percentil de altura tras 1 año de seguimiento a largo plazo fue más destacada en niños de edad prepuberal. La disminución de la altura, el peso y de las puntuaciones Z del IMC observadas durante la fase de tratamiento en comparación con una población normal, no se recuperaron totalmente al final del período de seguimiento a largo plazo en los niños tratados con 48 semanas de tratamiento (ver sección 4.4).

En la fase de tratamiento de este estudio, las reacciones adversas con mayor prevalencia en todos los pacientes fueron pirexia (80 %), dolor de cabeza, (62 %), neutropenia (33 %), fatiga (30 %), anorexia (29 %) y erupción cutánea en la zona de inyección (29 %). Sólo 1 paciente interrumpió el tratamiento

como consecuencia de una reacción adversa (trombocitopenia). La mayoría de las reacciones adversas notificadas en el estudio fueron de una gravedad media o moderada. Las reacciones adversas graves fueron notificadas en el 7 % (8/107) de los pacientes e incluyeron dolor en la zona de inyección (1 %), dolor en las extremidades (1 %), dolor de cabeza (1 %), neutropenia (1 %), y pirexia (4 %). Importantes reacciones adversas emergentes al tratamiento que ocurrieron en esta población de pacientes fue nerviosismo (8 %), agresión (3 %), irritabilidad (2 %), depresión/estado de ánimo deprimido (4 %) e hipotiroidismo (3 %) y 5 pacientes recibieron tratamiento con levotiroxina para el hipotiroidismo/TSH elevada.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, fueron notificadas en el estudio en niños y adolescentes, tratados con PegIntron en combinación con ribavirina. Estas reacciones se enumeran en la **Tabla 7** de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema y frecuencia (muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 7 Reacciones adversas muy frecuentes, frecuentes y poco frecuentes notificadas en el ensayo clínico en niños y adolescentes, tratados con PegIntron en combinación con ribavirina

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Infección por hongos, influenza, herpes oral, otitis media, faringitis estreptocócica, nasofaringitis, sinusitis
Poco frecuentes:	Neumonía, ascariasis, enterobiasis, herpes zoster, celulitis, infección del tracto urinario, gastroenteritis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Anemia, leucopenia, neutropenia
Frecuentes:	Trombocitopenia, linfadenopatía
Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Anorexia, apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Ideación suicida [§] , intento de suicidio [§] , depresión, agresión, labilidad emocional, reacción de ira, agitación, ansiedad, alteración del humor, inquietud, nerviosismo, insomnio
Poco frecuentes:	Comportamiento anormal, estado de ánimo deprimido, trastorno emocional, miedo, pesadilla
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea, mareo
Frecuentes:	Disgeusia, síncope, alteración de la atención, somnolencia, sueño deficiente
Poco frecuentes:	Neuralgia, letargia, parestesia, hipoestesia, hiperactividad psicomotora, temblor
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Dolor ocular
Poco frecuentes:	Hemorragia conjuntival, prurito en el ojo, queratitis, visión borrosa, fotofobia
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes:	Vértigo
Trastornos cardiacos	
Frecuentes:	Palpitaciones, taquicardia
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Rubefacción

Poco frecuentes:	Hipotensión, Palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Tos, epistaxis, dolor faringolaríngeo
Poco frecuentes:	Sibilancia, molestia nasal, rinorrea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, vómitos, náuseas
Frecuentes:	Diarrea, estomatitis aftosa, queilosis, ulceración de la boca, molestias en el estómago, dolor bucal
Poco frecuentes:	Dispepsia, gingivitis
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes:	Hepatomegalia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Alopecia, piel seca
Frecuentes:	Prurito, erupción cutánea, erupción eritematosa, eczema, acné, eritema
Poco frecuentes:	Reacción de fotosensibilidad, erupción maculopapular, exfoliación de la piel, trastorno de la pigmentación, dermatitis atópica, cambio de color de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Mialgia, artralgia
Frecuentes:	Dolor musculoesquelético, dolor en una extremidad, dolor de espalda
Poco frecuentes:	Contractura muscular, sacudidas musculares
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes:	Proteinuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Mujer: Dismenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Eritema en la zona de inyección, fatiga, pirexia, escalofríos, enfermedad de tipo gripal, astenia, dolor, malestar general, irritabilidad
Frecuentes:	Reacción en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, erupción cutánea en la zona de inyección, sequedad en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, sensación de frío
Poco frecuentes:	Dolor torácico, malestar torácico, dolor facial
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Disminución de la tasa de crecimiento (disminución de altura y/o peso por edad)
Frecuentes:	Tiropopina elevada en sangre, tiroglobulina aumentada
Poco frecuentes:	Anticuerpos anti-tiroideos positivos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Poco frecuentes:	Contusión

[§] efecto de crisis de los productos que contienen interferón-alfa – notificados en terapia estándar con interferón en adultos y pacientes pediátricos; notificado con PegIntron en pacientes adultos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en niños y adolescentes

La mayoría de los cambios en los valores de laboratorio en los ensayos clínicos con interferón/ribavirina fueron de suaves a moderados. Una disminución en hemoglobina, leucocitos, plaquetas, neutrófilos y un incremento en la bilirrubina puede requerir una reducción en la dosis o una suspensión permanente de la terapia (ver sección 4.2). Mientras los cambios en los valores de laboratorio se observaron en algunos pacientes tratados con PegIntron empleado en combinación con ribavirina en el ensayo clínico, los valores volvieron a los niveles basales en unas pocas semanas después del final de la terapia.

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 dosis de hasta 10,5 veces la dosis prevista. La dosis diaria máxima notificada es de 1.200 µg durante un día. En general, las reacciones adversas observadas en los casos de sobredosis con PegIntron son coherentes con el perfil de seguridad conocido de PegIntron; sin embargo, la gravedad de las reacciones puede ser mayor. Los métodos habituales para aumentar la eliminación del medicamento, por ejemplo la diálisis, no han demostrado ser útiles. No hay disponible ningún antídoto específico para PegIntron; por lo tanto, en casos de sobredosis se recomienda realizar un tratamiento sintomático y un estrecho control del paciente. Se recomienda que los médicos contacten con el Servicio de Información Toxicológica disponible.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, Interferones, código ATC: L03AB10.

Interferón alfa-2b recombinante se conjuga covalentemente con monometoxipoli(etilenglicol) con un grado medio de sustitución de 1 mol de polímero/mol de proteína. El peso molecular promedio es aproximadamente 31.300 daltons de los que la molécula proteica constituye aproximadamente 19.300.

Mecanismo de acción

Los estudios *in vitro* e *in vivo* sugieren que la actividad biológica de PegIntron deriva de su molécula de interferón alfa-2b.

Los interferones ejercen sus actividades celulares mediante su unión a receptores de membrana específicos en la superficie celular. Los estudios con otros interferones han demostrado dicha especificidad de especie. Sin embargo, ciertas especies del mono, por ejemplo, el mono Rhesus, son susceptibles a la estimulación farmacodinámica por la exposición a los interferones tipo 1 humanos.

Una vez que se ha unido a la membrana celular, el interferón inicia una compleja secuencia de eventos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se considera que este proceso es responsable, al menos en parte, de las distintas respuestas celulares al interferón, incluyendo la inhibición de la replicación viral en células infectadas por virus, supresión de la proliferación celular y actividades inmunomoduladoras tales como el incremento de la actividad fagocítica de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos hacia las células diana. Cualquiera o todas estas actividades pueden contribuir a los efectos terapéuticos del interferón.

El interferón alfa-2b recombinante también inhibe la replicación vírica *in vitro* e *in vivo*. Aunque se desconoce cuál es el mecanismo exacto de la acción antivírica del interferón alfa-2b recombinante, parece que el producto altera el metabolismo de la célula huésped. Esta acción inhibe la replicación vírica y si esta tiene lugar, la progenie de viriones es incapaz de abandonar la célula.

Efectos farmacodinámicos

La farmacodinamia de PegIntron se estudió en un ensayo de dosis únicas crecientes en pacientes sanos mediante el examen de los cambios producidos en la temperatura oral, las concentraciones de proteínas efectoras, como la neopterina y la 2'5'-oligoadenilato sintetasa (2'5'-OAS) séricas, y las cifras de leucocitos y neutrófilos. Los pacientes tratados con PegIntron mostraron unas ligeras elevaciones, relacionadas con la dosis, de la temperatura corporal. Tras dosis únicas de PegIntron comprendidas entre 0,25 y 2,0 microgramos/kg/semana, la concentración sérica de neopterina se elevó de manera relacionada con la dosis. Las reducciones de las cifras de neutrófilos y leucocitos al término de la semana 4 estuvieron relacionadas con la dosis de PegIntron.

Eficacia clínica y seguridad – Adultos

Tratamiento triple con PegIntron, ribavirina y boceprevir

Consultar la ficha técnica de boceprevir.

Monoterapia con PegIntron y tratamiento doble con PegIntron y ribavirina

Pacientes no tratados previamente

Se han realizado dos ensayos centrales, uno (C/I97-010) con PegIntron en monoterapia; el otro (C/I98-580) con PegIntron en combinación con ribavirina. Los pacientes elegidos en estos ensayos tenían hepatitis C crónica confirmada por un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) frente al ARN-VHC positivo (> 30 UI/ml), una biopsia hepática compatible con un diagnóstico histológico de hepatitis crónica sin otra causa de hepatitis crónica y ALT sérica anormal.

En el ensayo de PegIntron en monoterapia, un total de 916 pacientes no tratados con hepatitis C crónica se trataron con PegIntron (0,5, 1,0 ó 1,5 microgramos/kg/semana) durante un año con un periodo de seguimiento de seis meses. Además, 303 pacientes recibieron interferón alfa-2b (3 millones de Unidades Internacionales [MUI] tres veces por semana [TVS]) como fármaco comparador. Este estudio demostró que PegIntron era superior a interferón alfa-2b (**Tabla 8**).

En el ensayo de combinación con PegIntron, 1.530 pacientes no tratados fueron tratados durante un año con uno de los siguientes regímenes de combinación:

- PegIntron (1,5 microgramos/kg/semana) + ribavirina (800 mg/día), (n = 511).
- PegIntron (1,5 microgramos/kg/semana durante un mes seguido de 0,5 microgramos/kg/semana durante 11 meses) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día), (n = 514).
- Interferón alfa-2b (3 MUI TVS) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día) (n = 505).

En este ensayo, la combinación de PegIntron (1,5 microgramos/kg/semana) y ribavirina fue significativamente más eficaz que la combinación de interferón alfa-2b y ribavirina (**Tabla 8**), particularmente en pacientes infectados con Genotipo 1 (**Tabla 9**). La respuesta sostenida fue valorada por una tasa de respuesta seis meses después de la interrupción del tratamiento.

El genotipo del VHC y la carga viral basal son factores pronósticos que se sabe que afectan a las tasas de respuesta. Sin embargo, las tasas de respuesta en este ensayo mostraron ser también dependientes de la dosis de ribavirina administrada en combinación con PegIntron o interferón alfa-2b. En aquellos pacientes que recibieron > 10,6 mg/kg de ribavirina (dosis de 800 mg en el típico paciente de 75 kg), independientemente del genotipo o la carga viral, las tasas de respuesta fueron significativamente más altas que en aquellos pacientes que recibieron ≤ 10,6 mg/kg de ribavirina (**Tabla 9**), mientras que las tasas de respuesta en pacientes que recibieron > 13,2 mg/kg de ribavirina fueron incluso más altas.

Tabla 8 Respuesta virológica sostenida (% pacientes VHC negativo)

Régimen de tratamiento	PegIntron en monoterapia				PegIntron + ribavirina		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Número de pacientes	304	297	315	303	511	514	505
Respuesta al final del tratamiento	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Respuesta sostenida	23 %*	25 %	18 %	12 %	54 %**	47 %	47 %

P 1,5 PegIntron 1,5 microgramos/kg

P 1,0 PegIntron 1,0 microgramo/kg

P 0,5 PegIntron 0,5 microgramos/kg

I Interferón alfa-2b 3 MUI

P 1,5/R PegIntron (1,5 microgramos/kg) + ribavirina (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 a 0,5 microgramos/kg) + ribavirina (1.000/1.200 mg)

I/R Interferón alfa-2b (3 MUI) + ribavirina (1.000/1.200 mg)

* p < 0,001 P 1,5 frente I

** p = 0,0143 P 1,5/R frente I/R

Tabla 9 Tasas de respuesta sostenida con PegIntron + ribavirina (por dosis de ribavirina, genotipo y carga viral)

Genotipo VHC	Dosis de ribavirina (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Todos los Genotipos	Todos	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotipo 1	Todos	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotipo 1 ≤ 600.000 UI/ml	Todos	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotipo 1 > 600.000 UI/ml	Todos	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	27 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	Todos	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R PegIntron (1,5 microgramos/kg) + ribavirina (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 a 0,5 microgramos/kg) + ribavirina (1.000/1.200 mg)

I/R Interferón alfa-2b (3 MUI) + ribavirina (1.000/1.200 mg)

En el estudio de PegIntron en monoterapia, la Calidad de Vida se vio generalmente menos afectada cuando se utilizaban dosis de 0,5 microgramos/kg de PegIntron que cuando eran de 1,0 microgramo/kg de PegIntron una vez a la semana + 3 MUI de interferón alfa-2b TVS.

En un ensayo diferente, 224 pacientes con genotipo 1 ó 3 recibieron PegIntron, 1,5 microgramos/kg por vía subcutánea, una vez a la semana, en combinación con ribavirina 800 mg-1.400 mg por vía oral durante 6 meses (en base al peso corporal, sólo 3 pacientes con peso > 105 kg han recibido la dosis de 1.400 mg) (Tabla 10). El 24 % presentaba fibrosis en puente o cirrosis (Knodell 3/4).

Tabla 10 Respuesta virológica al final del tratamiento, respuesta virológica sostenida y recaída por Genotipo VHC y carga viral*

	PegIntron 1,5 µg/kg una vez a la semana más Ribavirina 800 - 1.400 mg/día		
	Respuesta al final del tratamiento	Respuesta virológica sostenida	Recaída
Todos los pacientes	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
VHC 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600.000 UI/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600.000 UI/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
VHC 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600.000 UI/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600.000 UI/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Cualquier paciente con un nivel indetectable de ARN-VHC en la visita de la semana 12 de seguimiento y sin datos en la visita de la semana 24 de seguimiento se consideró que tuvo una respuesta sostenida.

Cualquier paciente sin datos durante y después de la semana 12 de seguimiento se consideró un no respondedor en la semana 24 del seguimiento.

El tratamiento de 6 meses de duración en este ensayo se toleró mejor que el tratamiento de un año en el ensayo principal de combinación; interrupción 5 % vs. 14 %, modificación de dosis 18 % vs. 49 %.

En un ensayo no comparativo, 235 pacientes con genotipo 1 y baja carga viral (< 600.000 UI/ml) recibieron PegIntron, 1,5 microgramos/kg por vía subcutánea, una vez a la semana, en combinación con ribavirina ajustada a peso. La tasa global de respuesta sostenida después de una duración del

tratamiento de 24 semanas fue del 50 %. El cuarenta y uno por ciento de pacientes (97/235) tuvo niveles plasmáticos no detectables de ARN-VHC en la semana 4 y en la semana 24 de tratamiento. En este subgrupo, hubo una tasa de respuesta virológica sostenida del 92 % (89/97). La alta tasa de respuesta sostenida en este subgrupo de pacientes se identificó en un análisis intermedio (n=49) y se confirmó de forma prospectiva (n=48).

Los datos históricos limitados indican que el tratamiento durante 48 semanas puede estar asociado con una tasa de respuesta sostenida más alta (11/11) y con un menor riesgo de recaída (0/11 en comparación con 7/96 tras 24 semanas de tratamiento).

Un amplio ensayo aleatorizado comparó la seguridad y eficacia del tratamiento durante 48 semanas con dos regímenes terapéuticos de PegIntron/ribavirina [1,5 µg/kg y 1 µg/kg de PegIntron por vía subcutánea una vez a la semana, ambos en combinación con 800 a 1.400 mg de ribavirina diarios vía oral (dividido en dos dosis)] y 180 µg de peginterferón alfa-2a por vía subcutánea una vez a la semana con 1.000 a 1.200 mg de ribavirina diarios vía oral (dividido en dos dosis), en 3.070 pacientes adultos con hepatitis C crónica de genotipo 1 no tratados previamente. La respuesta al tratamiento se midió por la respuesta virológica sostenida (RVS), que se define como niveles no detectables de ARN-VHC 24 semanas después de haber finalizado el tratamiento (ver **Tabla 11**).

Tabla 11 Respuesta virológica al tratamiento en la semana 12, respuesta al final del tratamiento, tasa de recaída* y respuesta virológica sostenida (RVS)

Grupo de tratamiento	% (número) de pacientes		
	PegIntron 1,5 µg/kg + ribavirina	PegIntron 1 µg/kg + ribavirina	peginterferón alfa-2a 180 µg + ribavirina
Niveles no detectables de ARN-VHC a la semana 12 de tratamiento	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Respuesta al final del tratamiento	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Recaída	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
RVS	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
RVS en pacientes con niveles no detectables de ARN-VHC a la semana 12 de tratamiento	81 (308/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*(Ensayo PCR de niveles de ARN-VHC, con un límite de cuantificación inferior de 27 UI/ml)

La ausencia de respuesta virológica precoz en la semana 12 de tratamiento fue un criterio para la interrupción del tratamiento (niveles detectables de ARN-VHC con una reducción < 2 log₁₀ del valor basal).

En los tres grupos de tratamiento, las tasas de respuesta virológica sostenida fueron similares. En pacientes de origen afroamericano (en los que se conoce un factor pronóstico negativo para la erradicación del VHC), el tratamiento con la terapia de combinación PegIntron (1,5 µg/kg)/ribavirina dio como resultado una mayor tasa de respuesta virológica sostenida comparada con la dosis de 1 µg/kg de PegIntron. Con la dosis de 1,5 µg/kg de PegIntron mas ribavirina, las tasas de respuesta virológica sostenida fueron menores en pacientes con cirrosis, en pacientes con niveles normales de ALT, en pacientes con carga viral basal > 600.000 UI/ml y en pacientes > 40 años de edad. Los pacientes caucásicos tuvieron mayor tasa de respuesta virológica sostenida en comparación con los pacientes afroamericanos. La tasa de recaída entre pacientes con niveles indetectables de ARN-VHC al final del tratamiento fue del 24 %.

Previsibilidad de respuesta virológica sostenida – Pacientes no tratados previamente: La respuesta virológica a la semana 12, se define como un descenso de la carga viral en al menos 2 logaritmos o niveles indetectables de ARN-VHC. La respuesta virológica a la semana 4, se define como un descenso de la carga viral en al menos 1 logaritmo o niveles indetectables de ARN-VHC. Estos puntos temporales (a la semana 4 de tratamiento y a la semana 12 de tratamiento) han demostrado predecir la

respuesta sostenida (Tabla 12).

Tabla 12 Valor predictivo de la respuesta virológica en tratamiento durante la terapia de combinación con 1,5 µg/kg de PegIntron/800-1.400 mg de ribavirina

	Negativo			Positivo		
	Sin respuesta a la semana de tratamiento	Sin respuesta sostenida	Valor predictivo negativo	Respuesta a la semana de tratamiento	Respuesta sostenida	Valor predictivo positivo
Genotipo 1*						
<i>A la semana 4***</i> (n=950)						
ARN-VHC negativo	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
ARN-VHC negativo ó descenso en la carga viral en ≥ 1 logaritmo	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
<i>A la semana 12***</i> (n=915)						
ARN-VHC negativo	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
ARN-VHC negativo ó descenso en la carga viral en ≥ 2 logaritmos	206	205	N/A†	709	402	57 % (402/709)
Genotipos 2, 3**						
<i>A la semana 12</i> (n= 215)						
ARN-VHC negativo ó descenso en la carga viral en ≥ 2 logaritmos	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

*El Genotipo 1 recibe 48 semanas de tratamiento

**Los Genotipos 2, 3 reciben 24 semanas de tratamiento

***Los resultados corresponden a un único punto temporal. El paciente puede haberse perdido o haber tenido un resultado diferente para la semana 4 o para la semana 12.

† Criterios utilizados en el protocolo: Si a la semana 12 el ARN-VHC es positivo y disminuye < 2log₁₀ del valor basal, el paciente suspende el tratamiento. Si a la semana 12 el ARN-VHC es positivo y ha disminuido ≥ 2log₁₀ del valor basal, entonces se reevalúa el ARN-VHC a la semana 24 y si es positivo, el paciente suspende el tratamiento.

El valor de predicción negativo para la respuesta sostenida en pacientes tratados con PegIntron en monoterapia fue del 98 %.

Pacientes coinfectados con VHC/VIH

Se han llevado a cabo dos ensayos en pacientes coinfectados con VIH y VHC. La respuesta al tratamiento en ambos ensayos se expone en la **Tabla 13**. El Estudio 1 (RIBAVIC; P01017) fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico que incluyó 412 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir PegIntron (1,5 microgramos/kg/semana) más ribavirina (800 mg/día), o interferón alfa-2b (3 MUI TVS) más ribavirina (800 mg/día) durante 48 semanas, con un periodo de seguimiento de 6 meses. El Estudio 2 (P02080) fue un ensayo aleatorizado, en un solo centro que incluyó 95 pacientes

adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir PegIntron (100 ó 150 microgramos/semana según su peso) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso), o interferón alfa-2b (3 MUI TVS) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso). La duración de la terapia fue de 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses excepto para los pacientes infectados con los genotipos 2 ó 3 y con una carga viral < 800.000 UI/ml (Amplicor) que fueron tratados durante 24 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses.

Tabla 13 Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo tras PegIntron en combinación con Ribavirina en pacientes coinfectados con VHC/VIH

	Estudio 1 ¹			Estudio 2 ²		
	PegIntron (1,5 µg/kg/semana) + ribavirina (800 mg)	Interferón alfa-2b (3 MUI TVS) + ribavirina (800 mg)	valor de p ^a	PegIntron (100 ó 150 ^c µg/semana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	Interferón alfa-2b (3 MUI TVS) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	valor de p ^b
Todos	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipo 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = millones de unidades internacionales; TVS =tres veces por semana.

a: valor de p basado en el test “Cochran-Mantel Haenszel Chi cuadrado”.

b: valor de p basado en el test “chi-cuadrado”.

c: pacientes < 75 kg que recibieron 100 µg/semana de PegIntron y pacientes ≥ 75 kg que recibieron 150 µg/semana de PegIntron.

d: la dosis de ribavirina fue de 800 mg para pacientes < 60 kg, 1.000 mg para pacientes 60-75 kg, y 1.200 mg para pacientes > 75 kg.

¹Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

²Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Respuesta histológica: En el Estudio 1 se obtuvieron biopsias hepáticas antes y después del tratamiento, y se consiguieron de 10 de los 412 pacientes (51 %). Tanto la escala Metavir como el índice Ishak disminuyeron entre los pacientes tratados con PegIntron en combinación con ribavirina. Esta disminución fue significativa entre los pacientes que presentaron respuesta (-0,3 para Metavir y -1,2 para Ishak) y esta (-0,1 para Metavir y -0,2 para Ishak) entre los pacientes que no presentaron respuesta. En términos de actividad, aproximadamente un tercio de los pacientes con respuesta sostenida mostraron mejoría y ninguno mostró empeoramiento. No se observó mejoría en términos de fibrosis en este estudio. La esteatosis mejoró significativamente en pacientes infectados con el Genotipo 1 del VHC.

Repetición del tratamiento con PegIntron/ribavirina en pacientes en los que ha fracasado el tratamiento previo

En un ensayo no comparativo, 2.293 pacientes que presentan fibrosis de moderada a grave en los que había fracasado el tratamiento previo con la combinación de interferón alfa/ribavirina, se volvieron a tratar con PegIntron, 1,5 microgramos/kg por vía subcutánea, una vez a la semana, en combinación con ribavirina ajustada al peso. El fracaso de la terapia previa se definió como la recaída o la ausencia de respuesta (ARN-VHC positivo al final de un mínimo de 12 semanas de tratamiento).

Los pacientes con ARN-VHC negativo en la semana 12 de tratamiento continuaron el tratamiento durante 48 semanas y se realizó un seguimiento durante 24 semanas después del tratamiento. La respuesta en la semana 12 se definió como niveles indetectables de ARN-VHC tras 12 semanas de tratamiento. La respuesta virológica sostenida (RVS) se define como niveles indetectables de ARN-VHC 24 semanas después del tratamiento (**Tabla 14**).

Tabla 14 Tasas de respuesta a la repetición del tratamiento en pacientes en los que ha fracasado el tratamiento previo

	Pacientes con niveles indetectables de ARN-VHC a la semana 12 de tratamiento y RVS a la repetición del tratamiento				Población global*
	interferón alfa/ribavirina		peginterferón alfa/ribavirina		
	% de respuesta en la semana 12 (n/N)	% RVS (n/N) 99 % CI	% de respuesta en la semana 12 (n/N)	% RVS (n/N) 99 % CI	% RVS (n/N) 99 % CI
Global	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5; 23,9
Respuesta previa					
Recaída	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (103/200) 48,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotipo 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotipo 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	17,4 (39/224)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9
Genotipo 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	19,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7; 12,1
Genotipo 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,0; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotipo					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
Puntuación METAVIR de fibrosis					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5

	Pacientes con niveles indetectables de ARN-VHC a la semana 12 de tratamiento y RVS a la repetición del tratamiento				Población global*
	interferón alfa/ribavirina		peginterferón alfa/ribavirina		
	% de respuesta en la semana 12 (n/N)	% RVS (n/N) 99 % CI	% de respuesta en la semana 12 (n/N)	% RVS (n/N) 99 % CI	% RVS (n/N) 99 % CI
Valor Basal de la Carga viral					
Alta carga viral (>600.000 UI/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1441) 14,1; 19,1
Baja carga viral (≤600.000 UI/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: No respondedor definido como niveles positivos de ARN-VHC séricos/plasmáticos al final de un mínimo de 12 semanas de tratamiento.

Los niveles séricos de ARN-VHC se midieron en un laboratorio central mediante una valoración cuantitativa de reacción en cadena de la polimerasa basada en la investigación.

*La intención de tratar a la población incluye 7 pacientes, para los cuales no se puede confirmar al menos 12 semanas de terapia previa.

En términos generales, aproximadamente el 36 % (821/2.286) de los pacientes presentó niveles indetectables de ARN-VHC plasmático en la semana 12 de la terapia medidos con un test basado en la investigación (límite de detección 125 UI/ml). En este subgrupo, la tasa de respuesta virológica sostenida fue del 56 % (463/823). En los pacientes en los que había fracasado la terapia previa con interferón no pegilado o interferón pegilado y que eran negativos a la semana 12, las tasas de respuesta sostenida fueron del 59 % y 50 %, respectivamente. Entre 480 pacientes con una disminución de la carga viral > 2 log pero con niveles detectables de virus a la semana 12, 188 pacientes en total continuaron la terapia. En esos pacientes, la respuesta virológica sostenida fue del 12 %.

Los pacientes que no respondieron a la terapia previa con interferón alfa pegilado/ribavirina tuvieron menos probabilidades de lograr respuesta en la semana 12 a la repetición del tratamiento que los que no respondieron a interferón alfa no pegilado/ribavirina (12,4 % vs. 28,6 %). No obstante, si se logró respuesta en la semana 12, las diferencias en la respuesta virológica sostenida fueron pequeñas, independientemente del tratamiento previo o respuesta previa.

Datos de eficacia a largo plazo - Adultos

Un ensayo amplio de seguimiento a largo plazo reclutó 567 pacientes después del tratamiento en un ensayo previo con PegIntron (con o sin ribavirina). El objetivo del ensayo fue evaluar la duración de la respuesta virológica sostenida y valorar el impacto de la negatividad viral persistente sobre los resultados clínicos. 327 pacientes completaron al menos 5 años de seguimiento a largo plazo y sólo 3 de un total de 366 pacientes con respuesta sostenida sufrieron una recaída en el ensayo.

La estimación del método de Kaplan-Meier para la respuesta sostenida persistente durante 5 años es del 99 % (95 % IC: 98-100 %) para todos los pacientes. La respuesta virológica sostenida después del tratamiento de la hepatitis C crónica con PegIntron (con o sin ribavirina) da lugar a un aclaramiento a largo plazo del virus que conduce a la resolución de la infección hepática y a la 'curación' clínica del paciente con hepatitis C crónica. No obstante, esto no descarta la aparición de acontecimientos hepáticos en pacientes con cirrosis (incluido hepatocarcinoma).

Eficacia clínica y seguridad – población pediátrica

Se incluyeron en un ensayo multicéntrico niños y adolescentes de 3 a 17 años de edad con hepatitis C crónica compensada y ARN-VHC detectable y recibieron ribavirina 15 mg/kg por día además de PegIntron 60 µg/m² una vez a la semana durante 24 o 48 semanas, basándose en el genotipo VHC y en la carga viral basal. Todos los pacientes tuvieron un seguimiento de 24 semanas tras el tratamiento. Un

total de 107 pacientes recibieron tratamiento, de los cuales el 52 % fueron mujeres, 89 % caucásicos, 67 % VHC-genotipo 1 y 63 % < 12 años de edad. La población incluida consistió principalmente en niños con hepatitis C de leve a moderada. Debido a la falta de datos en niños con una progresión grave de la enfermedad y la posibilidad de reacciones adversas, es necesario evaluar minuciosamente el riesgo/beneficio de la combinación de PegIntron con ribavirina en esta población (ver secciones 4.1, 4.4 y 4.8). Los resultados del estudio se resumen en la **Tabla 15**.

