CLAVES DEL información de prescripción
Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar COPEGUS con seguridad y eficacia. Ver ficha técnica completa de COPEGUS.

COPEGUS® (ribavirina) Tabletas
aprobación inicial de Estados
Unidos: 2002

ADVERTENCIA: RIESGO DE TRASTORNOS GRAVES Y EFECTOS