Tabla 15 Tasa de respuesta virológica sostenida (n^{a,b} (%)) en niños y adolescentes no tratados previamente por genotipo y duración del tratamiento – Todos los pacientes n = 107

	24 semanas	48 semanas
Todos los genotipos	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotipo 1	-	38/72 (53 %)
Genotipo 2	14/15 (93 %)	-
Genotipo 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotipo 4	-	4/5 (80 %)

a: La respuesta al tratamiento fué definida como ARN-VHC no detectable tras las 24 semanas del tratamiento, límite de detección inferior = 125 UI/ml.

b: n = número de pacientes respondedores/número de pacientes que tenían genotipo y una duración del tratamiento asignada.

c: Pacientes de genotipo 3 con baja carga viral (< 600.000 UI/ml) recibieron el tratamiento 24 semanas mientras aquellos de genotipo 3 y alta carga viral (≥ 600.000 UI/ml) recibieron el tratamiento 48 semanas.

Datos de eficacia a largo plazo – población pediátrica

Un estudio observacional de seguimiento a largo plazo de 5 años reclutó a 94 pacientes pediátricos con hepatitis C crónica tras finalizar el tratamiento en un ensayo clínico multicéntrico. De ellos, sesenta y tres tuvieron una respuesta sostenida. El propósito del estudio fue evaluar anualmente la durabilidad de la respuesta virológica sostenida (RVS) y evaluar el impacto de la negatividad viral persistente en los resultados clínicos de los pacientes que presentaron una respuesta sostenida 24 semanas después del tratamiento con 24 o 48 semanas de tratamiento con peginterferón alfa-2b y ribavirina. Al final de los 5 años, el 85% (80/94) de todos los pacientes reclutados y el 86% (54/63) de los pacientes con respuesta sostenida completaron el estudio. Ninguno de los pacientes pediátricos con RVS habían recaído durante los 5 años de seguimiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

PegIntron es un derivado bien caracterizado del interferón alfa-2b modificado con polietilenglicol (“pegilado”) y está compuesto principalmente por especies monopegiladas. La semivida plasmática de PegIntron es prolongada en comparación con el interferón alfa-2b no pegilado. PegIntron tiene la capacidad de desplazarse a interferón alfa-2b libre. La actividad biológica de los isómeros pegilados es cualitativamente similar, pero más débil que la del interferón alfa-2b libre.

Tras la administración subcutánea, las concentraciones séricas máximas se producen entre 15-44 horas después de la dosis, y se mantienen hasta 48-72 horas después de la dosis.

Los valores de la C_{máx} y del AUC de PegIntron aumentan de una manera relacionada con la dosis. El volumen de distribución aparente medio es 0,99 l/kg.

En la administración repetida, hay una acumulación de interferones inmunoreactivos. Sin embargo, sólo hay un modesto aumento en la actividad biológica medida por bioensayo.

La semivida de eliminación media (desviación estándar) de PegIntron es de aproximadamente 40 horas (13,3 horas), con un aclaramiento aparente de 22,0 ml/h/kg. Todavía no se han esclarecido completamente los mecanismos implicados en el aclaramiento de los interferones en el hombre. Sin embargo, la eliminación renal puede representar la minoría de aclaramiento aparente de PegIntron (aproximadamente 30 %).

Insuficiencia renal

El aclaramiento renal representa el 30 % del aclaramiento total de PegIntron. En un estudio de dosis única (1,0 microgramo/kg) en pacientes con afectación de la función renal, la $C_{\text{máx}}$, AUC y semivida aumentaron en relación con el grado de afectación renal.

Tras la administración de dosis múltiples de PegIntron (1,0 microgramo/kg administrado por vía subcutánea cada semana durante cuatro semanas) el aclaramiento de PegIntron se reduce en un 17 % en los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/minuto) y en un 44 % en los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15-29 ml/minuto) en comparación con los pacientes con función renal normal. En base a los datos sobre dosis única, el aclaramiento fue similar en pacientes con insuficiencia renal grave sin diálisis y en pacientes que estaban recibiendo hemodiálisis. Se deberá reducir la dosis de PegIntron en monoterapia en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (ver secciones 4.2 y 4.4). Los pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/minuto no deben ser tratados con PegIntron en combinación con ribavirina (tratamiento doble o tratamiento triple) (ver sección 4.3).

Dada la marcada variabilidad de la farmacocinética del interferón entre los pacientes, se recomienda controlar estrechamente a los pacientes con insuficiencia renal grave durante el tratamiento con PegIntron (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

No se ha evaluado la farmacocinética de PegIntron en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

La farmacocinética de PegIntron tras una dosis única subcutánea de 1,0 microgramo/kg no se vio afectada por la edad. Los datos sugieren que no se requiere la modificación de la dosis de PegIntron por una edad avanzada.

Población pediátrica

Las propiedades farmacocinéticas de dosis múltiples para PegIntron y ribavirina (cápsulas y solución oral) en niños y adolescentes con hepatitis C crónica se han evaluado durante un ensayo clínico. En niños y adolescentes que recibieron una dosis ajustada al área de superficie corporal de PegIntron de 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{semana}$, se estima que el rango de la transformada del log de la estimación a la exposición durante el intervalo de dosis sea del 58 % (90 % CI: 141-177 %) mayor que el observado en adultos que recibieron 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$.

Factores neutralizantes del interferón

En el ensayo clínico se llevaron a cabo estudios de determinación de factores neutralizantes del interferón en muestras seriadas de pacientes tratados con PegIntron. Los factores neutralizantes del interferón son anticuerpos que neutralizan la actividad antivírica del interferón. La incidencia clínica de factores neutralizantes en pacientes que recibieron 0,5 microgramos/kg de PegIntron es de 1,1 %.

Transferencia a través del líquido seminal

Se ha estudiado la transferencia seminal de la ribavirina. La concentración de ribavirina en líquido seminal es aproximadamente dos veces mayor en comparación con la concentración en suero. Sin embargo, se ha estimado la exposición sistémica de ribavirina en la pareja femenina después de la relación sexual con un paciente tratado y sigue siendo extremadamente limitada en comparación con la concentración plasmática terapéutica de ribavirina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

PegIntron

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos no se vieron en estudios de toxicidad en el mono. Estos estudios se limitaron a cuatro semanas por la aparición de anticuerpos anti-interferón en la mayoría de los monos.

No se han practicado estudios con PegIntron sobre la reproducción. Se ha demostrado que el interferón

alfa-2b ejerce efectos abortivos en primates. Es probable que también PegIntron provoque este efecto. No se han observado efectos sobre la fertilidad. Se desconoce si los componentes de este medicamento se eliminan en la leche humana o en la de animales de experimentación (ver sección 4.6 para datos relevantes en humanos sobre embarazo y lactancia). PegIntron no mostró potencial genotóxico.

La relativa escasa toxicidad del monometoxipoliethylenglicol (mPEG), el cual se libera de PegIntron mediante el metabolismo *in vivo* se ha demostrado en estudios preclínicos de toxicidad aguda y subcrónica en el roedor y el mono, estudios sobre el desarrollo embrio-fetal estándar y ensayos de mutagenicidad *in vitro*.

PegIntron más ribavirina

Cuando se utilizó en combinación con ribavirina, PegIntron no provocó ningún efecto no observado previamente con cada principio activo por separado. El principal cambio relacionado con el tratamiento fue una anemia de leve a moderada y reversible, cuya gravedad fue más grande que la producida por cada principio activo por separado.

No se han realizado estudios en animales jóvenes para examinar los efectos del tratamiento con PegIntron sobre el crecimiento, desarrollo, maduración sexual y comportamiento. Los resultados preclínicos de toxicidad juvenil han demostrado una disminución menor, relacionada con la dosis en el crecimiento global en ratas recién nacidas tratadas con ribavirina (ver sección 5.3 de la ficha técnica de Rebetol si se administra PegIntron en combinación con ribavirina).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

- Hidrógeno fosfato de disodio, anhidro
- Dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato
- Sacarosa
- Polisorbato 80

Disolvente

- Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento solamente debe reconstituirse con el disolvente suministrado (ver sección 6.6). En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Período de validez

Antes de la reconstitución

3 años

Para reconstitución

En su uso, se ha demostrado su estabilidad química y física durante 24 horas a 2°C - 8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si, en su uso, no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su empleo quedarán bajo la responsabilidad del usuario y normalmente no deberán superar las 24 horas a 2°C - 8°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El polvo se presenta en un vial de 2 ml (vidrio flint de Tipo I) con tapón de goma de butilo en una cápsula de aluminio de tipo flip-off con sobrecápsula de polipropileno. El disolvente se presenta en ampolla de 2 ml (vidrio flint de Tipo I).

PegIntron se presenta en forma de:

- 1 vial de polvo para solución inyectable y 1 ampolla de disolvente para uso parenteral;
- 1 vial de polvo para solución inyectable, 1 ampolla de disolvente para uso parenteral, 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora;
- 4 viales de polvo para solución inyectable y 4 ampollas de disolvente para uso parenteral;
- 4 viales de polvo para solución inyectable, 4 ampollas de disolvente para uso parenteral, 4 jeringas para inyección, 8 agujas de inyección y 4 toallitas limpiadoras;
- 6 viales de polvo para solución inyectable y 6 ampollas de disolvente para uso parenteral;
- 12 viales de polvo para solución inyectable, 12 ampollas de disolvente para uso parenteral, 12 jeringas para inyección, 24 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

PegIntron 50 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial se reconstituye con 0,7 ml de agua para preparaciones inyectables para la administración de hasta 0,5 ml de solución. Durante la preparación de PegIntron para inyección se pierde un pequeño volumen cuando se mide e inyecta la dosis. Por lo tanto, cada vial contiene una cantidad en exceso de disolvente y de polvo de PegIntron para asegurar la administración de la dosis indicada en la etiqueta en 0,5 ml de PegIntron, solución inyectable. La solución reconstituida posee una concentración de 50 microgramos/0,5 ml.

PegIntron 80 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial se reconstituye con 0,7 ml de agua para preparaciones inyectables para la administración de hasta 0,5 ml de solución. Durante la preparación de PegIntron para inyección se pierde un pequeño volumen cuando se mide e inyecta la dosis. Por lo tanto, cada vial contiene una cantidad en exceso de disolvente y de polvo de PegIntron para asegurar la administración de la dosis indicada en la etiqueta en 0,5 ml de PegIntron, solución inyectable. La solución reconstituida posee una concentración de 80 microgramos/0,5 ml.

PegIntron 100 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial se reconstituye con 0,7 ml de agua para preparaciones inyectables para la administración de hasta 0,5 ml de solución. Durante la preparación de PegIntron para inyección se pierde un pequeño volumen cuando se mide e inyecta la dosis. Por lo tanto, cada vial contiene una cantidad en exceso de disolvente y de polvo de PegIntron para asegurar la administración de la dosis indicada en la etiqueta en 0,5 ml de PegIntron, solución inyectable. La solución reconstituida posee una concentración de 100 microgramos/0,5 ml.

PegIntron 120 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial se reconstituye con 0,7 ml de agua para preparaciones inyectables para la administración de hasta 0,5 ml de solución. Durante la preparación de PegIntron para inyección se pierde un pequeño volumen cuando se mide e inyecta la dosis. Por lo tanto, cada vial contiene una cantidad en exceso de disolvente y de polvo de PegIntron para asegurar la administración de la dosis indicada en la etiqueta en 0,5 ml de PegIntron, solución inyectable. La solución reconstituida posee una concentración de 120 microgramos/0,5 ml.

PegIntron 150 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial se reconstituye con 0,7 ml de agua para preparaciones inyectables para la administración de hasta 0,5 ml de solución. Durante la preparación de PegIntron para inyección se pierde un pequeño volumen cuando se mide e inyecta la dosis. Por lo tanto, cada vial contiene una cantidad en exceso de

disolvente y de polvo de PegIntron para asegurar la administración de la dosis indicada en la etiqueta en 0,5 ml de PegIntron, solución inyectable. La solución reconstituida posee una concentración de 150 microgramos/0,5 ml.

Con una jeringa para inyección y aguja de inyección estériles, se inyectan 0,7 ml de agua para preparaciones inyectables en el vial de PegIntron. La disolución del polvo se completa agitando el vial suavemente. A continuación, retirar la dosis adecuada con una jeringa para inyección estéril e inyectar. En el Anexo al Prospecto se facilitan instrucciones detalladas.

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, la solución reconstituida debe examinarse visualmente antes de su administración. La solución reconstituida debe ser transparente e incolora. Si presenta cambio de color o partículas, la solución reconstituida no debe utilizarse. Cualquier material no utilizado debe desecharse.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PegIntron 50 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable

EU/1/00/131/001
EU/1/00/131/002
EU/1/00/131/003
EU/1/00/131/004
EU/1/00/131/005
EU/1/00/131/026

PegIntron 80 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable

EU/1/00/131/006
EU/1/00/131/007
EU/1/00/131/008
EU/1/00/131/009
EU/1/00/131/010
EU/1/00/131/027

PegIntron 100 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable

EU/1/00/131/011
EU/1/00/131/012
EU/1/00/131/013
EU/1/00/131/014
EU/1/00/131/015
EU/1/00/131/028

PegIntron 120 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable

EU/1/00/131/016
EU/1/00/131/017
EU/1/00/131/018
EU/1/00/131/019
EU/1/00/131/020
EU/1/00/131/029

PegIntron 150 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable

EU/1/00/131/021

EU/1/00/131/022

EU/1/00/131/023

EU/1/00/131/024

EU/1/00/131/025

EU/1/00/131/030

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

Fecha de la primera autorización 25/mayo/2000

Fecha de la última renovación 25/mayo/2010

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>.

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PegIntron 50 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada
PegIntron 80 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada
PegIntron 100 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada
PegIntron 120 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada
PegIntron 150 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

PegIntron 50 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 50 microgramos de peginterferón alfa-2b medido en base a la proteína.
Cada pluma precargada aporta 50 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b cuando se reconstituye como se recomienda.

PegIntron 80 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 80 microgramos de peginterferón alfa-2b medido en base a la proteína.
Cada pluma precargada aporta 80 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b cuando se reconstituye como se recomienda.

PegIntron 100 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 100 microgramos de peginterferón alfa-2b medido en base a la proteína.
Cada pluma precargada aporta 100 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b cuando se reconstituye como se recomienda.

PegIntron 120 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 120 microgramos de peginterferón alfa-2b medido en base a la proteína.
Cada pluma precargada aporta 120 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b cuando se reconstituye como se recomienda.

PegIntron 150 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 150 microgramos de peginterferón alfa-2b medido en base a la proteína.
Cada pluma precargada aporta 150 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b cuando se reconstituye como se recomienda.

El principio activo es un conjugado covalente de interferón alfa-2b* recombinante con monometoxipolietilenglicol. La potencia de este producto no debe compararse con la de otra proteína pegilada o no pegilada de la misma clase terapéutica (ver sección 5.1).

*obtenido mediante tecnología ADNr en células de *E. coli* portadoras de un plásmido híbrido obtenido por ingeniería genética que incluye un gen del interferón alfa-2b derivado de leucocitos humanos.

Excipientes con efecto conocido:

Cada pluma precargada contiene 40 mg de sacarosa por 0,5 ml.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada.

Polvo blanco.

Disolvente transparente e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Adultos (tratamiento triple)

PegIntron en combinación con ribavirina y boceprevir (tratamiento triple) está indicado para el tratamiento de la infección crónica de la hepatitis C (CHC) de genotipo 1 en pacientes adultos (a partir de 18 años de edad) con enfermedad hepática compensada que no han recibido tratamiento previamente o en los que ha fracasado el tratamiento previo (ver sección 5.1).

Consultar las fichas técnicas de ribavirina y boceprevir cuando se use PegIntron en combinación con estos medicamentos.

Adultos (tratamiento doble y monoterapia)

PegIntron está indicado para el tratamiento de pacientes adultos (a partir de 18 años de edad) con CHC que sean positivos al ARN del virus de la hepatitis C (ARN-VHC), incluyendo los pacientes con cirrosis compensada y/o coinfectados por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) clínicamente estable (ver sección 4.4).

PegIntron en combinación con ribavirina (tratamiento doble) está indicado para el tratamiento de la infección CHC en pacientes adultos que no han recibido tratamiento previamente, incluyendo los pacientes con coinfección por VIH clínicamente estable y pacientes adultos en los que ha fracasado el tratamiento previo de terapia de combinación de interferón alfa (pegilado o no pegilado) y ribavirina o interferón alfa en monoterapia (ver sección 5.1).

El interferón en monoterapia, incluido PegIntron, está indicado principalmente en caso de intolerancia o contraindicación a la ribavirina.

Consultar la ficha técnica de ribavirina cuando se use PegIntron en combinación con ribavirina.

Población pediátrica (tratamiento doble)

PegIntron está indicado, en régimen de combinación con ribavirina, en el tratamiento de niños a partir de 3 años de edad y adolescentes con hepatitis C crónica, que no han recibido tratamiento previamente, sin descompensación hepática y que sean positivos para el ARN-VHC.

Al decidir no aplazar el tratamiento hasta la edad adulta, es importante considerar que el tratamiento de combinación indujo inhibición del crecimiento, que puede ser irreversible en algunos pacientes. La decisión de tratar deberá tomarse caso a caso (ver sección 4.4).

Consultar la ficha técnica de ribavirina en cápsulas o en solución oral cuando se use PegIntron en combinación con ribavirina.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento solamente deberá ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el manejo de pacientes con hepatitis C.

Posología

PegIntron deberá administrarse como una inyección subcutánea una vez a la semana. La dosis administrada en adultos depende de si se utiliza en terapia de combinación (tratamiento doble o tratamiento triple) o en monoterapia.

PegIntron en terapia de combinación (tratamiento doble o tratamiento triple)

Tratamiento doble (PegIntron con ribavirina): se aplica a todos los pacientes adultos y pediátricos a partir de 3 años de edad.

Tratamiento triple (PegIntron con ribavirina y boceprevir): se aplica a los pacientes adultos con CHC

de genotipo 1.

Adultos – Dosis a administrar

PegIntron 1,5 microgramos/kg/semana en combinación con las cápsulas de ribavirina.

La dosis propuesta de 1,5 µg (microgramos)/kg de PegIntron utilizada en combinación con ribavirina puede administrarse según intervalos de peso con las distintas concentraciones de PegIntron de acuerdo a la **Tabla 1**. Las cápsulas de ribavirina se administran por vía oral diariamente, divididas en dos tomas con los alimentos (mañana y noche).

Tabla 1 Dosificación en terapia de combinación*

Peso corporal (kg)	PegIntron		Cápsulas de Ribavirina	
	Concentración de PegIntron (µg/0,5 ml)	Administrar una vez a la semana (ml)	Dosis diaria total de ribavirina (mg)	Número de cápsulas (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^a
40-50	80	0,4	800	4 ^a
51-64	80	0,5	800	4 ^a
65-75	100	0,5	1.000	5 ^b
76-80	120	0,5	1.000	5 ^b
81-85	120	0,5	1.200	6 ^c
86-105	150	0,5	1.200	6 ^c
> 105	150	0,5	1.400	7 ^d

a: 2 por la mañana, 2 por la noche

b: 2 por la mañana, 3 por la noche

c: 3 por la mañana, 3 por la noche

d: 3 por la mañana, 4 por la noche

* Consulte la ficha técnica de boceprevir para obtener más información sobre la dosis de boceprevir que se administra en el tratamiento triple.

Adultos - Duración del tratamiento – Pacientes no tratados previamente

Tratamiento triple: Consultar la ficha técnica de boceprevir.

Tratamiento doble: Previsibilidad de respuesta virológica sostenida - Los pacientes infectados con virus genotipo 1 que no alcanzan niveles indetectables de ARN-VHC o no demuestran respuesta virológica adecuada a la semana 4 ó 12 es muy poco probable que lleguen a tener una respuesta virológica sostenida y debe evaluarse la suspensión del tratamiento en estos pacientes (ver también sección 5.1).

- Genotipo 1:
 - En los pacientes que tengan niveles indetectables de ARN-VHC a la semana 12 de tratamiento, se deberá continuar el tratamiento durante otro periodo de nueve meses (esto es, un total de 48 semanas).
 - En los pacientes con niveles detectables de ARN-VHC pero con disminución ≥ 2 log desde la visita inicial a la semana 12 de tratamiento, se deberá volver a evaluar a la semana 24 de tratamiento y, si los niveles de ARN-VHC son indetectables, deberán continuar con el curso completo de la terapia (es decir, un total de 48 semanas). Sin embargo, si los niveles de ARN-VHC son todavía detectables a la semana 24 de tratamiento, deberá considerarse la suspensión de la terapia.
 - En el subgrupo de pacientes con infección por genotipo 1 y baja carga viral (< 600.000 UI/ml) que lleguen a ser ARN-VHC negativo en la semana 4 de tratamiento y que mantengan ARN-VHC negativo en la semana 24, se puede interrumpir la terapia después de este curso de tratamiento de 24 semanas o se puede continuar durante 24 semanas adicionales (esto es, duración total del tratamiento de 48 semanas). No obstante, la duración total del tratamiento de 24 semanas se puede asociar con un mayor riesgo de recaída que la duración del tratamiento de 48 semanas (ver sección 5.1).

- Genotipos 2 ó 3:

Se recomienda que todos los pacientes sean tratados con tratamiento doble durante 24 semanas, excepto los pacientes coinfectados con VHC/VIH que deben recibir 48 semanas de tratamiento.

- Genotipo 4:

En general, los pacientes infectados con genotipo 4 se consideran difíciles de tratar y los limitados datos de estudio (n=66) indican que son compatibles con una duración del tratamiento con tratamiento doble como la del genotipo 1.

Adultos - Duración del tratamiento - Coinfección con VHC/VIH

Tratamiento doble: La duración recomendada del tratamiento en pacientes coinfectados con VHC/VIH es de 48 semanas con tratamiento doble, con independencia del genotipo.

Previsibilidad de respuesta y ausencia de respuesta en coinfección por VHC/VIH - La respuesta virológica precoz en la semana 12, definida como la disminución de la carga viral en 2 log o niveles indetectables de ARN-VHC, ha demostrado predecir la respuesta sostenida. El valor de predicción negativo para la respuesta sostenida en pacientes coinfectados con VHC/VIH y tratados con PegIntron en combinación con ribavirina fue del 99 % (67/68; Estudio 1) (ver sección 5.1). Se observó un valor de predicción positivo del 50 % (52/104; Estudio 1) en pacientes coinfectados con VHC/VIH que recibieron tratamiento doble.

Adultos - Duración del tratamiento – Repetición del tratamiento

Tratamiento triple: Consultar la ficha técnica de boceprevir.

Tratamiento doble: Previsibilidad de la respuesta virológica sostenida - Todos los pacientes, independientemente de su genotipo, que han demostrado ARN-VHC sérico por debajo de los límites de detección en la semana 12 deben recibir 48 semanas de tratamiento doble. Es poco probable que los pacientes con repetición del tratamiento que no han alcanzado la respuesta virológica en la semana 12 (es decir, niveles de ARN-VHC por debajo de los límites de detección) tengan una respuesta virológica sostenida después de 48 semanas de tratamiento (ver sección 5.1).

No se ha estudiado una repetición del tratamiento de más de 48 semanas con la terapia de combinación de interferon alfa-2b pegilado y ribavirina en pacientes no respondedores con genotipo 1.

Población pediátrica (solo tratamiento doble) – Dosis a administrar

La dosificación en niños a partir de 6 años de edad y adolescentes se determina para PegIntron por la superficie corporal y para ribavirina por el peso corporal. La dosis recomendada por vía subcutánea de PegIntron es de 60 µg/m²/semana en combinación con ribavirina 15 mg/kg/día por vía oral dividida en dos dosis administradas con alimentos (mañana y noche).

Población pediátrica (solo tratamiento doble) - Duración del tratamiento

- Genotipo 1:

La duración recomendada del tratamiento con tratamiento doble es de 1 año. Por extrapolación de los datos clínicos sobre el tratamiento de combinación con interferón estándar en pacientes pediátricos (valor de predicción negativo del 96 % para interferón alfa-2b/ribavirina), los pacientes que no muestran una respuesta virológica a las 12 semanas es poco probable que lleguen a tener una respuesta virológica sostenida. Por lo tanto, se recomienda que los niños y adolescentes que estén recibiendo la combinación de PegIntron/ribavirina interrumpan el tratamiento si sus niveles de ARN-VHC en la semana 12 disminuyen < 2 log₁₀ en comparación con los niveles antes del tratamiento, o si presentan niveles detectables de ARN-VHC en la semana 24 de tratamiento.

- Genotipos 2 ó 3:

La duración recomendada del tratamiento con tratamiento doble es de 24 semanas.

- Genotipo 4:

Solamente se trataron 5 niños y adolescentes con Genotipo 4 en el ensayo clínico con PegIntron/ribavirina. La duración recomendada del tratamiento con tratamiento doble es de 1 año. Se recomienda que los niños y adolescentes que estén recibiendo la combinación de PegIntron/ribavirina interrumpan el tratamiento si sus niveles de ARN-VHC en la semana 12 disminuyen < 2 log₁₀ en comparación con los niveles antes del tratamiento, o si presentan

niveles detectables de ARN-VHC en la semana 24 de tratamiento.

PegIntron en monoterapia – Adultos

Dosis a administrar

El régimen de PegIntron en monoterapia es de 0,5 ó 1,0 µg/kg/semana. La concentración más baja disponible de PegIntron es de 50 µg/0,5 ml; por lo tanto en los pacientes a los que se les prescriba 0,5 µg/kg/semana, la dosis se debe ajustar por volumen tal y como se describe en la **Tabla 2**. Para la dosis de 1,0 µg/kg, se pueden hacer ajustes de volumen similares o se pueden alternar las distintas concentraciones tal y como se describe en la **Tabla 2**. No se ha estudiado PegIntron en monoterapia en pacientes coinfectados con VHC/VIH.

Tabla 2 Dosificación en monoterapia

Peso corporal (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	Concentración de PegIntron (µg/0,5 ml)	Administrar una vez a la semana (ml)	Concentración de PegIntron (µg/0,5 ml)	Administrar una vez a la semana (ml)
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

El volumen mínimo administrado por pluma es 0,2 ml

* Se debe usar el vial.

** Para pacientes > 120 kg, la dosis de PegIntron se debe calcular en base al peso individual del paciente. Esto puede requerir combinaciones de diversas dosis y volúmenes de PegIntron.

Duración del tratamiento

En los pacientes que presenten respuesta virológica a la semana 12, se deberá continuar el tratamiento durante por lo menos otro periodo de tres meses (esto es, un total de seis meses). La decisión de ampliar la terapia a un año de tratamiento deberá basarse en factores pronósticos (por ejemplo, genotipo, edad > 40 años, género masculino, fibrosis en puente).

Modificación de la dosis en todos los pacientes (monoterapia y terapia de combinación)

Si se producen reacciones adversas graves o alteraciones en las pruebas de laboratorio durante el tratamiento con PegIntron en monoterapia o en terapia de combinación, se deben modificar las dosis de PegIntron y/o ribavirina según proceda, hasta que las reacciones adversas desaparezcan. No se recomienda la reducción de la dosis de boceprevir. Boceprevir no debe administrarse en ausencia de PegIntron y ribavirina. Como la adherencia al tratamiento puede tener importancia en el resultado de la terapia, la dosis de PegIntron y ribavirina deberá ajustarse lo máximo posible a la dosis estándar recomendada. Se desarrollaron en los ensayos clínicos unas normas para la modificación de la dosis.

Normas para la reducción de la dosis en la terapia de combinación

Tabla 2a Normas de modificación de la dosis en la terapia de combinación basadas en parámetros de laboratorio

Valores de laboratorio	Reducir solamente la dosis diaria de ribavirina (ver nota 1) si:	Reducir solamente la dosis de PegIntron (ver nota 2) si:	Interrumpir la terapia de combinación si:
Hemoglobina	≥ 8,5 g/dl, y < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Adultos: Hemoglobina en Pacientes con historia	Disminución en la hemoglobina ≥ 2 g/dl durante		< 12 g/dl después de

Valores de laboratorio	Reducir solamente la dosis diaria de ribavirina (ver nota 1) si:	Reducir solamente la dosis de PegIntron (ver nota 2) si:	Interrumpir la terapia de combinación si:
de enfermedad cardiaca estable Niños y adolescentes: no procede	cualquier periodo de 4 semanas durante el tratamiento (reducción permanente de dosis)		4 semanas de reducción de dosis
Leucocitos	-	$\geq 1,0 \times 10^9/l$, y $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 1,0 \times 10^9/l$
Neutrófilos	-	$\geq 0,5 \times 10^9/l$, y $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Plaquetas	-	$\geq 25 \times 10^9/l$, y $< 50 \times 10^9/l$ (adultos) $\geq 50 \times 10^9/l$, y $< 70 \times 10^9/l$ (niños y adolescentes)	$< 25 \times 10^9/l$ (adultos) $< 50 \times 10^9/l$ (niños y adolescentes)
Bilirrubina – directa	-	-	$2,5 \times \text{LSN}^*$
Bilirrubina – indirecta	$> 5 \text{ mg/dl}$	-	$> 4 \text{ mg/dl}$ (durante > 4 semanas)
Creatinina Sérica	-	-	$> 2,0 \text{ mg/dl}$
Aclaramiento de creatinina	-	-	Suspenda el tratamiento con ribavirina si $\text{CrCL} < 50 \text{ ml/min}$
Alanina aminotransferasa (ALT) o Aspartato aminotransferasa (AST)	-	-	$2 \times$ valor basal y $> 10 \times \text{LSN}^*$ $2 \times$ valor basal y $> 10 \times \text{LSN}^*$

* Límite superior de la normalidad

Nota 1: En pacientes adultos, la 1ª reducción de dosis de ribavirina es de 200 mg diarios (excepto en pacientes que estén recibiendo 1.400 mg, cuya reducción deberá ser de 400 mg diarios). Si es necesario, habrá una 2ª reducción de la dosis de ribavirina de 200 mg diarios adicionales. Los pacientes cuya dosis de ribavirina se reduzca a 600 mg diarios reciben una cápsula de 200 mg por la mañana y dos cápsulas de 200 mg por la tarde.

En niños y adolescentes, la primera reducción de dosis de ribavirina es hasta 12 mg/kg/día, la segunda reducción de dosis de ribavirina es hasta 8 mg/kg/día.

Nota 2: En pacientes adultos, la 1ª reducción de dosis de PegIntron es hasta 1 $\mu\text{g/kg/sem}$. Si es necesario, habrá una 2ª reducción de la dosis de PegIntron hasta 0,5 $\mu\text{g/kg/sem}$. Para pacientes con PegIntron en monoterapia: consultar la sección de normas para la reducción de dosis en monoterapia.

En niños y adolescentes, la primera reducción de dosis de PegIntron es hasta 40 $\mu\text{g/m}^2/\text{sem}$, la segunda reducción de dosis de PegIntron es hasta 20 $\mu\text{g/m}^2/\text{sem}$.

La reducción de la dosis de PegIntron en adultos se puede lograr mediante la reducción del volumen prescrito o mediante la utilización de una concentración de dosis más baja tal y como se describe en la **Tabla 2b**. La reducción de la dosis de PegIntron en niños y adolescentes se logra mediante la modificación de la dosis recomendada en un proceso con dos pasos a partir de la dosis inicial de 60 $\mu\text{g/m}^2/\text{sem}$, reduciendo a 40 $\mu\text{g/m}^2/\text{sem}$, después, si es necesario, a 20 $\mu\text{g/m}^2/\text{sem}$.

Tabla 2b Reducción en dos pasos de la dosis de PegIntron en la terapia de combinación en adultos

Primera reducción de dosis hasta 1 µg/kg de PegIntron				Segunda reducción de dosis hasta 0,5 µg/kg de PegIntron			
Peso corporal (kg)	Concentración de PegIntron (µg/0,5 ml)	Cantidad de PegIntron a administrar (µg)	Volumen de PegIntron a administrar (ml)	Peso corporal (kg)	Concentración de PegIntron (µg/0,5 ml)	Cantidad de PegIntron a administrar (µg)	Volumen de PegIntron a administrar (ml)
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40-50	120	48	0,2	40-50	50	25	0,25
51-64	80	56	0,35	51-64	80	32	0,2
65-75	100	70	0,35	65-75	50	35	0,35
76-85	80	80	0,5	76-85	120	48	0,2
86-105	120	96	0,4	86-105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Normas para la reducción de la dosis para PegIntron en monoterapia en adultos

Las normas de modificación de la dosis para pacientes adultos que utilizan PegIntron en monoterapia se describen en la **Tabla 3a**.

Tabla 3a Normas de modificación de la dosis de PegIntron en monoterapia en adultos basadas en parámetros de laboratorio

Valores de laboratorio	Reducir la <u>dosis</u> de PegIntron a la <u>mitad</u> si:	Interrumpir PegIntron si:
Neutrófilos	$\geq 0,5 \times 10^9/l$, y $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Plaquetas	$\geq 25 \times 10^9/l$, y $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

En pacientes adultos que utilizan 0,5 µg/kg de PegIntron en monoterapia, la reducción de la dosis se puede lograr mediante la reducción a la mitad del volumen prescrito tal y como se describe en la **Tabla 3b**.

Tabla 3b Dosis reducida de PegIntron (0,25 µg/kg) para el régimen de monoterapia de 0,5 µg/kg en adultos

Peso corporal (kg)	Concentración de PegIntron (µg/0,5 ml)	Cantidad de PegIntron a administrar (µg)	Volumen de PegIntron a administrar (ml)
30-35	50*	8	0,08
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

Volumen mínimo administrado por pluma es 0,2 ml

Se debe usar el vial.

** Para pacientes > 120 kg, la dosis de PegIntron se debe calcular en base al peso individual del paciente. Esto puede requerir combinaciones de diversas dosis y volúmenes de PegIntron.

En pacientes adultos que utilizan 1,0 µg/kg de PegIntron en monoterapia, la reducción de la dosis se puede lograr mediante la reducción a la mitad del volumen prescrito o mediante la utilización de una concentración de dosis más baja tal y como se describe en la **Tabla 3c**.

Tabla 3c Dosis reducida de PegIntron (0,5 µg/kg) para el régimen de monoterapia de 1,0 µg/kg en adultos

Peso corporal (kg)	Concentración de PegIntron (µg/0,5 ml)	Cantidad de PegIntron a administrar (µg)	Volumen de PegIntron a administrar (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,20
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120**	80	64	0,4

El volumen mínimo administrado por pluma es 0,2 ml

* Se debe usar el vial.

** Para pacientes > 120 kg, la dosis de PegIntron se debe calcular en base al peso individual del paciente. Esto puede requerir combinaciones de diversas dosis y volúmenes de PegIntron.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Monoterapia

PegIntron debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave. En pacientes que presentan insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/minuto) se deberá reducir la dosis inicial de PegIntron en un 25 %. Los pacientes que presentan insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15-29 ml/minuto) deberán reducir la dosis inicial de PegIntron en un 50 %. No se dispone de datos sobre el uso de PegIntron en pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 ml/minuto (ver sección 5.2). Los pacientes con insuficiencia renal grave, incluyendo los que están en hemodiálisis, deberán ser controlados adecuadamente. Si la función renal disminuye durante el tratamiento, se deberá interrumpir el tratamiento con PegIntron.

Terapia de combinación

Los pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/minuto no deben ser tratados con PegIntron en combinación con ribavirina (ver ficha técnica de ribavirina). Cuando se administra en terapia de combinación, los pacientes que presentan alteración de la función renal deben ser controlados más cuidadosamente en relación con el posible desarrollo de anemia.

Insuficiencia hepática

No se han evaluado la seguridad y la eficacia del tratamiento con PegIntron en pacientes que presentan insuficiencia hepática grave, por lo que no deberá emplearse PegIntron en estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

No existen unos efectos aparentes relacionados con la edad sobre la farmacocinética de PegIntron. Los datos procedentes de pacientes de edad avanzada tratados con una dosis única de PegIntron no sugieren que se precise un cambio en la dosis de PegIntron como consecuencia de la edad (ver sección 5.2).

Población pediátrica

PegIntron puede ser administrada en combinación con ribavirina en pacientes pediátricos a partir de 3 años de edad.

Forma de administración

PegIntron debe administrarse mediante inyección subcutánea. Para información especial de manipulación, ver sección 6.6. Los pacientes pueden autoinyectarse PegIntron si el médico lo considera apropiado y bajo su seguimiento según sea necesario.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a algún interferón o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- Historia de enfermedad cardíaca preexistente grave, incluida la cardiopatía inestable o no controlada durante los seis meses previos (ver sección 4.4);
- Problemas médicos graves, que cursan con debilidad;
- Hepatitis autoinmune o historia de enfermedad autoinmune;
- Insuficiencia hepática grave o cirrosis hepática descompensada;
- Enfermedad tiroidea preexistente a menos que se pueda controlar con tratamiento convencional;
- Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central (SNC).
- Pacientes coinfectados con VHC/VIH con cirrosis y una puntuación de Child-Pugh ≥ 6 .
- Combinación de PegIntron con telbivudina.

Población pediátrica

- Existencia o historia de un proceso psiquiátrico grave, en especial depresión grave, ideación suicida o intento de suicidio.

Terapia de combinación

Ver también la ficha técnica de ribavirina y boceprevir si se administra PegIntron en terapia de combinación en pacientes con hepatitis C crónica.

Medicamento con autorización anulada

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Psiquiatría y Sistema Nervioso Central (SNC)

Se han observado efectos graves sobre el SNC, en particular depresión, ideas de suicidio e intento de suicidio en algunos pacientes durante el tratamiento con PegIntron e incluso después de la interrupción del tratamiento, sobre todo durante el periodo de seguimiento de 6 meses. Otros efectos sobre el SNC tales como comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas en forma de ideación homicida), trastornos bipolares, manía, confusión y alteraciones del estado mental han sido observados con los interferones alfa. Se debe controlar estrechamente a los pacientes en cuanto a signos o síntomas de trastornos psiquiátricos. Si aparecen estos síntomas, el médico prescriptor debe tener en cuenta la gravedad potencial de estas reacciones adversas y debe considerarse la necesidad de un tratamiento adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran, o se observa ideación suicida u homicida, se recomienda interrumpir el tratamiento con PegIntron y controlar al paciente con tratamiento psiquiátrico adecuado.

Pacientes con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves

Si se considera necesario el tratamiento con peginterferón alfa-2b en pacientes adultos con existencia o historia de enfermedades psiquiátricas graves, este solo se debe iniciar después de haberse garantizado un diagnóstico individualizado adecuado y el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica.

- El uso de PegIntron está contraindicado en niños y adolescentes que padezcan o tengan una historia de problemas psiquiátricos graves (ver sección 4.3). Entre los niños y adolescentes tratados con interferón alfa 2-b en combinación con ribavirina, se notificaron casos de ideación suicida o intentos de suicidio con mayor frecuencia que en comparación con pacientes adultos (2,4 % vs 1 %) durante el tratamiento y durante los 6 meses de seguimiento después del tratamiento. Al igual que en pacientes adultos, los niños y adolescentes experimentaron otras reacciones psiquiátricas adversas (por ejemplo depresión, labilidad emocional y somnolencia).

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 que se agraven los ya existentes, cuando son tratados con interferón alfa. Si el tratamiento con interferón alfa se considera necesario en estos pacientes, en presencia de trastornos psiquiátricos concomitantes y el potencial 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 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 el uso de sustancias.

Crecimiento y desarrollo (niños y adolescentes)

Durante el curso del tratamiento, con una duración de hasta 48 semanas en pacientes con edades comprendidas entre 3 y 17 años, fue frecuente la pérdida de peso y la inhibición del crecimiento. Los datos a largo plazo en niños tratados con el tratamiento de combinación de interferón pegilado/ribavirina sugieren un retraso sustancial en el crecimiento. El treinta y dos por ciento (30/94) de los pacientes presentaron, 5 años después de finalizar el tratamiento, una disminución de percentil mayor a 15 en el percentil de altura en función de la edad (ver secciones 4.8 y 5.1).

Evaluación del beneficio/riesgo caso a caso en niños

Se debe valorar cuidadosamente 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 de combinación indujo inhibición del crecimiento, que condujo a una reducción de la altura en algunos pacientes.
- Este riesgo 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 (genotipo del VHC y carga viral).

Siempre que sea posible debe tratarse al niño después del crecimiento puberal, para reducir el riesgo de inhibición del crecimiento. Aunque los datos son limitados, en el estudio observacional de seguimiento a 5 años no se observó ninguna evidencia de efectos a largo plazo en la maduración sexual.

En algunos pacientes tratados con dosis altas en indicaciones oncológicas y generalmente de edad avanzada, se ha observado de manera más significativa torpeza mental y coma, incluidos casos de encefalopatía. Aunque estos efectos son generalmente reversibles, en unos pocos pacientes su resolución completa ha requerido hasta tres semanas. En muy raras ocasiones, con dosis elevadas de interferón alfa se han registrado convulsiones.

En los estudios en hepatitis C crónica seleccionados todos los pacientes fueron sometidos a una biopsia hepática antes de su inclusión, pero en algunos casos (esto es, pacientes con genotipos 2 y 3), el tratamiento puede ser posible sin confirmación histológica. Se deberán consultar las normas de tratamiento actuales para determinar si es necesaria una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento.

Hipersensibilidad aguda

Durante la terapia con interferón alfa-2b se han observado raramente reacciones agudas de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia). En caso de que se produjera una reacción de este tipo durante el tratamiento con PegIntron, suspender el tratamiento y comenzar inmediatamente el tratamiento médico adecuado. Las erupciones cutáneas pasajeras no precisan la interrupción del tratamiento.

Sistema cardiovascular

Al igual que con el interferón alfa-2b, los pacientes adultos con historia de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales que reciban terapia con PegIntron deberán ser observados cuidadosamente. En los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes se recomienda la obtención de electrocardiogramas antes y durante el curso del tratamiento. Las arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) responden generalmente a la terapia convencional, pero pueden precisar la suspensión del tratamiento con PegIntron. No hay datos en niños y adolescentes con historia de enfermedad cardíaca.

Insuficiencia hepática

PegIntron aumenta el riesgo de descompensación hepática y muerte en pacientes con cirrosis. Como con todos los interferones, suspender el tratamiento con PegIntron en los pacientes que desarrollen prolongación de los marcadores de coagulación lo cual puede indicar descompensación hepática. En pacientes cirróticos, se deben controlar estrechamente las enzimas hepáticas y la función hepática.

Pirexia

Aunque, en caso de pirexia, esta puede asociarse con el síndrome pseudogripal que se ha notificado con frecuencia durante el tratamiento con interferón, si esta fuera persistente deberán descartarse otras causas.

Hidratación

Dado que en algunos pacientes tratados con interferones alfa se ha observado el desarrollo de hipotensión por deshidratación, en los pacientes tratados con PegIntron debe mantenerse una hidratación adecuada. Puede precisarse fluidoterapia.

Alteraciones pulmonares

En pacientes tratados con interferón alfa se han observado en raras ocasiones infiltrados pulmonares, neumonitis y neumonía, a veces de resultado fatal. Todo paciente que desarrolle pirexia, tos, disnea u otros síntomas respiratorios debe ser sometido a estudio radiológico de tórax. Si la placa de tórax muestra infiltrados pulmonares o existe evidencia de afectación de la función pulmonar, el paciente debe ser estrechamente controlado y, si se precisa, suspender el tratamiento con el interferón alfa. La pronta suspensión de la administración del interferón alfa y el tratamiento con corticosteroides ha mostrado conllevar la resolución de los efectos adversos pulmonares.

Enfermedad autoinmune

Se ha descrito el desarrollo de auto-anticuerpos y alteraciones autoinmunes durante el tratamiento con interferones alfa. Los pacientes predispuestos al desarrollo de alteraciones autoinmunes pueden presentar un riesgo elevado. Los pacientes con signos o síntomas compatibles con alteraciones autoinmunes deberán ser evaluados cuidadosamente, y se deberá volver a evaluar el beneficio-riesgo de continuar la terapia con interferón (ver también sección 4.4 Alteraciones tiroideas y sección 4.8). Se han notificado casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón. Este síndrome es un trastorno inflamatorio granulomatoso que afecta a los ojos, sistema auditivo, meninges y piel. En caso de sospecha de síndrome de VKH, se debe suspender el tratamiento antiviral y se debe evaluar la terapia con corticosteroides (ver sección 4.8).

Alteraciones oculares

Después del tratamiento con interferones alfa se han notificado raramente alteraciones oftalmológicas, tales como hemorragias retinianas, exudados retinianos, desprendimiento seroso de la retina y oclusión venosa o arterial retiniana (ver sección 4.8). Todos los pacientes deben someterse a una exploración oftalmológica basal. Todo paciente que presente síntomas oculares, tales como pérdida de la agudeza o del campo visual debe someterse inmediatamente a una exploración oftalmológica completa. Se recomiendan exploraciones oftalmológicas periódicas durante el tratamiento con PegIntron, especialmente en pacientes con trastornos que puedan estar asociados con retinopatías, tales como la diabetes mellitus o la miopía. Se deberá considerar la interrupción de PegIntron en pacientes que desarrollen nuevas alteraciones oftalmológicas o empeoramiento de las mismas.

Alteraciones tiroideas

De forma no frecuente, pacientes adultos tratados con interferón alfa por una hepatitis C crónica han desarrollado trastornos tiroideos, tanto del tipo de hipotiroidismo como de hipertiroidismo. Aproximadamente el 21 % de los niños tratados con la terapia de combinación de PegIntron/ribavirina desarrollaron un incremento de la hormona estimulante del tiroides (TSH). Aproximadamente otro 2 % presentó una disminución transitoria por debajo del límite inferior de normalidad. Antes de iniciar el tratamiento con PegIntron, deben evaluarse los niveles de TSH y cualquier alteración tiroidea detectada en ese momento debe resolverse con tratamiento convencional. Determinar los niveles de TSH si, durante el curso de la terapia, un paciente desarrollara síntomas compatibles con una posible disfunción tiroidea. En caso de disfunción tiroidea, podrá continuarse el tratamiento con PegIntron si los niveles de TSH pueden mantenerse dentro del rango normal con medicamentos oportunos. Niños y adolescentes deberán ser controlados cada 3 meses por si aparecen signos de disfunción tiroidea (por ejemplo, TSH).

Trastornos metabólicos

Se han observado hipertrigliceridemia y empeoramiento de la hipertrigliceridemia, algunas veces

grave. Se recomienda, por tanto, controlar los niveles de lípidos.

Coinfección con VHC/VIH

Toxicidad mitocondrial y acidosis láctica

Los pacientes coinfectados con VIH y que reciban Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) pueden presentar mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica. Se deberá tener precaución al añadir PegIntron y ribavirina a la TARGA (ver la ficha técnica de ribavirina).

Descompensación hepática en pacientes coinfectados con VHC/VIH con cirrosis avanzada

Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada que reciban TARGA pueden presentar mayor riesgo de descompensación hepática y muerte. La adición del tratamiento con interferones alfa solo o en combinación con ribavirina puede aumentar el riesgo en este subgrupo de pacientes. Otros factores basales en pacientes coinfectados que pueden ir asociados con un mayor riesgo de descompensación hepática incluyen el tratamiento con didanosina y concentraciones séricas elevadas de bilirrubina. Los pacientes coinfectados que reciban tanto tratamiento antirretroviral como tratamiento frente a la hepatitis deben ser controlados estrechamente, evaluando su puntuación de Child-Pugh durante el tratamiento. Los pacientes que desarrollen descompensación hepática deben suspender inmediatamente el tratamiento frente a la hepatitis y se debe reevaluar el tratamiento antirretroviral.

Alteraciones hematológicas en pacientes coinfectados con VHC/VIH

Los pacientes coinfectados con VHC/VIH que estén recibiendo tratamiento con peginterferón alfa-2b/ribavirina y TARGA pueden presentar mayor riesgo de desarrollar alteraciones hematológicas (como neutropenia, trombocitopenia y anemia) en comparación con los pacientes mono infectados con VHC. Aunque la mayoría de ellas se pueden resolver mediante la reducción de dosis, se debe realizar un estrecho seguimiento de los parámetros hematológicos en esta población de pacientes (ver sección 4.2 y más abajo “Pruebas de laboratorio” y la sección 4.8).

Los pacientes tratados con PegIntron y ribavirina en terapia de combinación y zidovudina presentan mayor riesgo de desarrollar anemia por lo tanto no se recomienda el uso concomitante de esta combinación con zidovudina (ver sección 4.5).

Pacientes con niveles bajos de CD4

En pacientes coinfectados con VHC/VIH, los datos disponibles sobre eficacia y seguridad son limitados (N = 25) en pacientes con niveles de CD4 menores de 200 células/microlitros. Por lo tanto se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con niveles bajos de CD4.

Consultar la ficha técnica correspondiente de los medicamentos antirretrovirales que se administren conjuntamente con la terapia frente VHC para el conocimiento y manejo de las toxicidades específicas de cada producto y la posibilidad de toxicidades comunes con PegIntron y ribavirina.

Coinfección por VHC/VHB

Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B (algunos con consecuencias graves), en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B y C tratados con interferón. La frecuencia de dicha reactivación parece ser baja.

Se debe someter a todos los pacientes a pruebas de detección de hepatitis B antes de comenzar el tratamiento con interferón para la hepatitis C; por tanto, se debe controlar y manejar a los pacientes coinfectados con hepatitis B y C de acuerdo a las guías clínicas actuales.

Trastornos dentales y periodontales

Se han notificado trastornos dentales y periodontales, que pueden llevar a la caída de dientes, en pacientes que recibieron terapia de combinación con PegIntron y ribavirina. Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca durante el tratamiento a largo plazo con la combinación de PegIntron y ribavirina. Los pacientes deberán cepillarse adecuadamente los dientes dos veces al día y hacerse revisiones dentales periódicas. Además, algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si estos se producen, se deberá aconsejar a los pacientes que se enjuaguen bien la boca después.

Pacientes que han recibido un trasplante de órganos

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de PegIntron solo o en combinación con ribavirina en el tratamiento de la hepatitis C en pacientes que han recibido un trasplante de hígado o de otro órgano. Datos preliminares indican que la terapia con interferón alfa puede estar asociada con un aumento de la tasa de rechazo del injerto renal. También se ha registrado rechazo del injerto hepático.

Otros

Debido a la notificación de casos de exacerbación de la enfermedad psoriásica preexistente y sarcoidosis con interferón alfa, el empleo de PegIntron en los pacientes con psoriasis o sarcoidosis solamente se recomienda si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Determinaciones de laboratorio

Antes de iniciar la terapia se deben realizar en todos los pacientes exámenes hematológicos y de bioquímica sérica estándar y una prueba de la función tiroidea. Los valores basales adecuados que pueden considerarse como guía antes del inicio de la terapia con PegIntron son:

- Plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Recuento de neutrófilos $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- Nivel de TSH deberá encontrarse dentro de los límites de la normalidad

Las determinaciones de laboratorio se tienen que realizar en las semanas 2 y 4 de terapia, y periódicamente después según sea clínicamente adecuado. Los niveles de ARN-VHC deben medirse periódicamente durante el tratamiento (ver sección 4.2).

Monoterapia de mantenimiento a largo plazo

Se ha demostrado en un estudio clínico que peginterferón alfa-2b en dosis bajas (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$) no es eficaz en monoterapia de mantenimiento a largo plazo (con una duración media de 2,5 años) para la prevención de la progresión de la enfermedad en los no respondedores con cirrosis compensada. No fue observado ningún efecto estadísticamente significativo en el tiempo hasta la aparición del primer evento clínico (descompensación hepática, carcinoma hepatocelular, muerte y/o trasplante de hígado) en comparación con la ausencia de tratamiento. Por consiguiente, PegIntron no debe utilizarse como monoterapia de mantenimiento a largo plazo.

Información importante sobre algunos de los componentes de PegIntron

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 0,7 ml, esto es, esencialmente "libre de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

Telbivudina

Un ensayo clínico donde se investiga la combinación de telbivudina, 600 mg al día, con interferón alfa-2b pegilado, 180 microgramos una vez por semana por vía subcutánea, indica que esta combinación se asocia a un riesgo mayor de desarrollar neuropatía periférica. Se desconoce el mecanismo que hay detrás de estos acontecimientos (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.5 de la ficha técnica de telbivudina). Por otra parte, no se ha demostrado la seguridad y la eficacia de telbivudina en combinación con interferones para el tratamiento de la hepatitis B crónica. Por lo tanto, la combinación de PegIntron con telbivudina está contraindicada (ver sección 4.3).

Metadona

En pacientes con hepatitis C crónica que estaban en terapia de mantenimiento estable con metadona y que no habían recibido previamente peginterferón alfa-2b, la adición de 1,5 microgramos/kg/semana de PegIntron por vía subcutánea durante 4 semanas aumentó el AUC de R-metadona en aproximadamente un 15 % (95 % de IC para una estimación del intervalo de AUC de 103 – 128 %).

Se desconoce la importancia clínica de este hecho; no obstante, se debe controlar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de un aumento del efecto sedante, así como de depresión respiratoria. Se debe considerar el riesgo de prolongación del intervalo QTc, especialmente en pacientes que estén recibiendo dosis altas de metadona.

Efecto de Peginterferón alfa-2b sobre medicamentos co-administrados

En 3 estudios de farmacología clínica de dosis múltiples, se evaluó la posible interacción de peginterferón alfa-2b (PegIntron) sobre sustratos de enzimas metabólicas. En estos estudios, se investigaron los efectos de regímenes de dosis múltiples de peginterferón alfa-2b (PegIntron) en pacientes con hepatitis C (1,5 mcg/semana) o en pacientes sanos (1 mcg/semana o 3 mcg/semana) (Tabla 4). No se ha observado una interacción farmacocinética clínicamente significativa entre peginterferón alfa-2b (PegIntron) y tolbutamida, midazolam o dapsona; por tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando peginterferón alfa-2b (PegIntron) se administre con medicamentos metabolizados por CYP2C9, CYP3A4 y N-acetiltransferasa. La administración concomitante de peginterferón alfa-2b (PegIntron) con cafeína o desipramina aumentó ligeramente la exposición de cafeína y desipramina. Cuando a los pacientes se les administra PegIntron con medicamentos metabolizados por CYP1A2 o CYP2D6, es poco probable que el grado de descenso en la actividad del citocromo P 450 tenga un impacto clínico, excepto con medicamentos que tengan un estrecho margen terapéutico (Tabla 5).

Tabla 4 Efecto de Peginterferón alfa-2b sobre medicamentos co-administrados

Medicamento co-administrado	Dosis de peginterferón alfa-2b	Población del estudio	Cociente medio geométrico (Cociente con/sin peginterferón alfa-2b)	
			AUC (90% IC)	C _{max} (90% IC)
Cafeína (Sustrato de CYP1A2)	1,5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes con hepatitis C crónica (N=22)	1,39 (1,27, 1,51)	1,02 (0,95, 1,09)
	1 mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes sanos (N=24)	1,18 (1,07, 1,31)	1,12 (1,05, 1,19)
	3 mcg/kg/semana (2 semanas)	Pacientes sanos (N=13)	1,36 (1,25, 1,49)	1,16 (1,10, 1,24)
Tolbutamida (Sustrato de CYP2C9)	1,5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes con hepatitis C crónica (N=22)	1,1# (0,94, 1,28)	NA
	1 mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes sanos (N=24)	0,90# (0,81, 1,00)	NA
	3 mcg/kg/semana (2 semanas)	Pacientes sanos (N=13)	0,95 (0,89, 1,01)	0,99 (0,92, 1,07)
Dextrometorfano hidrobromuro (Sustrato de CYP2D6 y CYP3A4)	1,5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes con hepatitis C crónica (N=22)	0,96### (0,73, 1,26)	NA
	1 mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes sanos (N=24)	2,03# (1,55, 2,67)	NA
Desipramina (Sustrato de CYP2D6)	3 mcg/kg/semana (2 semanas)	Pacientes sanos (N=13)	1,30 (1,18, 1,43)	1,08 (1,00, 1,16)
Midazolam (Sustrato de CYP3A4)	1,5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes con hepatitis C crónica (N=24)	1,07 (0,91, 1,25)	1,12 (0,94, 1,33)
	1 mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes sanos (N=24)	1,07 (0,99, 1,16)	1,33 (1,15, 1,53)
	3 mcg/kg/semana (2 semanas)	Pacientes sanos (N=13)	1,18 (1,06, 1,32)	1,24 (1,07, 1,43)

Medicamento co-administrado	Dosis de peginterferón alfa-2b	Población del estudio	Cociente medio geométrico (Cociente con/sin peginterferón alfa-2b)	
			AUC (90% IC)	C _{max} (90% IC)
Dapsona (Sustrato de N-acetiltransferasa)	1,5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Pacientes con hepatitis C crónica (N=24)	1,05 (1,02, 1,08)	1,03 (1,00, 1,06)

Calculado a partir de datos de orina recogida en un intervalo de 48 h

Calculado a partir de datos de orina recogida en un intervalo de 24 h

Tabla 5 Precauciones en la coadministración (PegIntron se debe administrar con precaución cuando se coadministre con los siguientes medicamentos)

Medicamentos	Signos, Síntomas y Tratamiento	Mecanismo y Factores de Riesgo
Teofilina	La coadministración de teofilina con el producto (PegIntron) puede aumentar las concentraciones sanguíneas de teofilina. Se recomienda la coadministración con precaución de teofilina con el producto (PegIntron). Los prospectos de teofilina deben hacer referencia a la coadministración con el producto (PegIntron)	Se suprime el metabolismo de teofilina por la acción inhibitoria del producto (PegIntron) sobre CYP1A2.
Tioridazina	La coadministración de tioridazina con el producto (PegIntron) puede aumentar las concentraciones sanguíneas de tioridazina. Se recomienda la coadministración con precaución de tioridazina con el producto (PegIntron). Los prospectos de tioridazina deben hacer referencia a la coadministración con el producto (PegIntron)	Se suprime el metabolismo de tioridazina por la acción inhibitoria del producto (PegIntron) sobre CYP2D6.
Teofilina, Antipirina, Warfarina	Se ha notificado la elevación de las concentraciones sanguíneas de estos medicamentos cuando se administran en combinación con otros medicamentos con interferón y por tanto, se debe tener precaución.	Se puede suprimir el metabolismo de otros medicamentos en el hígado.
Zidovudina	Cuando se administra en combinación con otros medicamentos con interferón, puede intensificarse el efecto supresor sobre la función de la médula ósea y puede producirse el agravamiento de la reducción de las células sanguíneas, como la disminución de los glóbulos blancos.	Se desconoce el mecanismo de acción, pero se considera que ambos medicamentos tienen efectos depresores de la médula ósea.

Medicamentos	Signos, Síntomas y Tratamiento	Mecanismo y Factores de Riesgo
Tratamiento inmunosupresor	Cuando se administra en combinación con otros medicamentos con interferón, puede debilitarse el efecto del tratamiento inmunosupresor en pacientes trasplantados (riñón, médula ósea, etc).	Se considera que se pueden inducir reacciones de rechazo del injerto.

No se observaron interacciones farmacocinéticas entre PegIntron y ribavirina en un estudio farmacocinético de dosis repetidas.

Coinfección con VHC/VIH

Análogos de los nucleósidos

El empleo de análogos de los nucleósidos, solos o en combinación con otros nucleósidos, ha producido en algunos casos acidosis láctica. Farmacológicamente, la ribavirina aumenta *in vitro* los metabolitos fosforilados de los nucleósidos púricos. Esta actividad puede potenciar el riesgo de acidosis láctica inducida por análogos de los nucleósidos de purina (por ejemplo, didanosina o abacavir). No se recomienda la coadministración de ribavirina y didanosina. Se han notificado informes de toxicidad mitocondrial, en particular acidosis láctica y pancreatitis, algunos con desenlace fatal (ver la ficha técnica de ribavirina).

Se han notificado casos de exacerbación de anemia por ribavirina cuando zidovudina forma parte del régimen utilizado para tratar el VIH aunque el mecanismo exacto no está claro. No se recomienda el uso concomitante de ribavirina con zidovudina debido a un mayor riesgo de anemia (ver sección 4.4). Se debe considerar sustituir la zidovudina del régimen de tratamiento antirretroviral de combinación si este ya está instaurado. Esto es particularmente importante en pacientes con historia conocida de anemia inducida por zidovudina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Solamente se recomienda el empleo de PegIntron en mujeres en edad fértil cuando estén utilizando un método anticonceptivo efectivo durante el periodo de tratamiento.

Tratamiento de combinación con ribavirina

Debe tenerse una especial precaución para evitar el embarazo en pacientes de sexo femenino o en parejas de pacientes masculinos que se estén administrando PegIntron en combinación con ribavirina. Las mujeres fértiles deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los cuatro meses siguientes a su finalización. Los pacientes masculinos o sus parejas femeninas deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 7 meses siguientes a su finalización (ver la ficha técnica de ribavirina).

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización del interferón alfa-2b en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). El interferón alfa-2b ha mostrado ser abortivo en primates. Es probable que PegIntron también provoque este efecto. Se desconoce el riesgo en seres humanos. Solamente se utilizará PegIntron durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Tratamiento de combinación con ribavirina

Ribavirina provoca graves defectos natales si se administra durante el embarazo, por lo tanto el tratamiento con ribavirina está contraindicado en mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si los componentes de este medicamento se excretan en la leche materna. Dado el

potencial de reacciones adversas en lactantes, la lactancia se deberá interrumpir antes de iniciar el tratamiento.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre los efectos potenciales del tratamiento de PegIntron en la fertilidad masculina o femenina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Advertir a los pacientes que muestren fatiga, somnolencia o confusión durante el tratamiento con PegIntron que eviten la conducción o el uso de máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Adultos

Tratamiento triple

Consultar la ficha técnica de boceprevir.

Tratamiento doble y monoterapia

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentes notificadas durante ensayos clínicos en adultos con PegIntron en combinación con ribavirina, observadas en más de la mitad de los pacientes del estudio, fueron fatiga, cefalea y reacción en la zona de inyección. Otras reacciones adversas notificadas en más del 25 % de los pacientes fueron náuseas, escalofríos, insomnio, anemia, pirexia, mialgia, astenia, dolor, alopecia, anorexia, pérdida de peso, depresión, erupción cutánea e irritabilidad. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron generalmente de gravedad leve a moderada y se controlaron sin la necesidad de modificar las dosis o suspender la terapia. La fatiga, alopecia, prurito, náuseas, anorexia, peso disminuido, irritabilidad e insomnio se producen con una tasa notablemente inferior en pacientes tratados con PegIntron en monoterapia en comparación con los tratados con la terapia de combinación (ver Tabla 6).

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento se notificaron en adultos en ensayos clínicos o a través de la vigilancia postcomercialización en pacientes tratados con peginterferón alfa-2b, incluyendo PegIntron en monoterapia o terapia con PegIntron/ribavirina. Estas reacciones se enumeran en la **tabla 6** según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia (muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 6 Reacciones adversas notificadas en adultos en ensayos clínicos o a través de la vigilancia postcomercialización en pacientes tratados con peginterferón alfa-2b, incluyendo PegIntron en monoterapia o PegIntron + ribavirina

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Infección viral*, faringitis*
Frecuentes:	Infección bacteriana (incluyendo sepsis), infección fúngica, influenza, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, herpes simple, sinusitis, otitis media, rinitis
Poco frecuentes:	Infección en la zona de inyección, infección del tracto respiratorio inferior
Frecuencia no conocida:	Reactivación de hepatitis B en pacientes coinfectados con VHC/VHB
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Anemia, neutropenia
Frecuentes:	Anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatía
Muy raras:	Anemia aplásica
Frecuencia no conocida:	Aplasia eritrocitaria pura

Trastornos del sistema inmunológico:	
Poco frecuentes:	Hipersensibilidad a fármaco
Raras:	Sarcoidosis
Frecuencia no conocida:	Reacciones de hipersensibilidad aguda como angioedema, anafilaxis y reacciones anafilácticas que incluyen shock anafiláctico, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica, lupus eritematoso sistémico
Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Hipotiroidismo, hipertiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Anorexia
Frecuentes:	Hipocalcemia, hiperuricemia, deshidratación, apetito aumentado
Poco frecuentes:	Diabetes mellitus, hipertrigliceridemia
Raras:	Cetoacidosis diabética
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes:	Depresión, ansiedad*, labilidad emocional*, concentración alterada, insomnio
Frecuentes:	Agresión, agitación, reacción de ira, alteración del humor, comportamiento anormal, nerviosismo, trastorno del sueño, libido disminuida, apatía, sueños anormales, llanto
Poco frecuentes:	Suicidio, intento de suicidio, ideación suicida, psicosis, alucinación, crisis de angustia
Raras:	Trastorno bipolar
Frecuencia no conocida:	Ideación homicida, manía
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea, mareo
Frecuentes:	Amnesia, alteración de la memoria, síncope, migraña, ataxia, confusión, neuralgia, parestesia, hipostesia, hiperestesia, hipertonia, somnolencia, alteración de la atención, temblor, disgeusia
Poco frecuentes:	Neuropatía, neuropatía periférica
Raras:	Convulsión
Muy raras:	Hemorragia cerebrovascular, isquemia cerebrovascular, encefalopatía
Frecuencia no conocida:	Parálisis aguda, mononeuropatías
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Deterioro visual, visión borrosa, fotofobia, conjuntivitis, irritación ocular, trastornos lacrimales, dolor ocular, ojo seco
Poco frecuentes:	Exudados retinianos
Raras:	Pérdida de la agudeza visual o del campo visual, hemorragia retiniana, retinopatía, oclusión arterial retiniana, oclusión venosa retiniana neuritis óptica, papiledema, edema macular
Frecuencia no conocida:	Desprendimiento seroso de la retina
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes:	Audición alterada/perdida, acúfenos, vértigo
Poco frecuentes:	Dolor de oídos
Trastornos cardiacos	
Frecuentes:	Palpitaciones, taquicardia
Poco frecuentes:	Infarto de miocardio
Raras:	Insuficiencia cardiaca congestiva, cardiomiopatía, arritmia, pericarditis
Muy raras:	Isquemia cardiaca
Frecuencia no conocida:	Derrame pericárdico
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipotensión, hipertensión, rubefacción
Raras:	Vasculitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes:	Disnea*, tos*
Frecuentes:	Disfonía, epistaxis, trastorno respiratorio, congestión de las vías respiratorias, congestión sinusal, congestión nasal, rinorrea, secreción aumentada de vías aéreas superiores, dolor faringolaríngeo
Muy raras:	Enfermedad pulmonar intersticial
Frecuencia no conocida:	Fibrosis pulmonar, hipertensión arterial pulmonar [#]
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Vómitos*, náuseas, dolor abdominal, diarrea, boca seca*
Frecuentes:	Dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estomatitis, ulceración de la boca, glosodinia, hemorragia gingival, estreñimiento, flatulencia, hemorroides, queilitis, distensión abdominal, gingivitis, glositis, trastorno de diente
Poco frecuentes:	Pancreatitis, dolor bucal
Raras:	Colitis isquémica
Muy raras:	Colitis ulcerosa
Frecuencia no conocida:	Pigmentación lingual
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Hiperbilirrubinemia, hepatomegalia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Alopecia, prurito*, piel seca*, erupción cutánea*
Frecuentes:	Psoriasis, reacción de fotosensibilidad, erupción maculopapular, dermatitis, erupción eritematosa, eczema, sudores nocturnos, hiperhidrosis, acné, furúnculo, eritema, urticaria, textura anormal del pelo, trastorno de las uñas
Raras:	Sarcoidosis cutánea
Muy raras:	Síndrome de Stevens- Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Muy frecuentes:	Mialgia, artralgia, dolor musculoesquelético
Frecuentes:	Artritis, dolor de espalda, espasmos musculares, dolor en una extremidad
Poco frecuentes:	Dolor óseo, debilidad muscular
Raras:	Rabdomiólisis, miositis, artritis reumatoide
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Micciones frecuentes, poliuria, anormalidad de la orina
Raras:	Fallo renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes:	Amenorrea, dolor de mama, menorragia, trastorno menstrual, trastorno ovárico, trastorno vaginal, disfunción sexual, prostatitis, disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Reacción en la zona de inyección*, inflamación de la zona de inyección, fatiga, astenia, irritabilidad, escalofrío, fiebre, enfermedad de tipo gripal, dolor
Frecuentes:	Dolor torácico, malestar torácico, dolor en la zona de inyección, malestar general, edema de cara, edema periférico, sensación anormal, sed
Raras:	Necrosis en la zona de inyección
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Peso disminuido

*Estas reacciones adversas fueron frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en ensayos clínicos en los pacientes tratados con PegIntron en monoterapia.

[#]Ficha técnica de los productos que contienen interferón, ver debajo de Hipertensión arterial pulmonar.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en adultos

La mayoría de los casos de neutropenia y trombocitopenia fueron leves (grados 1 ó 2 de la OMS). Hubo algunos casos de neutropenia más grave en pacientes tratados con las dosis recomendadas de PegIntron en combinación con ribavirina (grado 3 de la OMS: 39 de 186 [21 %]; y grado 4 de la OMS: 13 de 186 [7 %]).

En un ensayo clínico, aproximadamente el 1,2 % de los pacientes tratados con PegIntron o interferón alfa-2b en combinación con ribavirina notificaron durante el tratamiento efectos psiquiátricos con amenaza para la vida. Estos efectos incluyeron ideación suicida e intento de suicidio (ver sección 4.4).

Los efectos adversos cardiovasculares, en particular arritmias, parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares preexistentes y con tratamientos previos con agentes cardiotóxicos (ver sección 4.4). En raras ocasiones, se ha notificado el desarrollo de una miocardiopatía, que puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento con interferón alfa, en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca.

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 pulmonar, infección por el VIH o cirrosis). Los episodios se notificaron en distintos momentos, incluso varios meses después de comenzar el tratamiento con interferón alfa.

Las alteraciones oftalmológicas que se han notificado raramente con los interferones alfa incluyen retinopatías (tales como edema macular), hemorragias retinianas, oclusión venosa o arterial retiniana, exudados retinianos, pérdida de la agudeza o del campo visual, neuritis óptica y edema papilar (ver sección 4.4).

Con los interferones alfa se han notificado una amplia variedad de alteraciones autoinmunes y alteraciones mediadas por el sistema inmune tales como alteraciones tiroideas, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide (nueva aparición o agravada), púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, vasculitis, neuropatías tales como mononeuropatías y síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (ver también sección 4.4).

Pacientes coinfectados con VHC/VIH

Resumen del perfil de seguridad

En los pacientes coinfectados con VHC/VIH que recibieron PegIntron en combinación con ribavirina, las otras reacciones adversas (que no se notificaron en pacientes mono infectados) que se han notificado en los estudios con una frecuencia $\geq 5\%$ fueron: candidiasis oral (14 %), lipodistrofia adquirida (13 %), disminución de linfocitos CD4 (8 %), disminución del apetito (8 %), aumento de gamma-glutamyltransferasa (9 %), dolor de espalda (5 %), aumento de amilasa sanguínea (6 %), aumento del ácido láctico sanguíneo (5 %), hepatitis citolítica (6 %), aumento de lipasa (6 %) y dolor en las extremidades (6 %).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Toxicidad mitocondrial

Se ha notificado toxicidad mitocondrial y acidosis láctica en pacientes VIH-positivos tratados con un régimen de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa asociado con ribavirina para la coinfección con VHC (ver sección 4.4).

Valores de laboratorio en pacientes coinfectados con VHC/VIH

Aunque las toxicidades hematológicas de neutropenia, trombocitopenia y anemia se produjeron con más frecuencia en pacientes coinfectados con VHC/VIH, la mayoría se pudieron resolver mediante la modificación de las dosis y raramente requirieron la suspensión anticipada del tratamiento (ver sección 4.4). Las alteraciones hematológicas se notificaron con más frecuencia en pacientes que recibieron PegIntron en combinación con ribavirina en comparación con los pacientes que recibieron interferón alfa-2b en combinación con ribavirina. En el Estudio 1 (ver sección 5.1), se observó disminución en el recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 500 células/mm^3 en el 4 % (8/194) de los pacientes, y se observó una disminución de plaquetas por debajo de $50.000/\text{mm}^3$ en el 4 % (8/194) de los pacientes que recibieron PegIntron en combinación con ribavirina. Se notificó anemia (hemoglobina $< 9,4 \text{ g/dl}$) en el 12 % (23/194) de los pacientes tratados con PegIntron en combinación con ribavirina.

Disminución de linfocitos CD4

El tratamiento con PegIntron en combinación con ribavirina se asoció con disminuciones en el recuento absoluto de células CD4+ dentro de las primeras 4 semanas sin una reducción en el porcentaje de células CD4+. La disminución en el recuento de células CD4+ fue reversible tras la reducción de dosis o la suspensión del tratamiento. El uso de PegIntron en combinación con ribavirina no tuvo impacto negativo observable sobre el control de la viremia de VIH durante el tratamiento o el seguimiento. Los datos disponibles sobre eficacia y seguridad son limitados (N = 25) en pacientes coinfectados con recuentos de células CD4+ < 200/μl (ver sección 4.4).

Consultar la ficha técnica correspondiente de los medicamentos antirretrovirales que se administren conjuntamente con la terapia frente VHC para el conocimiento y manejo de las toxicidades específicas de cada producto y la posibilidad de toxicidades comunes con PegIntron en combinación con ribavirina.

Población pediátrica

Resumen del perfil de seguridad

En un ensayo clínico con 107 niños y adolescentes (3 a 17 años de edad) tratados con la terapia de combinación de PegIntron y ribavirina, se requirieron modificaciones de dosis en el 25% de los pacientes, más frecuentemente por anemia, neutropenia y pérdida de peso. En general, el perfil de reacciones adversas en niños y adolescentes fue similar al observado en adultos, aunque específicamente en pediatría se plantea el hecho de producirse la inhibición del crecimiento. Durante el tratamiento de combinación de hasta 48 semanas con PegIntron y ribavirina, se observó inhibición del crecimiento, que condujo a una reducción de la altura en algunos pacientes (ver sección 4.4). La pérdida de peso y la inhibición del crecimiento fueron muy frecuentes durante el tratamiento (al final del tratamiento, la media de la disminución basal del peso y del percentil de altura fueron de 15 percentiles y 8 percentiles respectivamente) y se inhibió la velocidad de crecimiento (< 3^{er} percentil en el 70 % de los pacientes).

Al final de las 24 semanas del seguimiento después del tratamiento, la media de la disminución basal en los percentiles de peso y altura fueron todavía de 8 percentiles y 7 percentiles respectivamente, y el 20 % de los niños continuaron teniendo un crecimiento inhibido (velocidad de crecimiento < al 3^{er} percentil). Noventa y cuatro de los 107 pacientes fueron reclutados para un ensayo clínico de seguimiento a largo plazo de 5 años. Los efectos sobre el crecimiento fueron menores en los pacientes tratados durante 24 semanas que en los tratados durante 48 semanas. Entre los pacientes tratados durante 24 o 48 semanas desde el momento previo al tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo, los percentiles de altura en función de la edad disminuyeron 1,3 y 9,0 percentiles respectivamente. Veinticuatro por ciento de los pacientes (11/46) tratados durante 24 semanas y el 40% de los pacientes (19/48) tratados durante 48 semanas tuvieron una disminución de más de 15 en el percentil de altura en función de la edad desde el momento previo al tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo de 5 años en comparación con el percentil basal en el momento previo al tratamiento. En el caso de por ciento de los pacientes (5/46) tratados durante 24 semanas y en el 13% de los pacientes (6/48) tratados durante 48 semanas se observó una disminución de más de 30 en los percentiles de altura en función de la edad desde el valor basal en el momento previo al tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo de 5 años. Respecto al peso, desde el momento previo al tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo, los percentiles del peso en función de la edad disminuyeron 1,3 y 5,5 percentiles en los pacientes tratados durante 24 semanas o 48 semanas respectivamente. Respecto al índice de masa corporal (IMC), desde el momento previo al tratamiento hasta el final del seguimiento a largo plazo, los percentiles del IMC en función de la edad disminuyeron 1,8 y 7,5 percentiles en los pacientes tratados durante 24 semanas o 48 semanas respectivamente. La disminución en la media del percentil de altura tras 1 año de seguimiento a largo plazo fue más destacada en niños de edad prepuberal. La disminución de la altura, el peso y de las puntuaciones Z del IMC observadas durante la fase de tratamiento en comparación con una población normal, no se recuperaron totalmente al final del período de seguimiento a largo plazo en los niños tratados con 48 semanas de tratamiento (ver sección 4.4).

En la fase de tratamiento de este estudio, las reacciones adversas con mayor prevalencia en todos los pacientes fueron pirexia (80 %), dolor de cabeza, (62 %), neutropenia (33 %), fatiga (30 %), anorexia (29 %) y erupción cutánea en la zona de inyección (29 %). Sólo 1 paciente interrumpió el tratamiento

como consecuencia de una reacción adversa (trombocitopenia). La mayoría de las reacciones adversas notificadas en el estudio fueron de una gravedad media o moderada. Las reacciones adversas graves fueron notificadas en el 7 % (8/107) de los pacientes e incluyeron dolor en la zona de inyección (1 %), dolor en las extremidades (1 %), dolor de cabeza (1 %), neutropenia (1 %), y pirexia (4 %). Importantes reacciones adversas emergentes al tratamiento que ocurrieron en esta población de pacientes fue nerviosismo (8 %), agresión (3 %), irritabilidad (2 %), depresión/estado de ánimo deprimido (4 %) e hipotiroidismo (3 %) y 5 pacientes recibieron tratamiento con levotiroxina para el hipotiroidismo/TSH elevada.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, fueron notificadas en el estudio en niños y adolescentes, tratados con PegIntron en combinación con ribavirina. Estas reacciones se enumeran en la **Tabla 7** de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema y frecuencia (muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 7 Reacciones adversas muy frecuentes, frecuentes y poco frecuentes notificadas en el ensayo clínico en niños y adolescentes, tratados con PegIntron en combinación con ribavirina

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Infección por hongos, influenza, herpes oral, otitis media, faringitis estreptocócica, nasofaringitis, sinusitis
Poco frecuentes:	Neumonía, ascariasis, enterobiasis, herpes zoster, celulitis, infección del tracto urinario, gastroenteritis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Anemia, leucopenia, neutropenia
Frecuentes:	Trombocitopenia, linfadenopatía
Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Anorexia, apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Ideación suicida [§] , intento de suicidio [§] , depresión, agresión, labilidad afectiva, reacción de ira, agitación, ansiedad, alteración del humor, inquietud, nerviosismo, insomnio
Poco frecuentes:	Comportamiento anormal, estado de ánimo deprimido, trastorno emocional, miedo, pesadilla
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea, mareo
Frecuentes:	Disgeusia, síncope, alteración de la atención, somnolencia, sueño deficiente
Poco frecuentes:	Neuralgia, letargia, parestesia, hipoestesia, hiperactividad psicomotora, temblor
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Dolor ocular
Poco frecuentes:	Hemorragia conjuntival, prurito en el ojo, queratitis, visión borrosa, fotofobia
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes:	Vértigo
Trastornos cardiacos	
Frecuentes:	Palpitaciones, taquicardia
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Rubefacción

Poco frecuentes:	Hipotensión, Palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Tos, epistaxis, dolor faringolaríngeo
Poco frecuentes:	Sibilancia, molestia nasal, rinorrea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, vómitos, náuseas
Frecuentes:	Diarrea, estomatitis aftosa, queilosis, ulceración de la boca, molestias en el estómago, dolor bucal
Poco frecuentes:	Dispepsia, gingivitis
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes:	Hepatomegalia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Alopecia, piel seca
Frecuentes:	Prurito, erupción cutánea, erupción eritematosa, eczema, acné, eritema
Poco frecuentes:	Reacción de fotosensibilidad, erupción maculopapular, exfoliación de la piel, trastorno de la pigmentación, dermatitis atópica, cambio de color de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Mialgia, artralgia
Frecuentes:	Dolor musculoesquelético, dolor en una extremidad, dolor de espalda
Poco frecuentes:	Contractura muscular, sacudidas musculares
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes:	Proteinuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Mujer: Dismenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Eritema en la zona de inyección, fatiga, pirexia, escalofríos, enfermedad de tipo gripal, astenia, dolor, malestar general, irritabilidad
Frecuentes:	Reacción en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, erupción cutánea en la zona de inyección, sequedad en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, sensación de frío
Poco frecuentes:	Dolor torácico, malestar torácico, dolor facial
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Disminución de la tasa de crecimiento (disminución de altura y/o peso por edad)
Frecuentes:	Tiropopina elevada en sangre, tiroglobulina aumentada
Poco frecuentes:	Anticuerpos anti-tiroideos positivos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Poco frecuentes:	Contusión

[§] efecto de crisis de los productos que contienen interferón-alfa – notificados en terapia estándar con interferón en adultos y pacientes pediátricos; notificado con PegIntron en pacientes adultos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en niños y adolescentes

La mayoría de los cambios en los valores de laboratorio en los ensayos clínicos con interferón/ribavirina fueron de suaves a moderados. Una disminución en hemoglobina, leucocitos, plaquetas, neutrófilos y un incremento en la bilirrubina puede requerir una reducción en la dosis o una suspensión permanente de la terapia (ver sección 4.2). Mientras los cambios en los valores de laboratorio se observaron en algunos pacientes tratados con PegIntron empleado en combinación con ribavirina en el ensayo clínico, los valores volvieron a los niveles basales en unas pocas semanas después del final de la terapia.

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 dosis de hasta 10,5 veces la dosis prevista. La dosis diaria máxima notificada es de 1.200 µg durante un día. En general, las reacciones adversas observadas en los casos de sobredosis con PegIntron son coherentes con el perfil de seguridad conocido de PegIntron; sin embargo, la gravedad de las reacciones puede ser mayor. Los métodos habituales para aumentar la eliminación del medicamento, por ejemplo la diálisis, no han demostrado ser útiles. No hay disponible ningún antídoto específico para PegIntron; por lo tanto, en casos de sobredosis se recomienda realizar un tratamiento sintomático y un estrecho control del paciente. Se recomienda que los médicos contacten con el Servicio de Información Toxicológica disponible.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, Interferones, código ATC: L03AB10.

Interferón alfa-2b recombinante se conjuga covalentemente con monometoxipoli(etilenglicol) con un grado medio de sustitución de 1 mol de polímero/mol de proteína. El peso molecular promedio es aproximadamente 31.300 daltons de los que la molécula proteica constituye aproximadamente 19.300.

Mecanismo de acción

Los estudios *in vitro* e *in vivo* sugieren que la actividad biológica de PegIntron deriva de su molécula de interferón alfa-2b.

Los interferones ejercen sus actividades celulares mediante su unión a receptores de membrana específicos en la superficie celular. Los estudios con otros interferones han demostrado dicha especificidad de especie. Sin embargo, ciertas especies del mono, por ejemplo, el mono Rhesus, son susceptibles a la estimulación farmacodinámica por la exposición a los interferones tipo 1 humanos.

Una vez que se ha unido a la membrana celular, el interferón inicia una compleja secuencia de eventos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se considera que este proceso es responsable, al menos en parte, de las distintas respuestas celulares al interferón, incluyendo la inhibición de la replicación viral en células infectadas por virus, supresión de la proliferación celular y actividades inmunomoduladoras tales como el incremento de la actividad fagocítica de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos hacia las células diana. Cualquiera o todas estas actividades pueden contribuir a los efectos terapéuticos del interferón.

El interferón alfa-2b recombinante también inhibe la replicación vírica *in vitro* e *in vivo*. Aunque se desconoce cuál es el mecanismo exacto de la acción antivírica del interferón alfa-2b recombinante, parece que el producto altera el metabolismo de la célula huésped. Esta acción inhibe la replicación vírica y si esta tiene lugar, la progenie de viriones es incapaz de abandonar la célula.

Efectos farmacodinámicos

La farmacodinamia de PegIntron se estudió en un ensayo de dosis únicas crecientes en pacientes sanos mediante el examen de los cambios producidos en la temperatura oral, las concentraciones de proteínas efectoras, como la neopterina y la 2'5'-oligoadenilato sintetasa (2'5'-OAS) séricas, y las cifras de leucocitos y neutrófilos. Los pacientes tratados con PegIntron mostraron unas ligeras elevaciones, relacionadas con la dosis, de la temperatura corporal. Tras dosis únicas de PegIntron comprendidas entre 0,25 y 2,0 microgramos/kg/semana, la concentración sérica de neopterina se elevó de manera relacionada con la dosis. Las reducciones de las cifras de neutrófilos y leucocitos al término de la semana 4 estuvieron relacionadas con la dosis de PegIntron.

Eficacia clínica y seguridad – Adultos

Tratamiento triple con PegIntron, ribavirina y boceprevir

Consultar la ficha técnica de boceprevir.

Monoterapia con PegIntron y tratamiento doble con PegIntron y ribavirina

Pacientes no tratados previamente

Se han realizado dos ensayos centrales, uno (C/I97-010) con PegIntron en monoterapia; el otro (C/I98-580) con PegIntron en combinación con ribavirina. Los pacientes elegidos en estos ensayos tenían hepatitis C crónica confirmada por un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) frente al ARN-VHC positivo (> 30 UI/ml), una biopsia hepática compatible con un diagnóstico histológico de hepatitis crónica sin otra causa de hepatitis crónica y ALT sérica anormal.

En el ensayo de PegIntron en monoterapia, un total de 916 pacientes no tratados con hepatitis C crónica se trataron con PegIntron (0,5, 1,0 ó 1,5 microgramos/kg/semana) durante un año con un periodo de seguimiento de seis meses. Además, 303 pacientes recibieron interferón alfa-2b (3 millones de Unidades Internacionales [MUI] tres veces por semana [TVS]) como fármaco comparador. Este estudio demostró que PegIntron era superior a interferón alfa-2b (**Tabla 8**).

En el ensayo de combinación con PegIntron, 1.530 pacientes no tratados fueron tratados durante un año con uno de los siguientes regímenes de combinación:

- PegIntron (1,5 microgramos/kg/semana) + ribavirina (800 mg/día), (n = 511).
- PegIntron (1,5 microgramos/kg/semana durante un mes seguido de 0,5 microgramos/kg/semana durante 11 meses) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día), (n = 514).
- Interferón alfa-2b (3 MUI TVS) + ribavirina (1.000/1.200 mg/día) (n = 505).

En este ensayo, la combinación de PegIntron (1,5 microgramos/kg/semana) y ribavirina fue significativamente más eficaz que la combinación de interferón alfa-2b y ribavirina (**Tabla 8**), particularmente en pacientes infectados con Genotipo 1 (**Tabla 9**). La respuesta sostenida fue valorada por una tasa de respuesta seis meses después de la interrupción del tratamiento.

El genotipo del VHC y la carga viral basal son factores pronósticos que se sabe que afectan a las tasas de respuesta. Sin embargo, las tasas de respuesta en este ensayo mostraron ser también dependientes de la dosis de ribavirina administrada en combinación con PegIntron o interferón alfa-2b. En aquellos pacientes que recibieron > 10,6 mg/kg de ribavirina (dosis de 800 mg en el típico paciente de 75 kg), independientemente del genotipo o la carga viral, las tasas de respuesta fueron significativamente más altas que en aquellos pacientes que recibieron ≤ 10,6 mg/kg de ribavirina (**Tabla 9**), mientras que las tasas de respuesta en pacientes que recibieron > 13,2 mg/kg de ribavirina fueron incluso más altas.

Tabla 8 Respuesta virológica sostenida (% pacientes VHC negativo)

Régimen de tratamiento	PegIntron en monoterapia				PegIntron + ribavirina		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Número de pacientes	304	297	315	303	511	514	505
Respuesta al final del tratamiento	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Respuesta sostenida	23 %*	25 %	18 %	12 %	54 %**	47 %	47 %

P 1,5 PegIntron 1,5 microgramos/kg

P 1,0 PegIntron 1,0 microgramo/kg

P 0,5 PegIntron 0,5 microgramos/kg

I Interferón alfa-2b 3 MUI

P 1,5/R PegIntron (1,5 microgramos/kg) + ribavirina (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 a 0,5 microgramos/kg) + ribavirina (1.000/1.200 mg)

I/R Interferón alfa-2b (3 MUI) + ribavirina (1.000/1.200 mg)

* p < 0,001 P 1,5 frente I

** p = 0,0143 P 1,5/R frente I/R

Tabla 9 Tasas de respuesta sostenida con PegIntron + ribavirina (por dosis de ribavirina, genotipo y carga viral)

Genotipo VHC	Dosis de ribavirina (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Todos los Genotipos	Todos	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotipo 1	Todos	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotipo 1 ≤ 600.000 UI/ml	Todos	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotipo 1 > 600.000 UI/ml	Todos	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	27 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	Todos	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R PegIntron (1,5 microgramos/kg) + ribavirina (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (1,5 a 0,5 microgramos/kg) + ribavirina (1.000/1.200 mg)

I/R Interferón alfa-2b (3 MUI) + ribavirina (1.000/1.200 mg)

En el estudio de PegIntron en monoterapia, la Calidad de Vida se vio generalmente menos afectada cuando se utilizaban dosis de 0,5 microgramos/kg de PegIntron que cuando eran de 1,0 microgramo/kg de PegIntron una vez a la semana + 3 MUI de interferón alfa-2b TVS.

En un ensayo diferente, 224 pacientes con genotipo 2/3 recibieron PegIntron, 1,5 microgramos/kg por vía subcutánea, una vez a la semana, en combinación con ribavirina 800 mg-1.400 mg por vía oral durante 6 meses (en base al peso corporal, sólo 3 pacientes con peso > 105 kg han recibido la dosis de 1.400 mg) (Tabla 10). El 24 % presentaba fibrosis en puente o cirrosis (Knodell 3/4).

Tabla 10 Respuesta virológica al final del tratamiento, respuesta virológica sostenida y recaída por Genotipo VHC y carga viral*

	PegIntron 1,5 µg/kg una vez a la semana más Ribavirina 800 - 1.400 mg/día		
	Respuesta al final del tratamiento	Respuesta virológica sostenida	Recaída
Todos los pacientes	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
VHC 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600.000 UI/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600.000 UI/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
VHC 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600.000 UI/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600.000 UI/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Cualquier paciente con un nivel indetectable de ARN-VHC en la visita de la semana 12 de seguimiento y sin datos en la visita de la semana 24 de seguimiento se consideró que tuvo una respuesta sostenida.

Cualquier paciente sin datos durante y después de la semana 12 de seguimiento se consideró un no respondedor en la semana 24 del seguimiento.

El tratamiento de 6 meses de duración en este ensayo se toleró mejor que el tratamiento de un año en el ensayo principal de combinación; interrupción 5 % vs. 14 %, modificación de dosis 18 % vs. 49 %.

En un ensayo no comparativo, 235 pacientes con genotipo 1 y baja carga viral (< 600.000 UI/ml) recibieron PegIntron, 1,5 microgramos/kg por vía subcutánea, una vez a la semana, en combinación con ribavirina ajustada a peso. La tasa global de respuesta sostenida después de una duración del

tratamiento de 24 semanas fue del 50 %. El cuarenta y uno por ciento de pacientes (97/235) tuvo niveles plasmáticos no detectables de ARN-VHC en la semana 4 y en la semana 24 de tratamiento. En este subgrupo, hubo una tasa de respuesta virológica sostenida del 92 % (89/97). La alta tasa de respuesta sostenida en este subgrupo de pacientes se identificó en un análisis intermedio (n=49) y se confirmó de forma prospectiva (n=48).

Los datos históricos limitados indican que el tratamiento durante 48 semanas puede estar asociado con una tasa de respuesta sostenida más alta (11/11) y con un menor riesgo de recaída (0/11 en comparación con 7/96 tras 24 semanas de tratamiento).

Un amplio ensayo aleatorizado comparó la seguridad y eficacia del tratamiento durante 48 semanas con dos regímenes terapéuticos de PegIntron/ribavirina [1,5 µg/kg y 1 µg/kg de PegIntron por vía subcutánea una vez a la semana, ambos en combinación con 800 a 1.400 mg de ribavirina diarios vía oral (dividido en dos dosis)] y 180 µg de peginterferón alfa-2a por vía subcutánea una vez a la semana con 1.000 a 1.200 mg de ribavirina diarios vía oral (dividido en dos dosis), en 3.070 pacientes adultos con hepatitis C crónica de genotipo 1 no tratados previamente. La respuesta al tratamiento se midió por la respuesta virológica sostenida (RVS), que se define como niveles no detectables de ARN-VHC 24 semanas después de haber finalizado el tratamiento (ver **Tabla 11**).

Tabla 11 Respuesta virológica al tratamiento en la semana 12, respuesta al final del tratamiento, tasa de recaída* y respuesta virológica sostenida (RVS)

Grupo de tratamiento	% (número) de pacientes		
	PegIntron 1,5 µg/kg + ribavirina	PegIntron 1 µg/kg + ribavirina	peginterferón alfa-2a 180 µg + ribavirina
Niveles no detectables de ARN-VHC a la semana 12 de tratamiento	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Respuesta al final del tratamiento	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Recaída	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
RVS	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
RVS en pacientes con niveles no detectables de ARN-VHC a la semana 12 de tratamiento	81 (308/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*(Ensayo PCR de niveles de ARN-VHC, con un límite de cuantificación inferior de 27 UI/ml)

La ausencia de respuesta virológica precoz en la semana 12 de tratamiento fue un criterio para la interrupción del tratamiento (niveles detectables de ARN-VHC con una reducción < 2 log₁₀ del valor basal).

En los tres grupos de tratamiento, las tasas de respuesta virológica sostenida fueron similares. En pacientes de origen afroamericano (en los que se conoce un factor pronóstico negativo para la erradicación del VHC), el tratamiento con la terapia de combinación PegIntron (1,5 µg/kg)/ribavirina dio como resultado una mayor tasa de respuesta virológica sostenida comparada con la dosis de 1 µg/kg de PegIntron. Con la dosis de 1,5 µg/kg de PegIntron mas ribavirina, las tasas de respuesta virológica sostenida fueron menores en pacientes con cirrosis, en pacientes con niveles normales de ALT, en pacientes con carga viral basal > 600.000 UI/ml y en pacientes > 40 años de edad. Los pacientes caucásicos tuvieron mayor tasa de respuesta virológica sostenida en comparación con los pacientes afroamericanos. La tasa de recaída entre pacientes con niveles indetectables de ARN-VHC al final del tratamiento fue del 24 %.

Previsibilidad de respuesta virológica sostenida – Pacientes no tratados previamente: La respuesta virológica a la semana 12, se define como un descenso de la carga viral en al menos 2 logaritmos o niveles indetectables de ARN-VHC. La respuesta virológica a la semana 4, se define como un descenso de la carga viral en al menos 1 logaritmo o niveles indetectables de ARN-VHC. Estos puntos temporales (a la semana 4 de tratamiento y a la semana 12 de tratamiento) han demostrado predecir la

respuesta sostenida (Tabla 12).

Tabla 12 Valor predictivo de la respuesta virológica en tratamiento durante la terapia de combinación con 1,5 µg/kg de PegIntron/800-1.400 mg de ribavirina

	Negativo			Positivo		
	Sin respuesta a la semana de tratamiento	Sin respuesta sostenida	Valor predictivo negativo	Respuesta a la semana de tratamiento	Respuesta sostenida	Valor predictivo positivo
Genotipo 1*						
<i>A la semana 4***</i> (n=950)						
ARN-VHC negativo	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
ARN-VHC negativo ó descenso en la carga viral en ≥ 1 logaritmo	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
<i>A la semana 12***</i> (n=915)						
ARN-VHC negativo	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
ARN-VHC negativo ó descenso en la carga viral en ≥ 2 logaritmos	206	205	N/A†	709	402	57 % (402/709)
Genotipos 2, 3**						
<i>A la semana 12</i> (n= 215)						
ARN-VHC negativo ó descenso en la carga viral en ≥ 2 logaritmos	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

*El Genotipo 1 recibe 48 semanas de tratamiento

**Los Genotipos 2, 3 reciben 24 semanas de tratamiento

***Los resultados corresponden a un único punto temporal. El paciente puede haberse perdido o haber tenido un resultado diferente para la semana 4 o para la semana 12.

† Criterios utilizados en el protocolo: Si a la semana 12 el ARN-VHC es positivo y disminuye < 2log₁₀ del valor basal, el paciente suspende el tratamiento. Si a la semana 12 el ARN-VHC es positivo y ha disminuido ≥ 2log₁₀ del valor basal, entonces se reevalúa el ARN-VHC a la semana 24 y si es positivo, el paciente suspende el tratamiento.

El valor de predicción negativo para la respuesta sostenida en pacientes tratados con PegIntron en monoterapia fue del 98 %.

Pacientes coinfectados con VHC/VIH

Se han llevado a cabo dos ensayos en pacientes coinfectados con VIH y VHC. La respuesta al tratamiento en ambos ensayos se expone en la **Tabla 13**. El Estudio 1 (RIBAVIC; P01017) fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico que incluyó 412 pacientes adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir PegIntron (1,5 microgramos/kg/semana) más ribavirina (800 mg/día), o interferón alfa-2b (3 MUI TVS) más ribavirina (800 mg/día) durante 48 semanas, con un periodo de seguimiento de 6 meses. El Estudio 2 (P02080) fue un ensayo aleatorizado, en un solo centro que incluyó 95 pacientes

adultos, no tratados previamente, con hepatitis C crónica y que estaban coinfectados con VIH. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir PegIntron (100 ó 150 microgramos/semana según su peso) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso), o interferón alfa-2b (3 MUI TVS) más ribavirina (800-1.200 mg/día según su peso). La duración de la terapia fue de 48 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses excepto para los pacientes infectados con los genotipos 2 ó 3 y con una carga viral < 800.000 UI/ml (Amplicor) que fueron tratados durante 24 semanas con un periodo de seguimiento de 6 meses.

Tabla 13 Respuesta virológica sostenida basada en el genotipo tras PegIntron en combinación con Ribavirina en pacientes coinfectados con VHC/VIH

	Estudio 1 ¹			Estudio 2 ²		
	PegIntron (1,5 µg/kg/semana) + ribavirina (800 mg)	Interferón alfa-2b (3 MUI TVS) + ribavirina (800 mg)	valor de p ^a	PegIntron (100 ó 150 ^c µg/semana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	Interferón alfa-2b (3 MUI TVS) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	valor de p ^b
Todos	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipo 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = millones de unidades internacionales; TVS =tres veces por semana.

a: valor de p basado en el test “Cochran-Mantel Haenszel Chi cuadrado”.

b: valor de p basado en el test “chi-cuadrado”.

c: pacientes < 75 kg que recibieron 100 µg/semana de PegIntron y pacientes ≥ 75 kg que recibieron 150 µg/semana de PegIntron.

d: la dosis de ribavirina fue de 800 mg para pacientes < 60 kg, 1.000 mg para pacientes 60-75 kg, y 1.200 mg para pacientes > 75 kg.

¹Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

²Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Respuesta histológica: En el Estudio 1 se obtuvieron biopsias hepáticas antes y después del tratamiento, y se consiguieron de 10 de los 412 pacientes (51 %). Tanto la escala Metavir como el índice Ishak disminuyeron entre los pacientes tratados con PegIntron en combinación con ribavirina. Esta disminución fue significativa entre los pacientes que presentaron respuesta (-0,3 para Metavir y -1,2 para Ishak) y estaba (-0,1 para Metavir y -0,2 para Ishak) entre los pacientes que no presentaron respuesta. En términos de actividad, aproximadamente un tercio de los pacientes con respuesta sostenida mostraron mejoría y ninguno mostró empeoramiento. No se observó mejoría en términos de fibrosis en este estudio. La esteatosis mejoró significativamente en pacientes infectados con el Genotipo 1 del VHC.

Repetición del tratamiento con PegIntron/ribavirina en pacientes en los que ha fracasado el tratamiento previo

En un ensayo no comparativo, 2.293 pacientes que presentan fibrosis de moderada a grave en los que había fracasado el tratamiento previo con la combinación de interferón alfa/ribavirina, se volvieron a tratar con PegIntron, 1,5 microgramos/kg por vía subcutánea, una vez a la semana, en combinación con ribavirina ajustada al peso. El fracaso de la terapia previa se definió como la recaída o la ausencia de respuesta (ARN-VHC positivo al final de un mínimo de 12 semanas de tratamiento).

Los pacientes con ARN-VHC negativo en la semana 12 de tratamiento continuaron el tratamiento durante 48 semanas y se realizó un seguimiento durante 24 semanas después del tratamiento. La respuesta en la semana 12 se definió como niveles indetectables de ARN-VHC tras 12 semanas de tratamiento. La respuesta virológica sostenida (RVS) se define como niveles indetectables de ARN-VHC 24 semanas después del tratamiento (**Tabla 14**).

Tabla 14 Tasas de respuesta a la repetición del tratamiento en pacientes en los que ha fracasado el tratamiento previo

	Pacientes con niveles indetectables de ARN-VHC a la semana 12 de tratamiento y RVS a la repetición del tratamiento				Población global*
	interferón alfa/ribavirina		peginterferón alfa/ribavirina		
	% de respuesta en la semana 12 (n/N)	% RVS (n/N) 99 % CI	% de respuesta en la semana 12 (n/N)	% RVS (n/N) 99 % CI	% RVS (n/N) 99 % CI
Global	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5; 23,9
Respuesta previa					
Recaída	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (103/200) 48,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genotipo 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genotipo 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	17,4 (39/224)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9
Genotipo 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	19,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7; 12,1
Genotipo 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,0; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genotipo					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
Puntuación METAVIR de fibrosis					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5

	Pacientes con niveles indetectables de ARN-VHC a la semana 12 de tratamiento y RVS a la repetición del tratamiento				Población global*
	interferón alfa/ribavirina		peginterferón alfa/ribavirina		
	% de respuesta en la semana 12 (n/N)	% RVS (n/N) 99 % CI	% de respuesta en la semana 12 (n/N)	% RVS (n/N) 99 % CI	% RVS (n/N) 99 % CI
Valor Basal de la Carga viral					
Alta carga viral (>600.000 UI/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1441) 14,1; 19,1
Baja carga viral (≤600.000 UI/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: No respondedor definido como niveles positivos de ARN-VHC séricos/plasmáticos al final de un mínimo de 12 semanas de tratamiento.

Los niveles séricos de ARN-VHC se midieron en un laboratorio central mediante una valoración cuantitativa de reacción en cadena de la polimerasa basada en la investigación.

*La intención de tratar a la población incluye 7 pacientes, para los cuales no se puede confirmar al menos 12 semanas de terapia previa.

En términos generales, aproximadamente el 36 % (821/2.286) de los pacientes presentó niveles indetectables de ARN-VHC plasmático en la semana 12 de la terapia medidos con un test basado en la investigación (límite de detección 125 UI/ml). En este subgrupo, la tasa de respuesta virológica sostenida fue del 56 % (463/823). En los pacientes en los que había fracasado la terapia previa con interferón no pegilado o interferón pegilado y que eran negativos a la semana 12, las tasas de respuesta sostenida fueron del 59 % y 50 %, respectivamente. Entre 480 pacientes con una disminución de la carga viral > 2 log pero con niveles detectables de virus a la semana 12, 188 pacientes en total continuaron la terapia. En esos pacientes, la respuesta virológica sostenida fue del 12 %.

Los pacientes que no respondieron a la terapia previa con interferón alfa pegilado/ribavirina tuvieron menos probabilidades de lograr respuesta en la semana 12 a la repetición del tratamiento que los que no respondieron a interferón alfa no pegilado/ribavirina (12,4 % vs. 28,6 %). No obstante, si se logró respuesta en la semana 12, las diferencias en la respuesta virológica sostenida fueron pequeñas, independientemente del tratamiento previo o respuesta previa.

Datos de eficacia a largo plazo - Adultos

Un ensayo amplio de seguimiento a largo plazo reclutó 567 pacientes después del tratamiento en un ensayo previo con PegIntron (con o sin ribavirina). El objetivo del ensayo fue evaluar la duración de la respuesta virológica sostenida y valorar el impacto de la negatividad viral persistente sobre los resultados clínicos. 327 pacientes completaron al menos 5 años de seguimiento a largo plazo y sólo 3 de un total de 366 pacientes con respuesta sostenida sufrieron una recaída en el ensayo.

La estimación del método de Kaplan-Meier para la respuesta sostenida persistente durante 5 años es del 99 % (95 % IC: 98-100 %) para todos los pacientes. La respuesta virológica sostenida después del tratamiento de la hepatitis C crónica con PegIntron (con o sin ribavirina) da lugar a un aclaramiento a largo plazo del virus que conduce a la resolución de la infección hepática y a la 'curación' clínica del paciente con hepatitis C crónica. No obstante, esto no descarta la aparición de acontecimientos hepáticos en pacientes con cirrosis (incluido hepatocarcinoma).

Eficacia clínica y seguridad – población pediátrica

Se incluyeron en un ensayo multicéntrico niños y adolescentes de 3 a 17 años de edad con hepatitis C crónica compensada y ARN-VHC detectable y recibieron ribavirina 15 mg/kg por día además de PegIntron 60 µg/m² una vez a la semana durante 24 o 48 semanas, basándose en el genotipo VHC y en la carga viral basal. Todos los pacientes tuvieron un seguimiento de 24 semanas tras el tratamiento. Un

total de 107 pacientes recibieron tratamiento, de los cuales el 52 % fueron mujeres, 89 % caucásicos, 67 % VHC-genotipo 1 y 63 % < 12 años de edad. La población incluida consistió principalmente en niños con hepatitis C de leve a moderada. Debido a la falta de datos en niños con una progresión grave de la enfermedad y la posibilidad de reacciones adversas, es necesario evaluar minuciosamente el riesgo/beneficio de la combinación de PegIntron con ribavirina en esta población (ver secciones 4.1, 4.4 y 4.8). Los resultados del estudio se resumen en la **Tabla 15**.

Tabla 15 Tasa de respuesta virológica sostenida (n^{a,b} (%)) en niños y adolescentes no tratados previamente por genotipo y duración del tratamiento – Todos los pacientes n = 107

	24 semanas	48 semanas
Todos los genotipos	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotipo 1	-	38/72 (53 %)
Genotipo 2	14/15 (93 %)	-
Genotipo 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotipo 4	-	4/5 (80 %)

a: La respuesta al tratamiento fué definida como ARN-VHC no detectable tras las 24 semanas del tratamiento, límite de detección inferior = 125 UI/ml.

b: n = número de pacientes respondedores/número de pacientes que tenían genotipo y una duración del tratamiento asignada.

c: Pacientes de genotipo 3 con baja carga viral (< 600.000 UI/ml) recibieron el tratamiento 24 semanas mientras aquellos de genotipo 3 y alta carga viral (≥ 600.000 UI/ml) recibieron el tratamiento 48 semanas.

Datos de eficacia a largo plazo – población pediátrica

Un estudio observacional de seguimiento a largo plazo de 5 años reclutó a 94 pacientes pediátricos con hepatitis C crónica tras finalizar el tratamiento en un ensayo clínico multicéntrico. De ellos, sesenta y tres tuvieron una respuesta sostenida. El propósito del estudio fue evaluar anualmente la durabilidad de la respuesta virológica sostenida (RVS) y evaluar el impacto de la negatividad viral persistente en los resultados clínicos de los pacientes que presentaron respuesta sostenida 24 semanas después del tratamiento con 24 o 48 semanas de tratamiento con peginterferón alfa-2b y ribavirina. Al final de los 5 años, el 85% (80/94) de todos los pacientes reclutados y el 86% (54/63) de los pacientes con respuesta sostenida completaron el estudio. Ninguno de los pacientes pediátricos con RVS habían recaído durante los 5 años de seguimiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

PegIntron es un derivado bien caracterizado del interferón alfa-2b modificado con polietilenglicol (“pegilado”) y está compuesto principalmente por especies monopegiladas. La semivida plasmática de PegIntron es prolongada en comparación con el interferón alfa-2b no pegilado. PegIntron tiene la capacidad de unirse a interferón alfa-2b libre. La actividad biológica de los isómeros pegilados es cualitativamente similar, pero más débil que la del interferón alfa-2b libre.

Tras la administración subcutánea, las concentraciones séricas máximas se producen entre 15-44 horas después de la dosis, y se mantienen hasta 48-72 horas después de la dosis.

Los valores de la C_{máx} y del AUC de PegIntron aumentan de una manera relacionada con la dosis. El volumen de distribución aparente medio es 0,99 l/kg.

En la administración repetida, hay una acumulación de interferones inmunoreactivos. Sin embargo, sólo hay un modesto aumento en la actividad biológica medida por bioensayo.

La semivida de eliminación media (desviación estándar) de PegIntron es de aproximadamente 40 horas (13,3 horas), con un aclaramiento aparente de 22,0 ml/h/kg. Todavía no se han esclarecido completamente los mecanismos implicados en el aclaramiento de los interferones en el hombre. Sin embargo, la eliminación renal puede representar la minoría de aclaramiento aparente de PegIntron (aproximadamente 30 %).

Insuficiencia renal

El aclaramiento renal representa el 30 % del aclaramiento total de PegIntron. En un estudio de dosis única (1,0 microgramo/kg) en pacientes con afectación de la función renal, la $C_{\text{máx}}$, AUC y semivida aumentaron en relación con el grado de afectación renal.

Tras la administración de dosis múltiples de PegIntron (1,0 microgramo/kg administrado por vía subcutánea cada semana durante cuatro semanas) el aclaramiento de PegIntron se reduce en un 17 % en los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/minuto) y en un 44 % en los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15-29 ml/minuto) en comparación con los pacientes con función renal normal. En base a los datos sobre dosis única, el aclaramiento fue similar en pacientes con insuficiencia renal grave sin diálisis y en pacientes que estaban recibiendo hemodiálisis. Se deberá reducir la dosis de PegIntron en monoterapia en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (ver secciones 4.2 y 4.4). Los pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/minuto no deben ser tratados con PegIntron en combinación con ribavirina (tratamiento doble o tratamiento triple) (ver sección 4.3).

Dada la marcada variabilidad de la farmacocinética del interferón entre los pacientes, se recomienda controlar estrechamente a los pacientes con insuficiencia renal grave durante el tratamiento con PegIntron (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

No se ha evaluado la farmacocinética de PegIntron en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

La farmacocinética de PegIntron tras una dosis única subcutánea de 1,0 microgramo/kg no se vio afectada por la edad. Los datos sugieren que no se requiere la modificación de la dosis de PegIntron por una edad avanzada.

Población pediátrica

Las propiedades farmacocinéticas de dosis múltiples para PegIntron y ribavirina (cápsulas y solución oral) en niños y adolescentes con hepatitis C crónica se han evaluado durante un ensayo clínico. En niños y adolescentes que recibieron una dosis ajustada al área de superficie corporal de PegIntron de 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{semana}$, se estima que el rango de la transformada del log de la estimación a la exposición durante el intervalo de dosis sea del 58 % (90 % CI: 141-177 %) mayor que el observado en adultos que recibieron 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$.

Factores neutralizantes del interferón

En el ensayo clínico se llevaron a cabo estudios de determinación de factores neutralizantes del interferón en muestras seriadas de pacientes tratados con PegIntron. Los factores neutralizantes del interferón son anticuerpos que neutralizan la actividad antivírica del interferón. La incidencia clínica de factores neutralizantes en pacientes que recibieron 0,5 microgramos/kg de PegIntron es de 1,1 %.

Transferencia a través del líquido seminal

Se ha estudiado la transferencia seminal de la ribavirina. La concentración de ribavirina en líquido seminal es aproximadamente dos veces mayor en comparación con la concentración en suero. Sin embargo, se ha estimado la exposición sistémica de ribavirina en la pareja femenina después de la relación sexual con un paciente tratado y sigue siendo extremadamente limitada en comparación con la concentración plasmática terapéutica de ribavirina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

PegIntron

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos no se vieron en estudios de toxicidad en el mono. Estos estudios se limitaron a cuatro semanas por la aparición de anticuerpos anti-interferón en la mayoría de los monos.

No se han practicado estudios con PegIntron sobre la reproducción. Se ha demostrado que el interferón

alfa-2b ejerce efectos abortivos en primates. Es probable que también PegIntron provoque este efecto. No se han observado efectos sobre la fertilidad. Se desconoce si los componentes de este medicamento se eliminan en la leche humana o en la de animales de experimentación (ver sección 4.6 para datos relevantes en humanos sobre embarazo y lactancia). PegIntron no mostró potencial genotóxico.

La relativa escasa toxicidad del monometoxipoliethylenglicol (mPEG), el cual se libera de PegIntron mediante el metabolismo *in vivo* se ha demostrado en estudios preclínicos de toxicidad aguda y subcrónica en el roedor y el mono, estudios sobre el desarrollo embrio-fetal estándar y ensayos de mutagenicidad *in vitro*.

PegIntron más ribavirina

Cuando se utilizó en combinación con ribavirina, PegIntron no provocó ningún efecto no observado previamente con cada principio activo por separado. El principal cambio relacionado con el tratamiento fue una anemia de leve a moderada y reversible, cuya gravedad fue más grande que la producida por cada principio activo por separado.

No se han realizado estudios en animales jóvenes para examinar los efectos del tratamiento con PegIntron sobre el crecimiento, desarrollo, maduración sexual y comportamiento. Los resultados preclínicos de toxicidad juvenil han demostrado una disminución menor, relacionada con la dosis en el crecimiento global en ratas recién nacidas tratadas con ribavirina (ver sección 5.3 de la ficha técnica de Rebetol si se administra PegIntron en combinación con ribavirina).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

- Hidrógeno fosfato de disodio, anhidro
- Dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato
- Sacarosa
- Polisorbato 80

Disolvente

- Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Período de validez

Antes de la reconstitución

3 años

Para reconstitución

En su uso, se ha demostrado su estabilidad química y física durante 24 horas a 2°C - 8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si, en su uso, no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su empleo quedarán bajo la responsabilidad del usuario y normalmente no deberán superar las 24 horas a 2°C - 8°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tanto el polvo como el disolvente están contenidos en un cartucho de dos cámaras, (de vidrio flint Tipo I), separados por un émbolo de goma de bromobutilo. El cartucho está sellado por un lado con la cápsula de cierre de polipropileno que contiene un tapón de goma de bromobutilo y por el otro lado con un émbolo de bomba de bromobutilo.

PegIntron se presenta en forma de:

- 1 pluma precargada (CLEARCLICK) que contiene polvo y disolvente para solución inyectable, 1 aguja (“aguja de presión”), 2 toallitas limpiadoras;
- 4 plumas precargadas (CLEARCLICK) que contienen polvo y disolvente para solución inyectable, 4 agujas (“aguja de presión”), 8 toallitas limpiadoras;
- 12 plumas precargadas (CLEARCLICK) que contienen polvo y disolvente para solución inyectable, 12 agujas (“aguja de presión”), 24 toallitas limpiadoras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La pluma precargada de PegIntron debe sacarse de la nevera antes de la administración, a fin de que el disolvente alcance temperatura ambiente (no más de 25°C).

PegIntron 50 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada (CLEARCLICK) se reconstituye con el disolvente incluido en el cartucho de dos cámaras (agua para preparaciones inyectables) para la administración de hasta 0,5 ml de solución. Durante la preparación de PegIntron para inyección se pierde un pequeño volumen cuando se mide e inyecta la dosis. Por lo tanto, cada pluma precargada contiene una cantidad en exceso de disolvente y de polvo de PegIntron para asegurar la administración de la dosis indicada en la etiqueta en 0,5 ml de PegIntron, solución inyectable. La solución reconstituida posee una concentración de 50 microgramos en 0,5 ml.

PegIntron 80 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada (CLEARCLICK) se reconstituye con el disolvente incluido en el cartucho de dos cámaras (agua para preparaciones inyectables) para la administración de hasta 0,5 ml de solución. Durante la preparación de PegIntron para inyección se pierde un pequeño volumen cuando se mide e inyecta la dosis. Por lo tanto, cada pluma precargada contiene una cantidad en exceso de disolvente y de polvo de PegIntron para asegurar la administración de la dosis indicada en la etiqueta en 0,5 ml de PegIntron, solución inyectable. La solución reconstituida posee una concentración de 80 microgramos en 0,5 ml.

PegIntron 100 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada (CLEARCLICK) se reconstituye con el disolvente incluido en el cartucho de dos cámaras (agua para preparaciones inyectables) para la administración de hasta 0,5 ml de solución. Durante la preparación de PegIntron para inyección se pierde un pequeño volumen cuando se mide e inyecta la dosis. Por lo tanto, cada pluma precargada contiene una cantidad en exceso de disolvente y de polvo de PegIntron para asegurar la administración de la dosis indicada en la etiqueta en 0,5 ml de PegIntron, solución inyectable. La solución reconstituida posee una concentración de 100 microgramos en 0,5 ml.

PegIntron 120 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada (CLEARCLICK) se reconstituye con el disolvente incluido en el cartucho de dos cámaras (agua para preparaciones inyectables) para la administración de hasta 0,5 ml de solución. Durante la preparación de PegIntron para inyección se pierde un pequeño volumen cuando se mide e inyecta la dosis. Por lo tanto, cada pluma precargada contiene una cantidad en exceso de disolvente y de polvo de PegIntron para asegurar la administración de la dosis indicada en la etiqueta en 0,5 ml de PegIntron, solución inyectable. La solución reconstituida posee una concentración de 120 microgramos en 0,5 ml.

PegIntron 150 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada (CLEARCLICK) se reconstituye con el disolvente incluido en el cartucho de dos cámaras (agua para preparaciones inyectables) para la administración de hasta 0,5 ml de solución. Durante la preparación de PegIntron para inyección se pierde un pequeño volumen cuando se mide e inyecta la dosis. Por lo tanto, cada pluma precargada contiene una cantidad en exceso de disolvente y de polvo de PegIntron para asegurar la administración de la dosis indicada en la etiqueta en 0,5 ml de PegIntron, solución inyectable. La solución reconstituida posee una concentración de 150 microgramos en 0,5 ml.

PegIntron se inyecta por vía subcutánea tras la reconstitución del polvo de acuerdo a las instrucciones, la colocación de la aguja y la selección de la dosis prescrita. En el Anexo al prospecto se proporciona una serie de instrucciones completas e ilustradas.

Como con todos los medicamentos de empleo parenteral, la solución reconstituida debe examinarse visualmente antes de su administración. La solución reconstituida debe ser transparente e incolora. Si presenta cambio de color o partículas, la solución reconstituida no debe utilizarse. Tras la administración de la dosis, la pluma precargada de PegIntron y la solución no utilizada contenida en él deben desecharse de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PegIntron 50 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada

EU/1/00/131/031

EU/1/00/131/032

EU/1/00/131/034

PegIntron 80 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada

EU/1/00/131/035

EU/1/00/131/036

EU/1/00/131/038

PegIntron 100 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada

EU/1/00/131/039

EU/1/00/131/040

EU/1/00/131/042

PegIntron 120 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada

EU/1/00/131/043

EU/1/00/131/044

EU/1/00/131/046

PegIntron 150 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada

EU/1/00/131/047

EU/1/00/131/048

EU/1/00/131/050

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

Fecha de la primera autorización 25/mayo/2000

Fecha de la última renovación 25/mayo/2010

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>.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE 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 DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Brinny)
Brinny
Innishannon
Co. Cork
Irlanda

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Bélgica

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 (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad 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 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 una 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).

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje 50 microgramos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PegIntron 50 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable
peginterferón alfa-2b

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de polvo contiene 50 microgramos de peginterferón alfa-2b y resulta en 50 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b en su reconstitución como se recomienda.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidrógeno fosfato de sodio, anhidro; dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato, sacarosa y polisorbato 80. Una ampolla de disolvente contiene 0,7 ml de agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial de polvo, 1 ampolla de disolvente

1 vial de polvo, 1 ampolla de disolvente, 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora

4 viales de polvo, 4 ampollas de disolvente

4 viales de polvo, 4 ampollas de disolvente, 4 jeringas para inyección, 8 agujas de inyección y 4 toallitas limpiadoras

6 viales de polvo, 6 ampollas de disolvente

12 viales de polvo, 12 ampollas de disolvente, 12 jeringas para inyección, 24 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras

50 microgramos/0,5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

Si se conserva en nevera (entre 2°C - 8°C), después de la reconstitución, use la solución reconstituida inmediatamente o antes de transcurridas 24 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

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

Tras la extracción de la dosis, la solución restante deberá desecharse.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/131/001 (1 vial de polvo, 1 ampolla de disolvente)
EU/1/00/131/002 (1 vial de polvo, 1 ampolla de disolvente, 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora)
EU/1/00/131/003 (4 viales de polvo, 4 ampollas de disolvente)
EU/1/00/131/004 (4 viales de polvo, 4 ampollas de disolvente, 4 jeringas para inyección, 8 agujas de inyección y 4 toallitas limpiadoras)
EU/1/00/131/005 (6 viales de polvo, 6 ampollas de disolvente)
EU/1/00/131/026 (12 viales de polvo, 12 ampollas de disolvente, 12 jeringas para inyección, 24 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras)

13. NÚMERO DE LOTE**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

PegIntron 50 microgramos

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:

Medicamento con autorización anulada

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

PegIntron 50 microgramos - vial de polvo

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

PegIntron 50 microgramos polvo para solución inyectable
peginterferón alfa-2b
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

50 µg/0,5 ml

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje 80 microgramos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PegIntron 80 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable
peginterferón alfa-2b

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de polvo contiene 80 microgramos de peginterferón alfa-2b y resulta en 80 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b en su reconstitución como se recomienda.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidrógeno fosfato de sodio, anhidro; dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato, sacarosa y polisorbato 80. Una ampolla de disolvente contiene 0,7 ml de agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial de polvo, 1 ampolla de disolvente

1 vial de polvo, 1 ampolla de disolvente, 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora

4 viales de polvo, 4 ampollas de disolvente

4 viales de polvo, 4 ampollas de disolvente, 4 jeringas para inyección, 8 agujas de inyección y 4 toallitas limpiadoras

6 viales de polvo, 6 ampollas de disolvente

12 viales de polvo, 12 ampollas de disolvente, 12 jeringas para inyección, 24 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras

80 microgramos/0,5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

Si se conserva en nevera (entre 2°C - 8°C), después de la reconstitución, use la solución reconstituida inmediatamente o antes de transcurridas 24 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANTO CORRESPONDA)

Tras la extracción de la dosis, la solución restante deberá desecharse.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/131/006 (1 vial de polvo, 1 ampolla de disolvente)

EU/1/00/131/007 (1 vial de polvo, 1 ampolla de disolvente, 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora)

EU/1/00/131/008 (4 viales de polvo, 4 ampollas de disolvente)

EU/1/00/131/009 (4 viales de polvo, 4 ampollas de disolvente, 4 jeringas para inyección, 8 agujas de inyección y 4 toallitas limpiadoras)

EU/1/00/131/010 (6 viales de polvo, 6 ampollas de disolvente)

EU/1/00/131/027 (12 viales de polvo, 12 ampollas de disolvente, 12 jeringas para inyección, 24 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras)

13. NÚMERO DE LOTE**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO**

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

PegIntron 80 microgramos

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:

Medicamento con autorización anulada

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

PegIntron 80 microgramos - vial de polvo

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

PegIntron 80 microgramos polvo para solución inyectable
peginterferón alfa-2b
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

80 µg/0,5 ml

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje 100 microgramos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PegIntron 100 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable
peginterferón alfa-2b

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de polvo contiene 100 microgramos de peginterferón alfa-2b y resulta en 100 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b en su reconstitución como se recomienda.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidrógeno fosfato de sodio, anhidro; dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato, sacarosa y polisorbato 80. Una ampolla de disolvente contiene 0,7 ml de agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial de polvo, 1 ampolla de disolvente

1 vial de polvo, 1 ampolla de disolvente, 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora

4 viales de polvo, 4 ampollas de disolvente

4 viales de polvo, 4 ampollas de disolvente, 4 jeringas para inyección, 8 agujas de inyección y 4 toallitas limpiadoras

6 viales de polvo, 6 ampollas de disolvente

12 viales de polvo, 12 ampollas de disolvente, 12 jeringas para inyección, 24 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras

100 microgramos/0,5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

Si se conserva en nevera (entre 2°C - 8°C), después de la reconstitución, use la solución reconstituida inmediatamente o antes de transcurridas 24 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANTO CORRESPONDA)

Tras la extracción de la dosis, la solución restante deberá desecharse.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/131/011 (1 vial de polvo, 1 ampolla de disolvente)

EU/1/00/131/012 (1 vial de polvo, 1 ampolla de disolvente, 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora)

EU/1/00/131/013 (4 viales de polvo, 4 ampollas de disolvente)

EU/1/00/131/014 (4 viales de polvo, 4 ampollas de disolvente, 4 jeringas para inyección, 8 agujas de inyección y 4 toallitas limpiadoras)

EU/1/00/131/015 (6 viales de polvo, 6 ampollas de disolvente)

EU/1/00/131/028 (12 viales de polvo, 12 ampollas de disolvente, 12 jeringas para inyección, 24 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras)

13. NÚMERO DE LOTE**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO**

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

PegIntron 100 microgramos

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:

Medicamento con autorización anulada

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

PegIntron 100 microgramos - vial de polvo

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

PegIntron 100 microgramos polvo para solución inyectable
peginterferón alfa-2b
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

100 µg/0,5 ml

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje 120 microgramos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PegIntron 120 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable
peginterferón alfa-2b

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de polvo contiene 120 microgramos de peginterferón alfa-2b y resulta en 120 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b en su reconstitución como se recomienda.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidrógeno fosfato de sodio, anhidro; dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato, sacarosa y polisorbato 80. Una ampolla de disolvente contiene 0,7 ml de agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial de polvo, 1 ampolla de disolvente

1 vial de polvo, 1 ampolla de disolvente, 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora

4 viales de polvo, 4 ampollas de disolvente

4 viales de polvo, 4 ampollas de disolvente, 4 jeringas para inyección, 8 agujas de inyección y 4 toallitas limpiadoras

6 viales de polvo, 6 ampollas de disolvente

12 viales de polvo, 12 ampollas de disolvente, 12 jeringas para inyección, 24 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras

120 microgramos/0,5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

Si se conserva en nevera (entre 2°C - 8°C), después de la reconstitución, use la solución reconstituida inmediatamente o antes de transcurridas 24 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANTO CORRESPONDA)

Tras la extracción de la dosis, la solución restante deberá desecharse.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/131/016 (1 vial de polvo, 1 ampolla de disolvente)

EU/1/00/131/017 (1 vial de polvo, 1 ampolla de disolvente, 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora)

EU/1/00/131/018 (4 viales de polvo, 4 ampollas de disolvente)

EU/1/00/131/019 (4 viales de polvo, 4 ampollas de disolvente, 4 jeringas para inyección, 8 agujas de inyección y 4 toallitas limpiadoras)

EU/1/00/131/020 (6 viales de polvo, 6 ampollas de disolvente)

EU/1/00/131/029 (12 viales de polvo, 12 ampollas de disolvente, 12 jeringas para inyección, 24 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras)

13. NÚMERO DE LOTE**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO**

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

PegIntron 120 microgramos

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:

Medicamento con autorización anulada

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

PegIntron 120 microgramos - vial de polvo

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

PegIntron 120 microgramos polvo para solución inyectable
peginterferón alfa-2b
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

120 µg/0,5 ml

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje 150 microgramos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PegIntron 150 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable
peginterferón alfa-2b

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de polvo contiene 150 microgramos de peginterferón alfa-2b y resulta en 150 microgramos/0,5 ml de peginterferón alfa-2b en su reconstitución como se recomienda.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidrógeno fosfato de sodio, anhidro; dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato, sacarosa y polisorbato 80. Una ampolla de disolvente contiene 0,7 ml de agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial de polvo, 1 ampolla de disolvente

1 vial de polvo, 1 ampolla de disolvente, 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora

4 viales de polvo, 4 ampollas de disolvente

4 viales de polvo, 4 ampollas de disolvente, 4 jeringas para inyección, 8 agujas de inyección y 4 toallitas limpiadoras

6 viales de polvo, 6 ampollas de disolvente

12 viales de polvo, 12 ampollas de disolvente, 12 jeringas para inyección, 24 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras

150 microgramos/0,5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

Si se conserva en nevera (entre 2°C - 8°C), después de la reconstitución, use la solución reconstituida inmediatamente o antes de transcurridas 24 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANTO CORRESPONDA)

Tras la extracción de la dosis, la solución restante deberá desecharse.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/131/021 (1 vial de polvo, 1 ampolla de disolvente)

EU/1/00/131/022 (1 vial de polvo, 1 ampolla de disolvente, 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora)

EU/1/00/131/023 (4 viales de polvo, 4 ampollas de disolvente)

EU/1/00/131/024 (4 viales de polvo, 4 ampollas de disolvente, 4 jeringas para inyección, 8 agujas de inyección y 4 toallitas limpiadoras)

EU/1/00/131/025 (6 viales de polvo, 6 ampollas de disolvente)

EU/1/00/131/030 (12 viales de polvo, 12 ampollas de disolvente, 12 jeringas para inyección, 24 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras)

13. NÚMERO DE LOTE**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO**

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

PegIntron 150 microgramos

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:

Medicamento con autorización anulada

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

PegIntron 150 microgramos - vial de polvo

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

PegIntron 150 microgramos polvo para solución inyectable
peginterferón alfa-2b
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

150 µg/0,5 ml

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

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

PegIntron - ampolla de disolvente

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

Disolvente de PegIntron
Agua para preparaciones inyectables

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,7 ml

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje 50 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PegIntron 50 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada
peginterferón alfa-2b

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una pluma precargada contiene una cantidad suficiente de peginterferón alfa-2b para proporcionar 50 microgramos en 0,5 ml de peginterferón alfa-2b cuando se reconstituye como se recomienda.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidrógeno fosfato de sodio, anhidro; dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato, sacarosa y polisorbato 80. Disolvente: agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada
1 pluma (CLEARCLICK), 1 aguja de inyección y 2 toallitas limpiadoras
4 plumas (CLEARCLICK), 4 agujas de inyección y 8 toallitas limpiadoras
12 plumas (CLEARCLICK), 12 agujas de inyección y 24 toallitas limpiadoras
50 microgramos/0,5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

Si se conserva en nevera (entre 2°C - 8°C), después de la reconstitución, use la solución reconstituida inmediatamente o antes de transcurridas 24 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

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

Tras la inyección de la dosis, desechar la pluma en un contenedor apropiado.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/131/031 (1 pluma, 1 aguja de inyección y 2 toallitas limpiadoras)
EU/1/00/131/032 (4 plumas, 4 agujas de inyección y 8 toallitas limpiadoras)
EU/1/00/131/034 (12 plumas, 12 agujas de inyección y 24 toallitas limpiadoras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

PegIntron 50 microgramos

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**

**Etiqueta de la pluma-PegIntron 50 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en
pluma precargada**

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

PegIntron 50 microgramos polvo y disolvente para inyección
peginterferón alfa-2b
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

50 µg/0,5 ml

6. OTROS

Pluma (CLEARCLICK)

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje 80 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PegIntron 80 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada
peginterferón alfa-2b

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una pluma precargada contiene una cantidad suficiente de peginterferón alfa-2b para proporcionar 80 microgramos en 0,5 ml de peginterferón alfa-2b cuando se reconstituye como se recomienda.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidrógeno fosfato de sodio, anhidro; dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato, sacarosa y polisorbato 80. Disolvente: agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada
1 pluma (CLEARCLICK), 1 aguja de inyección y 2 toallitas limpiadoras
4 plumas (CLEARCLICK), 4 agujas de inyección y 8 toallitas limpiadoras
12 plumas (CLEARCLICK), 12 agujas de inyección y 24 toallitas limpiadoras
80 microgramos/0,5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

Si se conserva en nevera (entre 2°C - 8°C), después de la reconstitución, use la solución reconstituida inmediatamente o antes de transcurridas 24 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

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

Tras la inyección de la dosis, desechar la pluma en un contenedor apropiado.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/131/035 (1 pluma, 1 aguja de inyección y 2 toallitas limpiadoras)
EU/1/00/131/036 (4 plumas, 4 agujas de inyección y 8 toallitas limpiadoras)
EU/1/00/131/038 (12 plumas, 12 agujas de inyección y 24 toallitas limpiadoras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

PegIntron 80 microgramos

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**

**Etiqueta de la pluma-PegIntron 80 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en
pluma precargada**

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

PegIntron 80 microgramos polvo y disolvente para inyección
peginterferón alfa-2b
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

80 µg/0,5 ml

6. OTROS

Pluma (CLEARCLICK)

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje 100 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PegIntron 100 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada
peginterferón alfa-2b

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una pluma precargada contiene una cantidad suficiente de peginterferón alfa-2b para proporcionar 100 microgramos en 0,5 ml de peginterferón alfa-2b cuando se reconstituye como se recomienda.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidrógeno fosfato de sodio, anhidro; dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato, sacarosa y polisorbato 80. Disolvente: agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada
1 pluma (CLEARCLICK), 1 aguja de inyección y 2 toallitas limpiadoras
4 plumas (CLEARCLICK), 4 agujas de inyección y 8 toallitas limpiadoras
12 plumas (CLEARCLICK), 12 agujas de inyección y 24 toallitas limpiadoras
100 microgramos/0,5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

Si se conserva en nevera (entre 2°C - 8°C), después de la reconstitución, use la solución reconstituida inmediatamente o antes de transcurridas 24 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

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

Tras la inyección de la dosis, desechar la pluma en un contenedor apropiado.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/131/039 (1 pluma, 1 aguja de inyección y 2 toallitas limpiadoras)
EU/1/00/131/040 (4 plumas, 4 agujas de inyección y 8 toallitas limpiadoras)
EU/1/00/131/042 (12 plumas, 12 agujas de inyección y 24 toallitas limpiadoras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

PegIntron 100 microgramos

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**

**Etiqueta de la pluma-PegIntron 100 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en
pluma precargada**

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

PegIntron 100 microgramos polvo y disolvente para inyección
peginterferón alfa-2b
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

100 µg/0,5 ml

6. OTROS

Pluma (CLEARCLICK)

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje 120 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PegIntron 120 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada
peginterferón alfa-2b

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una pluma precargada contiene una cantidad suficiente de peginterferón alfa-2b para proporcionar 120 microgramos en 0,5 ml de peginterferón alfa-2b cuando se reconstituye como se recomienda.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidrógeno fosfato de sodio, anhidro; dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato, sacarosa y polisorbato 80. Disolvente: agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada
1 pluma (CLEARCLICK), 1 aguja de inyección y 2 toallitas limpiadoras
4 plumas (CLEARCLICK), 4 agujas de inyección y 8 toallitas limpiadoras
12 plumas (CLEARCLICK), 12 agujas de inyección y 24 toallitas limpiadoras
120 microgramos/0,5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

Si se conserva en nevera (entre 2°C - 8°C), después de la reconstitución, use la solución reconstituida inmediatamente o antes de transcurridas 24 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

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

Tras la inyección de la dosis, desechar la pluma en un contenedor apropiado.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/131/043 (1 pluma, 1 aguja de inyección y 2 toallitas limpiadoras)
EU/1/00/131/044 (4 plumas, 4 agujas de inyección y 8 toallitas limpiadoras)
EU/1/00/131/046 (12 plumas, 12 agujas de inyección y 24 toallitas limpiadoras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

PegIntron 120 microgramos

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**

**Etiqueta de la pluma-PegIntron 120 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en
pluma precargada**

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

PegIntron 120 microgramos polvo y disolvente para inyección
peginterferón alfa-2b
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

120 µg/0,5 ml

6. OTROS

Pluma (CLEARCLICK)

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartonaje 150 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PegIntron 150 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada
peginterferón alfa-2b

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una pluma precargada contiene una cantidad suficiente de peginterferón alfa-2b para proporcionar 150 microgramos en 0,5 ml de peginterferón alfa-2b cuando se reconstituye como se recomienda.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidrógeno fosfato de sodio, anhidro; dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato, sacarosa y polisorbato 80. Disolvente: agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada
1 pluma (CLEARCLICK), 1 aguja de inyección y 2 toallitas limpiadoras
4 plumas (CLEARCLICK), 4 agujas de inyección y 8 toallitas limpiadoras
12 plumas (CLEARCLICK), 12 agujas de inyección y 24 toallitas limpiadoras
150 microgramos/0,5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

Si se conserva en nevera (entre 2°C - 8°C), después de la reconstitución, use la solución reconstituida inmediatamente o antes de transcurridas 24 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

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

Tras la inyección de la dosis, desechar la pluma en un contenedor apropiado.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/131/047 (1 pluma, 1 aguja de inyección y 2 toallitas limpiadoras)
EU/1/00/131/048 (4 plumas, 4 agujas de inyección y 8 toallitas limpiadoras)
EU/1/00/131/050 (12 plumas, 12 agujas de inyección y 24 toallitas limpiadoras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

PegIntron 150 microgramos

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**

**Etiqueta de la pluma-PegIntron 150 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en
pluma precargada**

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

PegIntron 150 microgramos polvo y disolvente para inyección
peginterferón alfa-2b
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

150 µg/0,5 ml

6. OTROS

Pluma (CLEARCLICK)

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el usuario

PegIntron 50 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable
PegIntron 80 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable
PegIntron 100 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable
PegIntron 120 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable
PegIntron 150 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable
peginterferón alfa-2b

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 o farmacéutico.
- 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 o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es PegIntron y para qué se utiliza

El principio activo de este medicamento es una proteína denominada peginterferón alfa-2b que pertenece al grupo de los interferones. Los interferones son elaborados por su propio sistema inmunológico para ayudarle a combatir las infecciones y las enfermedades graves. Este medicamento se le inyecta para que ayude a su sistema inmunológico. Este medicamento se utiliza para tratar la hepatitis C crónica, una infección vírica del hígado.

Adultos

El uso de la combinación de este medicamento, ribavirina y boceprevir está recomendado para algunos tipos de infección del virus de la hepatitis C crónica (también llamada infección por VHC) en adultos a partir de 18 años de edad. Puede utilizarse en adultos que no han sido tratados previamente para la infección por VHC (virus de la hepatitis C) o que hayan utilizado anteriormente medicamentos llamados interferones e interferón pegilados.

La combinación de este medicamento y ribavirina está recomendada para adultos a partir de 18 años de edad que no han sido tratados previamente con estos medicamentos. Se incluyen entre ellos los adultos infectados también por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) clínicamente estables. La combinación puede utilizarse también en adultos en los que ha fracasado el tratamiento con un interferón alfa o peginterferón alfa en combinación con ribavirina o un interferón alfa solo.

Si padece alguna enfermedad que haga peligroso el uso de ribavirina o si ha tenido algún problema al usarla, es probable que su médico le recete este medicamento solo.

Si usted tiene alguna otra pregunta sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Niños y adolescentes

Este medicamento se usa en combinación con ribavirina en niños a partir de 3 años de edad y adolescentes que no han recibido previamente tratamiento para la hepatitis C crónica.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar PegIntron

No use PegIntron

Antes de iniciar el tratamiento, **informe a su médico** si usted o el niño que está a su cargo:

- es **alérgico** a peginterferón alfa-2b o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- es **alérgico** a algún interferón.
- ha tenido **problemas cardíacos** graves.
- padece una **enfermedad cardíaca** que no ha sido bien controlada durante los últimos 6 meses.
- padece alguna enfermedad grave que le deje muy débil.
- tiene hepatitis autoinmune o cualquier otro problema con su **sistema inmunológico**.
- está tomando algún medicamento que suprima (debilite) su sistema inmunológico.
- padece una **enfermedad hepática** avanzada no controlada (distinta de la hepatitis C).
- tiene una **enfermedad tiroidea** mal controlada con medicamentos.
- tiene **epilepsia**, enfermedad que provoca convulsiones (crisis, o “ataques”).
- está siendo tratado con **telbivudina** (ver sección “Uso de PegIntron con otros medicamentos”).

No debe usar PegIntron si usted, o el niño que está a su cargo, presenta alguno de los trastornos descritos más arriba.

Además, los niños y adolescentes **no deben usar** este medicamento si han tenido **problemas nerviosos o mentales graves**, como **depresión grave** o **ideas de suicidio**.

Recuerde: Lea la sección “No usar” del prospecto de **ribavirina** y **boceprevir** antes de usarlos en combinación con este medicamento.

Advertencias y precauciones

Pida ayuda médica de urgencia en caso de reacción alérgica grave (como dificultad al respirar, respiración sibilante o ronchas en la piel).

Consulte a su médico antes de empezar a tomar este medicamento si usted o el niño que está a su cargo:

- ha padecido un **trastorno nervioso o mental grave** o tiene un **historial de abuso de sustancias** (por ej., alcohol o drogas).
No está permitido el uso de este medicamento en niños y adolescentes con diagnóstico o sospecha de enfermedades psiquiátricas graves (ver la sección anterior “No use PegIntron”).
- está siendo tratado por una **enfermedad mental** o ha sido tratado en el pasado para cualquier otro trastorno nervioso o mental, incluyendo **depresión** (como sensación de tristeza, desánimo) o **comportamiento suicida u homicida** (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”).
- ha tenido en cualquier momento un **ataque cardíaco o problema de corazón**.
- padece una **enfermedad renal**; su médico podrá recetarle una dosis más baja de la habitual y controlar su función renal mediante análisis de sangre de forma regular durante el tratamiento. Si este medicamento se usa en combinación con ribavirina, su médico o el médico del niño que está a su cargo debe controlarle más cuidadosamente, por si se produce una reducción del número de glóbulos rojos.
- tiene **cirrosis** u otros **problemas hepáticos** (distintos de la hepatitis C)
- presenta síntomas relacionados con un **resfriado** u otra infección respiratoria, como **fiebre, tos o dificultad para respirar**.
- es **diabético** o tiene la **tensión arterial alta**; es posible que su médico o el médico del niño que está a su cargo le practique un reconocimiento ocular;
- ha padecido alguna **enfermedad grave que le afecte a la respiración o a la sangre**.
- tiene trastornos de la piel, **psoriasis** o **sarcoidosis**, que puedan empeorar mientras está en tratamiento con este medicamento.
- tiene previsto quedarse **embarazada**; antes de usar este medicamento, coméntelo con su médico.

- ha recibido un **trasplante de órgano**, ya sea de riñón o de hígado, ya que el interferón puede aumentar el riesgo de rechazo. Asegúrese de comentarlo con su médico.
- está siendo tratado para el **VIH** (ver la sección “Uso de PegIntron con otros medicamentos”).
- tiene una infección, actual o previa, con el virus de la hepatitis B, ya que su médico puede querer controlarle más estrechamente.

Recuerde: Lea la sección “Advertencias y precauciones” del prospecto de **ribavirina** antes de usarla en combinación con este medicamento.

Se han comunicado **problemas dentales y bucales** en pacientes tratados con este medicamento en combinación con ribavirina. Puede presentar una **enfermedad de las encías** que podría provocar la pérdida de piezas dentales. Es posible que experimente **sequedad de boca o vómitos**, lo que podría dañarle los dientes. Por consiguiente, es importante que se cepille bien los dientes dos veces al día, que se enjuague la boca si vomita y que se realice revisiones dentales periódicas.

Durante el tratamiento, algunos pacientes pueden presentar **problemas oculares**, o pérdida de la visión en casos raros. Antes de iniciar el tratamiento, su médico debe practicarle un reconocimiento ocular. En caso de cualquier cambio en la visión, comuníquelo a su médico para que se le practique un reconocimiento ocular completo y rápido. Si padece alguna enfermedad que puede causarle en el futuro problemas oculares (por ejemplo, diabetes o tensión arterial alta), debe someterse a reconocimientos oculares periódicos durante el tratamiento. Si se agrava su dolencia ocular o se le presenta otra nueva, debe suspender el tratamiento.

Mientras esté recibiendo tratamiento con PegIntron, es posible que su médico le recomiende que beba más líquidos de lo habitual para prevenir una bajada de presión arterial.

Antes del tratamiento y durante el mismo, su médico le practicará análisis de sangre para garantizar que es seguro y eficaz.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes menores de 3 años de edad.

Otros medicamentos y PegIntron

Informe a su médico o farmacéutico si usted o el niño que está a su cargo:

- está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos o vitaminas/suplementos alimenticios, incluso los adquiridos sin receta.
- está infectado por el **virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)** y también por el **virus de la hepatitis C (VHC)** y está recibiendo medicamento(s) anti-VIH (inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (**INTI**) y/o tratamiento antirretroviral de gran actividad (**TARGA**)). Su médico le controlará los signos y síntomas de estas enfermedades.

- El uso de este medicamento en combinación con ribavirina y medicamento(s) anti-VIH puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, insuficiencia hepática y alteraciones de la sangre: reducción del número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y de las células de la coagulación sanguínea llamadas plaquetas. Los pacientes con enfermedad hepática avanzada que reciben TARGA pueden presentar mayor riesgo de que empeore la función hepática, por lo tanto añadir el tratamiento con este medicamento solo o en combinación con ribavirina puede aumentar su riesgo.

Con **zidovudina** o **estavudina**, no se conoce si la ribavirina cambia la forma de actuar de estos medicamentos. Por lo tanto, se le harán regularmente análisis de sangre para asegurar que su infección por VIH no esté empeorando. Si empeora, su médico decidirá si cambia o no su tratamiento con ribavirina. Además, los pacientes que estén recibiendo este medicamento en combinación con ribavirina, y **zidovudina**, pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia (bajo número de glóbulos rojos). Por lo tanto no se recomienda el uso de zidovudina y este medicamento en combinación con ribavirina.

Recuerde: Lea la sección “Otros medicamentos” del prospecto de **ribavirina** antes de usarla en combinación con este medicamento.

- está utilizando **telbivudina**. Si toma **telbivudina** con este medicamento o cualquier tipo de interferón inyectable, tiene un riesgo más alto de desarrollar neuropatía periférica (entumecimiento, hormigueo y/o sensación de ardor en los brazos y/o piernas). Estos acontecimientos también pueden ser más graves. Por lo tanto, no debe tomar este medicamento al mismo tiempo que toma telbivudina.

Embarazo y lactancia

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.

Embarazo

En estudios en animales preñados, los interferones han provocado a veces aborto. Se desconoce el efecto de este medicamento sobre el embarazo humano. Las jóvenes y las mujeres en edad fértil deben practicar un control eficaz de la natalidad durante el tratamiento con este medicamento.

La ribavirina puede ser muy perjudicial para el feto. Por consiguiente, tanto usted como su pareja deben tomar **precauciones especiales** durante la actividad sexual si existe alguna posibilidad de que se produzca embarazo:

- Si es una **chica** o una **mujer** en edad fértil que esté tomando ribavirina:
Debe dar un resultado negativo en una prueba de embarazo antes del tratamiento, cada mes durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes al fin del tratamiento. Usted debe practicar un control eficaz de la natalidad durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 4 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Debe comentarlo con su médico.

- Si es usted un **hombre** que está tomando ribavirina:
No tenga relaciones sexuales con una mujer embarazada sin utilizar **preservativo**. Si su pareja femenina no está embarazada pero está en edad fértil, se debe realizar cada mes durante el tratamiento una prueba de embarazo y durante los 7 meses siguientes al final del tratamiento. Usted o su pareja deben practicar un control eficaz de la natalidad durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 7 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Debe comentarlo con el médico.

Lactancia

Se desconoce si este medicamento está presente en la leche humana. Por lo tanto, no debe **dar el pecho** a un lactante si está usando este medicamento. Pida consejo a su médico.

Recuerde: Lea la sección "Embarazo y lactancia" del prospecto de **ribavirina** antes de usarla en combinación con este medicamento

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si se encuentra cansado, con somnolencia o confuso mientras recibe tratamiento con este medicamento.

PegIntron contiene sacarosa

Este medicamento contiene sacarosa. Si tiene intolerancia a algunos azúcares, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 0,7 ml, esto es, esencialmente "libre de sodio".

3. Cómo usar PegIntron

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

Información general sobre el uso de este medicamento

Su médico ha determinado la dosis correcta de este medicamento basándose en su peso o en el del niño que está a su cargo. Si fuera necesario, podría cambiarse la dosis durante el tratamiento.

Este medicamento debe administrarse por inyección subcutánea. Es decir, ha de inyectarse con una aguja corta en el tejido graso justo bajo la piel. Si se practica la inyección usted mismo, se le instruirá sobre el modo de prepararla y de realizarla. **Al final de este prospecto se incluyen instrucciones detalladas para la administración subcutánea (ver sección “¿Como autoinyectarse PegIntron?”).**

El agua para preparaciones inyectables y PegIntron polvo se proporcionan en ampollas separadas. Prepare la dosis añadiendo el agua para preparaciones inyectables a PegIntron polvo, e inyétesela inmediatamente. Examine cuidadosamente el líquido que haya preparado antes de usarlo. Debe ser transparente e incoloro. Deséchelo si ha cambiado su color respecto del que tenía originalmente o si presenta fragmentos de partículas. Deseche cualquier solución que quede en el vial después de la administración de la inyección. Para su eliminación, ver las instrucciones de la sección 5, “Conservación de PegIntron”.

Este medicamento se inyecta una vez a la semana, siempre el mismo día. La inyección del medicamento todas las semanas a la misma hora de ese día le ayudará a no olvidarse de ella.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. No supere la dosis recomendada y use el medicamento durante el tiempo que se le haya recetado.

Si su médico le receta este medicamento con ribavirina o con ribavirina y boceprevir, lea los prospectos de ribavirina y boceprevir antes de iniciar el tratamiento de combinación.

Uso en adultos – PegIntron en tratamiento de combinación

Este medicamento, cuando se administra con las cápsulas de ribavirina, generalmente se administra a una dosis de 1,5 microgramos por kilogramo de peso una vez a la semana. Si tiene usted problemas de riñón, es posible que reciba una dosis más baja, dependiendo de su función renal.

Uso en adultos - PegIntron solo

Este medicamento, cuando se administra solo, se administra por lo general a una dosis de 0,5 ó 1,0 microgramos por kilogramo de peso corporal una vez a la semana, durante 6 meses a 1 año. Si presenta enfermedad renal, su dosis puede ser más baja, dependiendo de su función renal. Su médico determinará la dosis correcta para usted.

Uso en niños a partir de 3 años de edad y adolescentes

PegIntron se administrará en combinación con ribavirina. La dosis de PegIntron se determina según un cálculo basado en el peso y la altura. Su médico determinará la dosis correcta para usted o para el niño que está a su cargo. La duración del tratamiento será de hasta 1 año, para usted o para el niño que está a su cargo, según el criterio del médico.

Todos los pacientes

Si se inyecta este medicamento usted mismo, por favor, asegúrese de que la dosis que le han recetado aparece claramente en el envase del medicamento que ha recibido.

Si usa más PegIntron del que debe

Comuníquese lo antes posible a su médico o profesional sanitario, o al médico o profesional sanitario del niño que está a su cargo.

Si olvidó usar PegIntron

Tómese/adminístrese la dosis de este medicamento tan pronto como lo recuerde pero solo dentro del primer o segundo día después de la dosis olvidada. Si queda muy poco para la próxima inyección, no se administre una dosis doble para compensar las dosis olvidadas, pero siga con el tratamiento del modo habitual.

Si tiene dudas, póngase en contacto con su médico o farmacéutico, o con el médico o farmacéutico del niño que está a su cargo.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica. Cuando se usa este medicamento solo, algunos de ellos será menos probable que se produzcan y ha habido algunos que no se han producido nunca.

Problemas psiquiátricos y sistema nervioso central:

Algunas personas sufren depresión cuando usan este medicamento solo o en tratamiento de combinación con ribavirina, y en algunos casos se han producido pensamientos amenazadores para la vida de otras personas, pensamientos suicidas o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas). Algunos pacientes han llegado a suicidarse. Solicite atención de urgencia si nota que se está deprimiendo, tiene pensamientos de suicidio o nota cambios en su comportamiento. Pida a un miembro de su familia o a un amigo íntimo que le ayude a estar alerta ante signos de depresión o cambios en su comportamiento.

Los niños y adolescentes son particularmente propensos a desarrollar depresión cuando son tratados con este medicamento y ribavirina. Contacte inmediatamente con el médico o busque tratamiento de urgencia si muestran cualquier síntoma de comportamiento inusual, se sienten deprimidos, o sienten deseos de autolesionarse o de dañar a los demás.

Crecimiento y desarrollo (niños y adolescentes):

Durante el año de tratamiento con este medicamento en combinación con ribavirina, algunos niños y adolescentes no crecieron ni ganaron tanto peso como el esperado. Algunos niños no alcanzaron la altura esperada durante 1-5,5 años después de acabar el tratamiento.

Avisé a su médico de inmediato si advierte alguno de estos efectos adversos graves durante el tratamiento:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- problemas respiratorios (incluida la dificultad para respirar),
- sensación de depresión,
- alteraciones del sueño, el pensamiento o la concentración, mareos,
- fuerte dolor de estómago o retortijones, fiebre o escalofríos que aparecen después de unas semanas de tratamiento,
- dolor o inflamación muscular (a veces, intensos),

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- dolor torácico, alteraciones en el latido cardíaco,
- confusión,
- dificultad para permanecer despierto, sensación de entumecimiento u hormigueo,
- dolor en la zona lumbar o en el costado, dificultad o incapacidad para orinar,
- problemas en los ojos, de la visión o de la audición,
- enrojecimiento intenso o doloroso de la piel o las mucosas,
- hemorragia intensa de la nariz, las encías u otras partes del organismo.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- deseo de causarse daño a sí mismo,
- alucinaciones,

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- convulsión (“ataque”),
- sangre o coágulos en las heces (o heces negras, alquitranadas),

Efectos adversos de frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos)

disponibles):

- deseo de causar daño a los demás,

Otros efectos adversos que se han comunicado **en adultos** incluyen:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- sensación de depresión, irritabilidad, dificultad para dormir o permanecer dormido, sensación de angustia o nerviosismo, dificultad para concentrarse, oscilaciones del estado de ánimo,
- dolor de cabeza, mareos, sensación de cansancio, escalofríos violentos, fiebre, síntomas de tipo gripal, infección vírica, debilidad,
- dificultad para respirar, faringitis (inflamación de la garganta), tos,
- dolor de estómago, vómitos, náuseas, diarrea, pérdida de apetito, pérdida de peso, sequedad en boca,
- caída del cabello, picor, piel seca, erupción de la piel, irritación o enrojecimiento de la piel (raramente, daño) en la zona de inyección,
- reducción del número de glóbulos rojos (que puede causar fatiga, dificultad para respirar, mareos), reducción del número de ciertos glóbulos blancos (que aumenta la sensibilidad a diferentes infecciones),
- dolor en articulaciones y músculos, dolor muscular y óseo.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- reducción del número de las células sanguíneas para la coagulación llamadas plaquetas, que puede provocar fácilmente hematomas y sangrado espontáneo, exceso de ácido úrico en la sangre (como en la gota), bajo nivel de calcio en sangre,
- disminución de la actividad de la glándula tiroidea (que puede hacer sentirse cansado, deprimido, aumentar su sensibilidad al frío y otros síntomas), aumento de la actividad de la glándula tiroidea (que puede causar nerviosismo, intolerancia al calor y sudoración excesiva, pérdida de peso, palpitaciones, temblores), inflamación de glándulas (inflamación de ganglios linfáticos), sed,
- comportamiento alterado o agresivo (a veces dirigido contra otras personas), agitación, nerviosismo, sensación de sueño, trastornos del sueño, sueños raros, falta de interés por las actividades, falta de interés por el sexo, problemas de erección, aumento del apetito, confusión, temblor en las manos, mala coordinación, vértigo (sensación de rotación), entumecimiento, dolor u hormigueo, aumento o disminución de la sensibilidad del tacto, músculos tensos, dolor en las extremidades, artritis, migraña, aumento de la sudoración,
- dolor o infección ocular, visión borrosa, ojos secos o llorosos, cambios en la audición o pérdida de la audición, zumbido de oídos,
- sinusitis, infecciones respiratorias, obstrucción o goteo nasal, dificultades al hablar, hemorragia nasal, herpes labial (herpes simple), infecciones por hongos o bacterias, infección o dolor de oído,
- indigestión (malestar de estómago), ardor de estómago, enrojecimiento o llagas en la boca, sensación de quemazón en la lengua, encías enrojecidas o sangrantes, estreñimiento, gases intestinales (flato), hinchazón, hemorroides, llagas en la lengua, alteraciones del gusto, problemas dentales, pérdida excesiva de líquidos corporales, inflamación del hígado,
- psoriasis, sensibilidad a la luz solar, erupción cutánea con lesiones puntuales, enrojecimiento o trastornos de la piel, cara hinchada, manos o pies hinchados, eczema (piel inflamada, roja, con picor y seca, con posibles lesiones que supuran), acné, urticaria, textura anormal del cabello, alteraciones de las uñas, dolor en la zona de inyección,
- período menstrual difícil, irregular o ausente, período menstrual anormalmente intenso y prolongado, problemas que afectan a los ovarios o la vagina, dolor de las mamas, problemas sexuales, irritación de la próstata, aumento de las ganas de orinar,
- dolor torácico, dolor en el costado derecho alrededor de las costillas, malestar, tensión arterial alta o baja, sensación de desmayo, sofocos, palpitaciones, latido cardíaco rápido.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- suicidio, intento de suicidio, pensamientos amenazadores para la propia vida, crisis de angustia, delirios, alucinaciones,

- reacción de hipersensibilidad a la medicación, ataque cardíaco, inflamación del páncreas, dolor de huesos, diabetes mellitus,
- exudados algodonosos (manchas blancas en la retina).

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- cetoacidosis diabética (urgencia médica debida a la acumulación de cuerpos cetónicos en la sangre cuando se altera el control de la diabetes),
- convulsiones y trastornos bipolares (alteraciones del estado de ánimo caracterizadas por episodios alternantes de tristeza y excitación),
- problemas oculares, como cambios en la visión, daños en la retina, obstrucción de la arteria retiniana, inflamación del nervio óptico, hinchazón del ojo,
- insuficiencia cardíaca congestiva, alteración del ritmo cardíaco, pericarditis (inflamación del revestimiento del corazón), inflamación y degeneración del tejido muscular y de los nervios periféricos, problemas de riñón,
- sarcoidosis (enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor y hinchazón en las articulaciones, lesiones cutáneas e inflamación de glándulas).

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- anemia aplásica, ictus (trastorno cerebrovascular), necrólisis epidérmica tóxica/síndrome de Stevens Johnson/eritema multiforme (gama de erupciones cutáneas de distinto grado de gravedad, incluida la muerte, que pueden ir asociadas a ampollas en la boca, nariz, ojos y otras mucosas y escarificación de la zona afectada de la piel).
- se ha comunicado muy raramente pérdida de conciencia con interferones alfa, sobre todo en pacientes de edad avanzada tratados con dosis elevadas.

Efectos adversos de frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- aplasia de la serie roja (enfermedad en la que el organismo interrumpe o reduce la producción de glóbulos rojos). Produce anemia grave, con síntomas como cansancio inhabitual y falta de energía.
- parálisis facial (debilidad y depresión de un lado de la cara), reacciones alérgicas graves, como angioedema (enfermedad de la piel de tipo alérgico caracterizada por zonas de hinchazón delimitada que afectan a la piel y sus capas subcutáneas, las mucosas y a veces los órganos internos), manía (entusiasmo excesivo o poco razonable), derrame pericárdico (acumulación de líquido que se localiza entre el pericardio (el revestimiento del corazón) y el propio corazón), síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta a los ojos, piel y membranas de los oídos, cerebro y médula espinal), cambio de color de la lengua.
- pensamientos amenazadores para la vida de otras personas.
- fibrosis pulmonar (cicatrización de los pulmones).
- 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 PegIntron.
- reactivación de hepatitis B en pacientes coinfectados con VHC/VHB (recurrencia de la hepatitis B).

Si es usted un **paciente infectado por el VHC y el VIH y está recibiendo TARGA**, la adición de este medicamento y ribavirina puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, insuficiencia hepática y desarrollo de alteraciones sanguíneas (reducción del número de glóbulos rojos que transportan oxígeno, de ciertos glóbulos blancos que combaten las infecciones y de células sanguíneas para la coagulación llamadas plaquetas).

Se han producido además los siguientes efectos adversos (no mencionados previamente) con la combinación de este medicamento y ribavirina cápsulas (adultos) en pacientes infectados por el VHC y el VIH y tratados con TARGA:

- candidiasis oral (aftas bucales),

- metabolismo deficiente de las grasas,
- disminución de los linfocitos CD4,
- disminución del apetito,
- dolor de espalda,
- hepatitis
- dolor en las extremidades,
- y diversas anomalías en los valores sanguíneos en los análisis de laboratorio.

Efectos adversos en niños y adolescentes

Se han producido los siguientes efectos adversos en niños y adolescentes:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- pérdida de apetito, mareos, dolor de cabeza, vómitos, náuseas, dolor de estómago,
- caída del cabello, piel seca, dolor en articulaciones y músculos, enrojecimiento en la zona de inyección,
- irritabilidad, sensación de cansancio, malestar, dolor, escalofríos, síntomas de tipo gripal, debilidad, disminución de la tasa de crecimiento (altura y peso para la edad),
- reducción del número de glóbulos rojos que puede producir fatiga, dificultad para respirar, mareos.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- infección por hongos, resfriado común, herpes labial, faringitis (inflamación de la garganta), sinusitis, infección en los oídos, tos, dolor de garganta, sensación de frío, dolor ocular,
- reducción del número de células sanguíneas para la coagulación, llamadas plaquetas, que puede provocar fácilmente hematomas y sangrado espontáneo; inflamación de glándulas (inflamación de ganglios linfáticos), anomalías en las pruebas de función tiroidea, reducción de la actividad de la glándula tiroidea que puede hacer sentirse cansado, deprimido, aumentar la sensibilidad al frío y otros síntomas,
- deseo o intento de hacerse daño a sí mismo, comportamiento agresivo, agitación, ira, alteraciones del estado de ánimo, nerviosismo o inquietud, depresión, sensación de angustia, dificultades para dormir o para permanecer dormido, inestabilidad emocional, sueño de mala calidad, sensación de sueño, alteración de la atención,
- alteraciones del gusto, diarrea, malestar de estómago, dolor de boca,
- desmayo, palpitaciones (latidos cardíacos violentos), latido cardíaco rápido, sofocos, hemorragia nasal,
- llagas en la boca, labios agrietados y grietas en las comisuras de la boca, erupción cutánea, picor, eczema (piel inflamada, roja, con picor y seca, con posibles lesiones que supuran), acné,
- dolor de espalda, dolor de músculos y huesos, dolor en las extremidades, sequedad, dolor, erupción de la piel, irritación o picor en la zona de inyección.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- dolor o dificultad al orinar, ganas frecuentes de orinar, exceso de proteínas en la orina, menstruación dolorosa,
- picores en la zona anal (lombrices o ascárides), inflamación de la mucosa que recubre el estómago y el intestino, encías inflamadas, inflamación del hígado, comportamiento anormal, trastornos emocionales, miedos, pesadillas, temblores, disminución de la sensibilidad al tacto, sensación de entumecimiento u hormigueo, dolor que irradia a lo largo de uno o más nervios, somnolencia,
- sangrado de la mucosa que tapiza la superficie interior de los párpados, picor ocular, dolor ocular, visión borrosa, intolerancia a la luz,
- hipotensión arterial, palidez, malestar nasal, goteo nasal, respiración sibilante, dificultad para respirar, dolor o malestar torácico,
- enrojecimiento, hinchazón, dolor en la piel, herpes zoster, piel sensible a la luz solar, erupción de la piel con ampollas, decoloración de la piel, descamación de la piel, reducción del tejido muscular, contracciones musculares, dolor en la cara, hematomas.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, 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.

Recordatorio a pacientes adultos tratados con tratamiento de combinación con este medicamento, boceprevir y ribavirina: Lea la sección "Posibles efectos adversos" de estos prospectos.

5. Conservación de PegIntron

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 después de CAD.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Use la solución reconstituida (la que ha preparado añadiendo agua para preparaciones inyectables a PegIntron polvo) inmediatamente o dentro de las 24 horas siguientes si se conserva en nevera (entre 2°C y 8°C).

No utilice este medicamento si observa cambios de color del polvo, que debe ser blanco. La solución reconstituida debe ser transparente e incolora. No utilizar si ha cambiado de color o si observa fragmentos de partículas. Los viales de PegIntron son de un solo uso. Desechar el material no utilizado.

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 PegIntron

- El principio activo es peginterferón alfa-2b.

PegIntron 50 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene 50 microgramos de peginterferón alfa-2b medidos en base a la proteína.

Cada vial aporta 50 microgramos/0,5 ml de solución cuando se reconstituye como se recomienda.

PegIntron 80 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene 80 microgramos de peginterferón alfa-2b medidos en base a la proteína.

Cada vial aporta 80 microgramos/0,5 ml de solución cuando se reconstituye como se recomienda.

PegIntron 100 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene 100 microgramos de peginterferón alfa-2b medidos en base a la proteína.

Cada vial aporta 100 microgramos/0,5 ml de solución cuando se reconstituye como se recomienda.

PegIntron 120 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene 120 microgramos de peginterferón alfa-2b medidos en base a la proteína.

Cada vial aporta 120 microgramos/0,5 ml de solución cuando se reconstituye como se recomienda.

PegIntron 150 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene 150 microgramos de peginterferón alfa-2b medidos en base a la proteína.

Cada vial aporta 150 microgramos/0,5 ml de solución cuando se reconstituye como se recomienda.

- Los demás componentes son:

Polvo: hidrógeno fosfato de sodio, anhidro; dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato; sacarosa y polisorbato 80.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Este medicamento es un polvo y disolvente (líquido) para solución inyectable.

El polvo blanco está contenido en un vial de vidrio de 2 ml y el disolvente transparente e incoloro se presenta en una ampolla de vidrio de 2 ml.

PegIntron está disponible en diferentes presentaciones:

- 1 vial de polvo para solución inyectable y 1 ampolla de disolvente para inyección;
- 1 vial de polvo para solución inyectable, 1 ampolla de disolvente para inyección, 1 jeringa para inyección, 2 agujas de inyección y 1 toallita limpiadora;
- 4 viales de polvo para solución inyectable y 4 ampollas de disolvente para inyección;
- 4 viales de polvo para solución inyectable, 4 ampollas de disolvente para inyección, 4 jeringas para inyección, 8 agujas de inyección y 4 toallitas limpiadoras;
- 6 viales de polvo para solución inyectable y 6 ampollas de disolvente para inyección;
- 12 viales de polvo para solución inyectable, 12 ampollas de disolvente para inyección, 12 jeringas para inyección, 24 agujas de inyección y 12 toallitas limpiadoras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Países Bajos

Fabricante

SP Labo N.V.

Industriepark, 30

B-2220 Heist-op-den-Berg

Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. +370 5 278 02 47

msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel: +420 233 010 111

dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 546 73 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
cli@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364224

msd_lv@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

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>.

Medicamento con autorización anulada

¿Cómo autoinyectarse PegIntron?

El profesional sanitario le enseñará a inyectarse usted mismo este medicamento. No intente practicarse usted mismo la inyección a menos que esté seguro de haber entendido el procedimiento y los requisitos para la autoinyección. Las siguientes instrucciones explican cómo inyectarse este medicamento usted mismo. Por favor, lea las instrucciones atentamente y sígalas paso a paso.

Preparación

Reúna los elementos necesarios antes de comenzar:

- un vial de PegIntron polvo para inyectable;
- una ampolla de agua para preparaciones inyectables, disolvente para preparar la inyección de PegIntron;
- una jeringa de 1 ml;
- una aguja larga (por ejemplo, de 0,8 × 40 mm [calibre 21, 1,5 pulgadas]) destinada a añadir el agua para preparaciones inyectables al vial de polvo de PegIntron;
- una aguja corta (por ejemplo, de 0,3 × 13 mm [calibre 30, 0,5 pulgadas]) para la inyección subcutánea;
- una toallita limpiadora.

Lávase las manos cuidadosamente.

Reconstitución de PegIntron, polvo para inyectable

Antes de la reconstitución, este medicamento puede presentarse como un sólido blanco, con forma de comprimido entero o en trocitos, o como un polvo blanco.

Cuando la cantidad total de disolvente se combina con la cantidad total de polvo de PegIntron, la solución estará a la concentración correcta para medir su dosis (esto es, la cantidad indicada en la etiqueta está contenida en 0,5 ml).

Durante la preparación de este medicamento para inyección se pierde un pequeño volumen cuando se mide e inyecta la dosis. Por lo tanto, cada vial contiene una cantidad extra de disolvente y de polvo de PegIntron para asegurar la administración de la dosis indicada en la etiqueta en 0,5 ml de PegIntron, solución inyectable.

- Retire la cápsula protectora del vial de PegIntron.
- Limpie el tapón de goma del vial con una toallita limpiadora. Puede conservar la toallita para limpiar la zona de la piel donde se inyectará la dosis.
- Retire la jeringa del envoltorio y **no toque la punta de la jeringa.**
- Coja la aguja larga y colóquela firmemente en la punta de la jeringa.
- Retire el protector de la aguja sin tocar la aguja y mantenga la jeringa con la aguja en su mano.
- Golpee la parte superior de la ampolla de disolvente suavemente con un dedo para asegurar que todo el líquido esté en el fondo de la ampolla.
- Rompa la parte superior de la ampolla de disolvente.
- Inserte la aguja en la ampolla de disolvente y extraiga todo el disolvente.
- Inserte la aguja a través del tapón de goma del vial de PegIntron. Coloque con cuidado la punta de la aguja contra la pared de vidrio del vial sin tocar con las manos la parte superior limpia del vial. Inyecte el disolvente **LENTAMENTE**, dirigiendo el chorro de líquido hacia la pared de vidrio del vial. No dirija el chorro directamente hacia el sólido o polvo blanco, ni inyecte el líquido rápidamente, ya que esto produce una mayor cantidad de burbujas. La solución puede aparecer turbia o con burbujas durante unos pocos minutos. Esto es de esperar y no es motivo de preocupación.
- Disuelva todo el contenido moviendo el vial de PegIntron con un suave movimiento rotatorio dejando la aguja y la jeringa acoplada a ella en el vial.
- **No lo agite**, pero vuelva suavemente el vial al revés hasta que se disuelva todo el polvo de la parte superior del vial.
- El contenido deberá estar ahora disuelto por completo.
- Mantenga el vial en posición vertical y deje que cualquier burbuja que haya en la solución suba a la parte superior de la solución. Una vez que todas las burbujas hayan subido hasta la parte

superior de la solución, verá una solución transparente con un pequeño anillo de burbujas diminutas alrededor de la parte superior. Utilice esta solución inmediatamente. Si no la puede utilizar inmediatamente, se puede refrigerar la solución hasta 24 horas.

Medición de la dosis de PegIntron a partir del polvo para inyectable reconstituido

Vuelva el vial y la jeringa boca abajo con una mano. Asegúrese de que la punta de la aguja se encuentra en la solución reconstituida de PegIntron. La otra mano debe quedar libre para mover el émbolo. Tire lentamente del émbolo para extraer a la jeringa un poco más de la dosis que le haya prescrito su médico.

Mantenga la jeringa con la aguja en el vial mirando hacia arriba. Retire la jeringa de la aguja larga dejando la aguja en el vial y sin tocar la punta de la jeringa. Coja la aguja corta y colóquela firmemente en la punta de la jeringa. Retire el protector de la aguja, de la aguja de la jeringa y examine si hay burbujas de aire en la jeringa. Si observa burbujas, tire del émbolo un poco hacia atrás; golpee la jeringa suavemente con un dedo, con la aguja mirando hacia arriba, hasta que desaparezcan las burbujas. Empuje el émbolo lentamente hasta volver a la dosis correcta. Vuelva a colocar el protector de la aguja y coloque la jeringa con la aguja en una superficie plana.

Asegúrese de que la solución se encuentra a una temperatura ambiente de hasta 25°C. Si la solución está fría, caliente la jeringa entre las palmas de las manos. Examine visualmente la solución reconstituida antes de la administración: no la utilice si observa una decoloración (cambio en el color original de la solución) o la presencia de partículas. Ahora ya está listo para inyectarse la dosis.

Inyección de la solución

Elija la zona de inyección. Las mejores zonas para la inyección son los tejidos con una capa de grasa entre la piel y el músculo. Estas son muslo, superficie externa de la parte superior del brazo (podría necesitar la ayuda de otra persona para utilizar esta zona) y abdomen (excepto el ombligo o la cintura). Si está usted sumamente delgado, utilice tan sólo el muslo o la superficie externa del brazo para la inyección.

Cambie cada vez la zona de inyección.

Limpie y desinfecte la piel donde vaya a ponerse la inyección. Espere a que se seque la zona. Retire el protector de la aguja. Con una mano, tome un pliegue de piel que ceda con facilidad. Con la otra mano sujete la jeringa como si fuera un lápiz. Inserte la aguja en el pellizco de piel con un ángulo de aproximadamente 45 grados. Con la aguja insertada, retire la mano usada para pellizcar la piel y utilícela para sujetar el cuerpo de la jeringa. Tire del émbolo con una mano muy ligeramente. Si entra sangre en la jeringa, significa que la aguja ha entrado en un vaso sanguíneo. No inyecte en este punto; retire la aguja y repita el procedimiento. Inyecte la solución empujando suavemente el émbolo hasta el fondo.

Extraiga la aguja de la piel. Presione la zona de inyección con un pequeño apósito o una gasa estéril, si fuera necesario, durante unos segundos. No masajee la zona de inyección. Si sangra, cúbralo con una tirita.

El vial, la ampolla y los materiales de inyección de un solo uso deben desecharse. Tire la jeringa y las agujas de manera segura en un recipiente cerrado.

Prospecto: información para el usuario

PegIntron 50 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada
PegIntron 80 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada
PegIntron 100 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada
PegIntron 120 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada
PegIntron 150 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada
peginterferón alfa-2b

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 o farmacéutico.
- 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 o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es PegIntron y para qué se utiliza

El principio activo de este medicamento es una proteína denominada peginterferón alfa-2b que pertenece al grupo de los interferones. Los interferones son elaborados por su propio sistema inmunológico para ayudarle a combatir las infecciones y las enfermedades graves. Este medicamento se le inyecta para que ayude a su sistema inmunológico. Este medicamento se utiliza para tratar la hepatitis C crónica, una infección vírica del hígado.

Adultos

El uso de la combinación de este medicamento, ribavirina y boceprevir está recomendado para algunos tipos de infección del virus de la hepatitis C crónica (también llamada infección por VHC) en adultos a partir de 18 años de edad. Puede utilizarse en adultos que no han sido tratados previamente para la infección por VHC (virus de la hepatitis C) o que hayan utilizado anteriormente medicamentos llamados interferones e interferón pegilados.

La combinación de este medicamento y ribavirina está recomendada para adultos a partir de 18 años de edad que no han sido tratados previamente con estos medicamentos. Se incluyen entre ellos los adultos infectados también por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) clínicamente estables. La combinación puede utilizarse también en adultos en los que ha fracasado el tratamiento con un interferón alfa o peginterferón alfa en combinación con ribavirina o un interferón alfa solo.

Si padece alguna enfermedad que haga peligroso el uso de ribavirina o si ha tenido algún problema al usarla, es probable que su médico le recete este medicamento solo.

Si usted tiene alguna otra pregunta sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Niños y adolescentes

Este medicamento se usa en combinación con ribavirina en niños a partir de 3 años de edad y adolescentes que no han recibido previamente tratamiento para la hepatitis C crónica.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar PegIntron

No use PegIntron

Antes de iniciar el tratamiento, **informe a su médico** si usted o el niño que está a su cargo:

- es **alérgico** a peginterferón alfa-2b o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- es **alérgico** a algún interferón.
- ha tenido **problemas cardíacos** graves.
- padece una **enfermedad cardíaca** que no ha sido bien controlada durante los últimos 6 meses.
- padece alguna enfermedad grave que le deje muy débil.
- tiene hepatitis autoinmune o cualquier otro problema con su **sistema inmunológico**.
- está tomando algún medicamento que suprima (debilite) su sistema inmunológico.
- padece una **enfermedad hepática** avanzada no controlada (distinta de la hepatitis C).
- tiene una **enfermedad tiroidea** mal controlada con medicamentos.
- tiene **epilepsia**, enfermedad que provoca convulsiones (crisis, o “ataques”).
- está siendo tratado con **telbivudina** (ver sección “Uso de PegIntron con otros medicamentos”).

No debe usar PegIntron si usted, o el niño que está a su cargo, presenta alguno de los trastornos descritos más arriba.

Además, los niños y adolescentes **no deben usar** este medicamento si han tenido **problemas nerviosos o mentales graves**, como **depresión grave** o **ideas de suicidio**.

Recuerde: Lea la sección “No usar” del prospecto de **ribavirina** y **boceprevir** antes de usarlos en combinación con este medicamento.

Advertencias y precauciones

Pida ayuda médica de urgencia en caso de reacción alérgica grave (como dificultad al respirar, respiración sibilante o ronchas en la piel).

Consulte a su médico antes de empezar a tomar este medicamento si usted o el niño que está a su cargo:

- ha padecido un **trastorno nervioso o mental grave** o tiene un **historial de abuso de sustancias** (por ej., alcohol o drogas).

No está permitido el uso de este medicamento en niños y adolescentes con diagnóstico o sospecha de enfermedades psiquiátricas graves (ver la sección anterior “No use PegIntron”).

- está siendo tratado por una **enfermedad mental** o ha sido tratado en el pasado para cualquier otro trastorno nervioso o mental, incluyendo **depresión** (como sensación de tristeza, desánimo) o **comportamiento suicida u homicida** (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”).
- ha tenido en cualquier momento un **ataque cardíaco o problema de corazón**.
- padece una **enfermedad renal**; su médico podrá recetarle una dosis más baja de la habitual y controlar su función renal mediante análisis de sangre de forma regular durante el tratamiento. Si este medicamento se usa en combinación con ribavirina, su médico o el médico del niño que está a su cargo debe controlarle más cuidadosamente, por si se produce una reducción del número de glóbulos rojos.
- tiene **cirrosis** u otros **problemas hepáticos** (distintos de la hepatitis C)
- presenta síntomas relacionados con un **resfriado** u otra infección respiratoria, como **fiebre, tos o dificultad para respirar**.
- es **diabético** o tiene la **tensión arterial alta**; es posible que su médico o el médico del niño que está a su cargo le practique un reconocimiento ocular;
- ha padecido alguna **enfermedad grave que le afecte a la respiración o a la sangre**.
- tiene trastornos de la piel, **psoriasis** o **sarcoidosis**, que puedan empeorar mientras está en tratamiento con este medicamento.
- tiene previsto quedarse **embarazada**; antes de usar este medicamento, coméntelo con su médico.

- ha recibido un **trasplante de órgano**, ya sea de riñón o de hígado, ya que el interferón puede aumentar el riesgo de rechazo. Asegúrese de comentarlo con su médico.
- está siendo tratado para el **VIH** (ver la sección “Uso de PegIntron con otros medicamentos”).
- tiene una infección, actual o previa, con el virus de la hepatitis B, ya que su médico puede querer controlarle más estrechamente.

Recuerde: Lea la sección “Advertencias y precauciones” del prospecto de **ribavirina** antes de usarla en combinación con este medicamento.

Se han comunicado **problemas dentales y bucales** en pacientes tratados con este medicamento en combinación con ribavirina. Puede presentar una **enfermedad de las encías** que podría provocar la pérdida de piezas dentales. Es posible que experimente **sequedad de boca o vómitos**, lo que podría dañarle los dientes. Por consiguiente, es importante que se cepille bien los dientes dos veces al día, que se enjuague la boca si vomita y que se realice revisiones dentales periódicas.

Durante el tratamiento, algunos pacientes pueden presentar **problemas oculares**, o pérdida de la visión en casos raros. Antes de iniciar el tratamiento, su médico debe practicarle un reconocimiento ocular. En caso de cualquier cambio en la visión, comuníquelo a su médico para que se le practique un reconocimiento ocular completo y rápido. Si padece alguna enfermedad que puede causarle en el futuro problemas oculares (por ejemplo, diabetes o tensión arterial alta), debe someterse a reconocimientos oculares periódicos durante el tratamiento. Si se agrava su dolencia ocular o se le presenta otra nueva, debe suspender el tratamiento.

Mientras esté recibiendo tratamiento con PegIntron, es posible que su médico le recomiende que beba más líquidos de lo habitual para prevenir una bajada de presión arterial.

Antes del tratamiento y durante el mismo, su médico le practicará análisis de sangre para garantizar que es seguro y eficaz.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes menores de 3 años de edad.

Otros medicamentos y PegIntron

Informe a su médico o farmacéutico si usted o el niño que está a su cargo:

- está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos o vitaminas/suplementos alimenticios, incluso los adquiridos sin receta.
- está infectado por el **virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)** y también por el **virus de la hepatitis C (VHC)** y está recibiendo medicamento(s) anti-VIH (inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (**INTI**) y/o tratamiento antirretroviral de gran actividad (**TARGA**)). Su médico le controlará los signos y síntomas de estas enfermedades.
 - o El uso de este medicamento en combinación con ribavirina y medicamento(s) anti-VIH puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, insuficiencia hepática y alteraciones de la sangre: reducción del número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y de las células de la coagulación sanguínea llamadas plaquetas. Los pacientes con enfermedad hepática avanzada que reciben TARGA pueden presentar mayor riesgo de que empeore la función hepática, por lo tanto añadir el tratamiento con este medicamento solo o en combinación con ribavirina puede aumentar su riesgo.
 - o Con **zidovudina** o **estavudina**, no se conoce si la ribavirina cambia la forma de actuar de estos medicamentos. Por lo tanto, se le harán regularmente análisis de sangre para asegurar que su infección por VIH no esté empeorando. Si empeora, su médico decidirá si cambia o no su tratamiento con ribavirina. Además, los pacientes que estén recibiendo este medicamento en combinación con ribavirina, y **zidovudina**, pueden presentar mayor riesgo de desarrollar anemia (bajo número de glóbulos rojos). Por lo tanto no se recomienda el uso de zidovudina y este medicamento en combinación con ribavirina.

Recuerde: Lea la sección “Otros medicamentos” del prospecto de **ribavirina** antes de usarla en combinación con este medicamento.

- está utilizando **telbivudina**. Si toma **telbivudina** con este medicamento o cualquier tipo de interferón inyectable, tiene un riesgo más alto de desarrollar neuropatía periférica (entumecimiento, hormigueo y/o sensación de ardor en los brazos y/o piernas). Estos acontecimientos también pueden ser más graves. Por lo tanto, no debe tomar este medicamento al mismo tiempo que toma telbivudina.

Embarazo y lactancia

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.

Embarazo

En estudios en animales preñados, los interferones han provocado a veces aborto. Se desconoce el efecto de este medicamento sobre el embarazo humano. Las jóvenes y las mujeres en edad fértil deben practicar un control eficaz de la natalidad durante el tratamiento con este medicamento.

La ribavirina puede ser muy perjudicial para el feto. Por consiguiente, tanto usted como su pareja deben tomar **precauciones especiales** durante la actividad sexual si existe alguna posibilidad de que se produzca embarazo:

- Si es una **chica** o una **mujer** en edad fértil que esté tomando ribavirina:
Debe dar un resultado negativo en una prueba de embarazo antes del tratamiento, cada mes durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes al fin del tratamiento. Usted debe practicar un control eficaz de la natalidad durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 4 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Debe comentarlo con su médico.

- Si es usted un **hombre** que está tomando ribavirina:
No tenga relaciones sexuales con una mujer embarazada sin utilizar **preservativo**. Si su pareja femenina no está embarazada pero está en edad fértil, se debe realizar cada mes durante el tratamiento una prueba de embarazo y durante los 7 meses siguientes al final del tratamiento. Usted o su pareja deben practicar un control eficaz de la natalidad durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 7 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Debe comentarlo con el médico.

Lactancia

Se desconoce si este medicamento está presente en la leche humana. Por lo tanto, no debe **dar el pecho** a un lactante si está usando este medicamento. Pida consejo a su médico.

Recuerde: Lea la sección "Embarazo y lactancia" del prospecto de **ribavirina** antes de usarla en combinación con este medicamento

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si se encuentra cansado, con somnolencia o confuso mientras recibe tratamiento con este medicamento.

PegIntron contiene sacarosa

Este medicamento contiene sacarosa. Si tiene intolerancia a algunos azúcares, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 0,7 ml, esto es, esencialmente "libre de sodio".

3. Cómo usar PegIntron

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

Información general sobre el uso de este medicamento

Su médico ha determinado la dosis correcta de este medicamento basándose en su peso o en el del niño que está a su cargo. Si fuera necesario, podría cambiarse la dosis durante el tratamiento.

Este medicamento debe administrarse por inyección subcutánea. Es decir, ha de inyectarse con una aguja corta en el tejido graso justo bajo la piel. Si se practica la inyección usted mismo, se le instruirá sobre el modo de prepararla y de realizarla. **Al final de este prospecto se incluyen instrucciones detalladas para la administración subcutánea (ver el ANEXO AL PROSPECTO “Cómo usar la pluma precargada de PegIntron”).**

Prepare la dosis e inyétesela inmediatamente. Examine cuidadosamente el líquido que haya preparado antes de usarlo. Debe ser transparente e incoloro. Deséchelo si ha cambiado su color respecto del que tenía originalmente o si presenta fragmentos de partículas. Una vez acabada la inyección, deseche la pluma precargada de PegIntron (CLEARCLICK) con el líquido que pudiera quedar en ella. Para su eliminación, ver las instrucciones de la sección 5, “Conservación de PegIntron”.

Este medicamento se inyecta una vez a la semana, siempre el mismo día. La inyección del medicamento todas las semanas a la misma hora de ese día le ayudará a no olvidarse de ella.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. No supere la dosis recomendada y use el medicamento durante el tiempo que se le haya recetado.

Si su médico le receta este medicamento con ribavirina o con ribavirina y boceprevir, lea los prospectos de ribavirina y boceprevir antes de iniciar el tratamiento de combinación.

Uso en adultos - PegIntron en tratamiento de combinación

Este medicamento, cuando se administra con las cápsulas de ribavirina, generalmente se administra a una dosis de 1,5 microgramos por kilogramo de peso una vez a la semana. Si tiene usted problemas de riñón, es posible que reciba una dosis más baja, dependiendo de su función renal.

Uso en adultos - PegIntron solo

Este medicamento, cuando se administra solo, se administra por lo general a una dosis de 0,5 ó 1,0 microgramos por kilogramo de peso oral una vez a la semana, durante 6 meses a 1 año. Si presenta enfermedad renal, su dosis puede ser más baja, dependiendo de su función renal. Su médico determinará la dosis correcta para usted.

Uso en niños a partir de 3 años de edad y adolescentes

PegIntron se administrará en combinación con ribavirina. La dosis de PegIntron se determina según un cálculo basado en el peso y la altura. Su médico determinará la dosis correcta para usted o para el niño que está a su cargo. La duración del tratamiento será de hasta 1 año, para usted o para el niño que está a su cargo, según el criterio del médico.

Todos los pacientes

Si se inyecta este medicamento usted mismo, por favor, asegúrese de que la dosis que le han recetado aparece claramente en el envase del medicamento que ha recibido.

Si usa más PegIntron del que debe

Comúnquese lo antes posible a su médico o profesional sanitario, o al médico o profesional sanitario del niño que está a su cargo.

Si olvidó usar PegIntron

Tómese/adminístrese la dosis de este medicamento tan pronto como lo recuerde pero solo dentro del primer o segundo día después de la dosis olvidada. Si queda muy poco para la próxima inyección, no se administre una dosis doble para compensar las dosis olvidadas, pero siga con el tratamiento del modo habitual.

Si tiene dudas, póngase en contacto con su médico o farmacéutico, o con el médico o farmacéutico del niño que está a su cargo.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica. Cuando se usa este medicamento solo, algunos de ellos será menos probable que se produzcan y ha habido algunos que no se han producido nunca.

Problemas psiquiátricos y sistema nervioso central:

Algunas personas sufren depresión cuando usan este medicamento solo o en tratamiento de combinación con ribavirina, y en algunos casos se han producido pensamientos amenazadores para la vida de otras personas, pensamientos suicidas o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas). Algunos pacientes han llegado a suicidarse. Solicite atención de urgencia si nota que se está deprimiendo, tiene pensamientos de suicidio o nota cambios en su comportamiento. Pida a un miembro de su familia o a un amigo íntimo que le ayude a estar alerta ante signos de depresión o cambios en su comportamiento.

Los niños y adolescentes son particularmente propensos a desarrollar depresión cuando son tratados con este medicamento y ribavirina. Contacte inmediatamente con el médico o busque tratamiento de urgencia si muestran cualquier síntoma de comportamiento inusual, se sienten deprimidos, o sienten deseos de autolesionarse o de dañar a los demás.

Crecimiento y desarrollo (niños y adolescentes):

Durante el año de tratamiento con este medicamento en combinación con ribavirina, algunos niños y adolescentes no crecieron ni ganaron tanto peso como el esperado. Algunos niños no alcanzaron la altura esperada durante 1-5,5 años después de acabar el tratamiento.

Avise a su médico de inmediato si advierte alguno de estos efectos adversos graves durante el tratamiento:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- problemas respiratorios (incluida la dificultad para respirar),
- sensación de depresión,
- alteraciones del sueño, el pensamiento o la concentración, mareos,
- fuerte dolor de estómago o retortijones, fiebre o escalofríos que aparecen después de unas semanas de tratamiento,
- dolor o inflamación muscular (a veces, intensos),

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- dolor torácico, alteraciones en el latido cardíaco,
- confusión,
- dificultad para permanecer despierto, sensación de entumecimiento u hormigueo,
- dolor en la zona lumbar o en el costado, dificultad o incapacidad para orinar,
- problemas en los ojos, de la visión o de la audición,
- enrojecimiento intenso o doloroso de la piel o las mucosas,
- hemorragia intensa de la nariz, las encías u otras partes del organismo.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- deseo de causarse daño a sí mismo,
- alucinaciones,

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- convulsión (“ataque”),
- sangre o coágulos en las heces (o heces negras, alquitranadas),

Efectos adversos de frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- deseo de causar daño a los demás,

Otros efectos adversos que se han comunicado **en adultos** incluyen:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- sensación de depresión, irritabilidad, dificultad para dormir o permanecer dormido, sensación de angustia o nerviosismo, dificultad para concentrarse, oscilaciones del estado de ánimo,
- dolor de cabeza, mareos, sensación de cansancio, escalofríos violentos, fiebre, síntomas de tipo gripal, infección vírica, debilidad,
- dificultad para respirar, faringitis (inflamación de la garganta), tos,
- dolor de estómago, vómitos, náuseas, diarrea, pérdida de apetito, pérdida de peso, sequedad de boca,
- caída del cabello, picor, piel seca, erupción de la piel, irritación o enrojecimiento de la piel (y raramente, daño) en la zona de inyección,
- reducción del número de glóbulos rojos (que puede causar fatiga, dificultad para respirar, mareos), reducción del número de ciertos glóbulos blancos (que aumenta la sensibilidad a diferentes infecciones),
- dolor en articulaciones y músculos, dolor muscular y óseo.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- reducción del número de las células sanguíneas para la coagulación llamadas plaquetas, que puede provocar fácilmente hematomas y sangrado espontáneo, exceso de ácido úrico en la sangre (como en la gota), bajo nivel de calcio en sangre,
- disminución de la actividad de la glándula tiroidea (que le puede hacer sentirse cansado, deprimido, aumentar su sensibilidad al frío y otros síntomas), aumento de la actividad de la glándula tiroidea (que puede causar nerviosismo, intolerancia al calor y sudoración excesiva, pérdida de peso, palpitaciones, temblores), inflamación de glándulas (inflamación de ganglios linfáticos), sed,
- comportamiento alterado o agresivo (a veces dirigido contra otras personas), agitación, nerviosismo, sensación de sueño, trastornos del sueño, sueños raros, falta de interés por las actividades, falta de interés por el sexo, problemas de erección, aumento del apetito, confusión, temblor en las manos, mala coordinación, vértigo (sensación de rotación), entumecimiento, dolor u hormigueo, aumento o disminución de la sensibilidad del tacto, músculos tensos, dolor en las extremidades, artritis, migraña, aumento de la sudoración,
- dolor o infección ocular, visión borrosa, ojos secos o llorosos, cambios en la audición o pérdida de la audición, zumbido de oídos,
- sinusitis, infecciones respiratorias, obstrucción o goteo nasal, dificultades al hablar, hemorragia nasal, herpes labial (herpes simple), infecciones por hongos o bacterias, infección o dolor de oído,
- indigestión (malestar de estómago), ardor de estómago, enrojecimiento o llagas en la boca, sensación de quemazón en la lengua, encías enrojecidas o sangrantes, estreñimiento, gases intestinales (flato), hinchazón, hemorroides, llagas en la lengua, alteraciones del gusto, problemas dentales, pérdida excesiva de líquidos corporales, inflamación del hígado, psoriasis, sensibilidad a la luz solar, erupción cutánea con lesiones puntuales, enrojecimiento o trastornos de la piel, cara hinchada, manos o pies hinchados, eczema (piel inflamada, roja, con picor y seca, con posibles lesiones que supuran), acné, urticaria, textura anormal del cabello, alteraciones de las uñas, dolor en la zona de inyección,
- período menstrual difícil, irregular o ausente, período menstrual anormalmente intenso y prolongado, problemas que afectan a los ovarios o la vagina, dolor de las mamas, problemas sexuales, irritación de la próstata, aumento de las ganas de orinar,
- dolor torácico, dolor en el costado derecho alrededor de las costillas, malestar, tensión arterial alta o baja, sensación de desmayo, sofocos, palpitaciones, latido cardíaco rápido.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- suicidio, intento de suicidio, pensamientos amenazadores para la propia vida, crisis de angustia,

- delirios, alucinaciones,
- reacción de hipersensibilidad a la medicación, ataque cardíaco, inflamación del páncreas, dolor de huesos, diabetes mellitus,
- exudados algodonosos (manchas blancas en la retina).

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- cetoacidosis diabética (urgencia médica debida a la acumulación de cuerpos cetónicos en la sangre cuando se altera el control de la diabetes),
- convulsiones y trastornos bipolares (alteraciones del estado de ánimo caracterizadas por episodios alternantes de tristeza y excitación),
- problemas oculares, como cambios en la visión, daños en la retina, obstrucción de la arteria retiniana, inflamación del nervio óptico, hinchazón del ojo,
- insuficiencia cardíaca congestiva, alteración del ritmo cardíaco, pericarditis (inflamación del revestimiento del corazón), inflamación y degeneración del tejido muscular y de los nervios periféricos, problemas de riñón,
- sarcoidosis (enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor e hinchazón en las articulaciones, lesiones cutáneas e inflamación de glándulas).

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- anemia aplásica, ictus (trastorno cerebrovascular), necrólisis epidérmica tóxica/síndrome de Stevens Johnson/eritema multiforme (gama de erupciones cutáneas de distinto grado de gravedad, incluida la muerte, que pueden ir asociadas a ampollas en la boca, nariz, ojos y otras mucosas y escarificación de la zona afectada de la piel).
- se ha comunicado muy raramente pérdida de conciencia con interferones alfa, sobre todo en pacientes de edad avanzada tratados con dosis elevadas.

Efectos adversos de frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- aplasia de la serie roja (enfermedad en la que el organismo interrumpe o reduce la producción de glóbulos rojos). Produce anemia grave, con síntomas como cansancio inhabitual y falta de energía.
- parálisis facial (debilidad y depresión de un lado de la cara), reacciones alérgicas graves, como angioedema (enfermedad de la piel de tipo alérgico caracterizada por zonas de hinchazón delimitada que afectan a la piel y sus capas subcutáneas, las mucosas y a veces los órganos internos), manía (entusiasmo excesivo o poco razonable), derrame pericárdico (acumulación de líquido que se localiza entre el pericardio (el revestimiento del corazón) y el propio corazón), síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta a los ojos, piel y membranas de los oídos, cerebro y médula espinal), cambio de color de la lengua.
- pensamientos amenazadores para la vida de otras personas.
- fibrosis pulmonar (cicatrización de los pulmones).
- 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 PegIntron.
- reactivación de hepatitis B en pacientes coinfectados con VHC/VHB (recurrencia de la hepatitis B).

Si es usted un **paciente infectado por el VHC y el VIH y está recibiendo TARGA**, la adición de este medicamento y ribavirina puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, insuficiencia hepática y desarrollo de alteraciones sanguíneas (reducción del número de glóbulos rojos que transportan oxígeno, de ciertos glóbulos blancos que combaten las infecciones y de células sanguíneas para la coagulación llamadas plaquetas).

Se han producido además los siguientes efectos adversos (no mencionados previamente) con la combinación de este medicamento y ribavirina cápsulas (adultos) en pacientes infectados por el VHC y el VIH y tratados con TARGA:

- candidiasis oral (aftas bucales),
- metabolismo deficiente de las grasas,
- disminución de los linfocitos CD4,
- disminución del apetito,
- dolor de espalda,
- hepatitis
- dolor en las extremidades,
- y diversas anomalías en los valores sanguíneos en los análisis de laboratorio.

Efectos adversos en niños y adolescentes

Se han producido los siguientes efectos adversos **en niños y adolescentes**:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- pérdida de apetito, mareos, dolor de cabeza, vómitos, náuseas, dolor de estómago,
- caída del cabello, piel seca, dolor en articulaciones y músculos, enrojecimiento en la zona de inyección,
- irritabilidad, sensación de cansancio, malestar, dolor, escalofríos, síntomas de tipo gripal, debilidad, disminución de la tasa de crecimiento (altura y peso para la edad),
- reducción del número de glóbulos rojos que puede producir fatiga, dificultad para respirar, mareos.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- infección por hongos, resfriado común, herpes labial, faringitis (inflamación de la garganta), sinusitis, infección en los oídos, tos, dolor de garganta, sensación de frío, dolor ocular,
- reducción del número de células sanguíneas para la coagulación llamadas plaquetas, que puede provocar fácilmente hematomas y sangrado espontáneo, inflamación de glándulas (inflamación de ganglios linfáticos), anomalías en las pruebas de función tiroidea, reducción de la actividad de la glándula tiroidea que puede hacer sentirse cansado, deprimido, aumentar la sensibilidad al frío y otros síntomas,
- deseo o intento de hacerse daño a sí mismo, comportamiento agresivo, agitación, ira, alteraciones del estado de ánimo, nerviosismo o inquietud, depresión, sensación de angustia, dificultades para dormir o para permanecer dormido, inestabilidad emocional, sueño de mala calidad, sensación de sueño, alteración de la atención,
- alteraciones del gusto, diarrea, malestar de estómago, dolor de boca,
- desmayo, palpitaciones (latidos cardíacos violentos), latido cardíaco rápido, sofocos, hemorragia nasal,
- llagas en la boca, labios agrietados y grietas en las comisuras de la boca, erupción cutánea, picor, eczema (piel inflamada, roja, con picor y seca, con posibles lesiones que supuran), acné,
- dolor de espalda, dolor de músculos y huesos, dolor en las extremidades, sequedad, dolor, erupción de la piel, irritación o picor en la zona de inyección.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- dolor o dificultad al orinar, ganas frecuentes de orinar, exceso de proteínas en la orina, menstruación dolorosa,
- picores en la zona anal (lombrices o ascárides), inflamación de la mucosa que recubre el estómago y el intestino, encías inflamadas, inflamación del hígado,
- comportamiento anormal, trastornos emocionales, miedos, pesadillas, temblores, disminución de la sensibilidad al tacto, sensación de entumecimiento u hormigueo, dolor que irradia a lo largo de uno o más nervios, somnolencia,
- sangrado de la mucosa que tapiza la superficie interior de los párpados, picor ocular, dolor ocular, visión borrosa, intolerancia a la luz,
- hipotensión arterial, palidez, malestar nasal, goteo nasal, respiración sibilante, dificultad para respirar, dolor o malestar torácico,

- enrojecimiento, hinchazón, dolor en la piel, herpes zoster, piel sensible a la luz solar, erupción de la piel con ampollas, decoloración de la piel, descamación de la piel, reducción del tejido muscular, contracciones musculares, dolor en la cara, hematomas.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, 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.

Recordatorio a pacientes adultos tratados con tratamiento de combinación con este medicamento, boceprevir y ribavirina: Lea la sección "Posibles efectos adversos" de estos prospectos.

5. Conservación de PegIntron

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 después de CAD.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Use la solución reconstituida (la que ha preparado mezclando el polvo y el líquido en la pluma precargada) inmediatamente o dentro de las 24 horas siguientes si se conserva en nevera (entre 2°C y 8°C).

No utilice este medicamento si observa cambios de color del polvo, que debe ser blanco. La solución reconstituida debe ser transparente e incolora. No utilizar si ha cambiado de color o si observa fragmentos de partículas. Tras la administración de la dosis, desechar la pluma precargada de PegIntron (CLEARCLICK) y la solución no utilizada contenida en él.

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 PegIntron

- El principio activo es peginterferón alfa-2b.

PegIntron 50 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 50 microgramos de peginterferón alfa-2b medidos en base a la proteína.

Cada pluma precargada aporta 50 microgramos/0,5 ml de solución cuando es reconstituido como se recomienda.

PegIntron 80 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 80 microgramos de peginterferón alfa-2b medidos en base a la proteína.

Cada pluma precargada aporta 80 microgramos/0,5 ml de solución cuando es reconstituido como se recomienda.

PegIntron 100 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 100 microgramos de peginterferón alfa-2b medidos en base a la proteína.

Cada pluma precargada aporta 100 microgramos/0,5 ml de solución cuando es reconstituido como se recomienda.

PegIntron 120 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 120 microgramos de peginterferón alfa-2b medidos en base a la proteína.

Cada pluma precargada aporta 120 microgramos/0,5 ml de solución cuando es reconstituido como se recomienda.

PegIntron 150 microgramos polvo y disolvente para solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 150 microgramos de peginterferón alfa-2b medidos en base a la proteína.

Cada pluma precargada aporta 150 microgramos/0,5 ml de solución cuando es reconstituido como se recomienda.

- Los demás componentes son:

Polvo: hidrógeno fosfato de disodio, anhidro; dihidrógeno fosfato de sodio hidrato; sacarosa y polisorbato 80

Disolvente: agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Este medicamento es un polvo y un disolvente (líquido) para solución inyectable en pluma precargada (CLEARCLICK).

El polvo blanco y el disolvente transparente e incoloro están ambos contenidos en un cartucho de vidrio de dos cámaras insertado en una pluma precargada de un solo uso.

PegIntron está disponible en diferentes presentaciones:

- 1 pluma precargada que contiene polvo y disolvente para solución inyectable, 1 aguja ("aguja de presión"), 2 toallitas limpiadoras;
- 4 plumas precargadas que contienen polvo y disolvente para solución inyectable, 4 agujas ("aguja de presión"), 8 toallitas limpiadoras;
- 12 plumas precargadas que contienen polvo y disolvente para solución inyectable, 12 agujas ("aguja de presión"), 24 toallitas limpiadoras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Merck Sharp & Dohme B.V.

Weylandweg 39

2031 BN Haarlem

Países Bajos

Fabricante

SP Labo N.V.

Industriepark, 30

B-2220 Heist-op-den-Berg

Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tel: +33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 25 17558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clie@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0)1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

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>

Medicamento con autorización anulada

ANEXO AL PROSPECTO

Cómo usar la pluma precargada de PegIntron

Las instrucciones siguientes explican cómo usar la pluma precargada para inyectársela usted mismo. Lea las instrucciones detenidamente y sígalas paso a paso. El personal sanitario le enseñará cómo administrarse las inyecciones. No trate de administrarse ninguna inyección hasta que esté seguro de comprender cómo se usa la pluma precargada. Cada pluma precargada es de un solo uso.

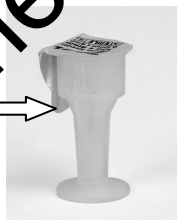
Preparación

- Busque una superficie de trabajo bien iluminada, limpia y plana, como una mesa.
- Saque la pluma precargada de la nevera. Mire la fecha impresa en el envase después de CAD para asegurarse de que no ha pasado la fecha de caducidad. En caso de que haya pasado no utilice la pluma.
- Saque la pluma precargada del envase.
- Deposite la pluma precargada en una superficie limpia, plana y espere hasta que alcance la temperatura ambiente (pero no más de 25°C). Esto puede tardar hasta unos 20 minutos.
- Lávese bien las manos con agua caliente y jabón. Mantenga la zona de trabajo, sus manos y la zona de inyección limpias para disminuir el riesgo de infección.

Necesitará los siguientes componentes incluidos en el envase:

- una pluma precargada (CLEARCLICK)
- una aguja ("aguja de presión")
- 2 toallitas con alcohol

Aguja de presión



1. Mezcla

- Mantenga la pluma precargada en posición vertical con el dosificador en la parte inferior.
- Gire el dosificador hasta el número 1 (ver Figura 1). Puede que escuche un “chasquido”.



Figura 1

- NO AGITE PARA MEZCLAR. Voltee suavemente la pluma precargada dos veces para mezclar (Figura 2).



Figura 2

- Mire a través de la ventana. La disolución debe ser transparente e incolora antes de su utilización. Podrían aparecer burbujas, pero esto es normal. No la utilice si no es incolora o contiene partículas.

2. Ponga la aguja

- Gire el dosificador hasta el número 2 (ver Figura 3). Puede que escuche un “chasquido”.



Figura 3

- Limpie la parte superior de la pluma precargada donde se va a fijar la aguja con una toallita con alcohol (ver Figura 4).



Figura 4

- Retire el papel amarillo del protector de la aguja antes de fijar la aguja ("aguja de presión") a la pluma precargada (ver Figura 5).



Figura 5

- Mantenga la pluma precargada en posición vertical y empuje la aguja con firmeza hasta el fondo (ver Figura 6). Puede escuchar un sonido suave cuando empuje la aguja.

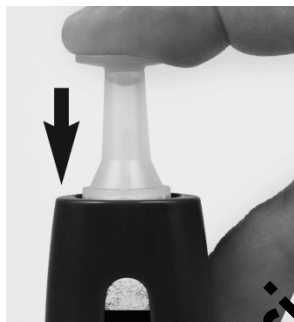


Figura 6

- Retire el protector de la aguja. Puede que vea algo de líquido gotear de la aguja (ver Figura 7). Esto es normal.



Figura 7

3. Seleccione la dosis

- Gire el dosificador hasta **su dosis prescrita** (ver Figura 8). Podría oír como unos chasquidos mientras gira el dosificador.

Nota: el protector de la aguja se AJUSTARÁ automáticamente mientras gira el dosificador (ver Figura 9). Usted puede girar el dosificador hacia arriba o hacia abajo hasta cualquier dosis antes de la inyección.



Figura 8

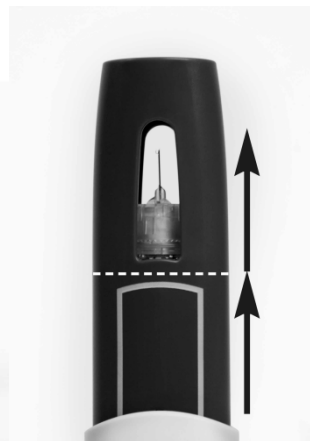


Figura 9

Está listo para la inyección

- Elija el sitio de inyección en la zona del estómago (abdomen) o en el muslo. Evite la zona del ombligo y la cintura. Si está muy delgado, debe inyectarse únicamente en el muslo. Cada vez que se inyecte PegIntron debe hacerlo en una zona diferente. No se inyecte PegIntron en una zona en la que la piel esté irritada, roja, con hematomas, infectada o con cicatrices, estrías o bultos.
- Limpie la zona donde aplicará la inyección con una toallita con alcohol nueva. Deje secar la piel al aire.
- Cójase un pliegue de piel suelta en la zona que se ha limpiado para la inyección.
- Presione la pluma precargada contra la piel tal y como se muestra en la Figura 10. El protector se deslizará automáticamente hacia atrás para permitir que la aguja inyecte el medicamento.
- **Mantenga la pluma precargada contra la piel durante 15 segundos.** Nota: la pluma precargada emitirá unos chasquidos durante o hasta 10 segundos - dependiendo de su dosis. Los otros 5 segundos garantizan la descarga de la dosis completa.
Nota: una vez que la pluma precargada se retire de la piel, el protector de la aguja quedará bloqueado en su lugar.

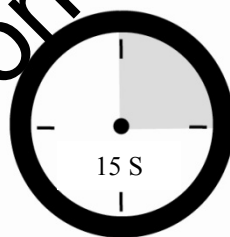


Figura 10: Inyección en el muslo

Eliminación de los materiales de la inyección

La pluma precargada, la aguja y todos los materiales de la inyección están destinados a un solo uso y se deben desechar después de la inyección. Tire la pluma precargada de manera segura a un contenedor cerrado. Consulte al personal sanitario o al farmacéutico acerca de cuál es el contenedor adecuado.

Medicamento con autorización anulada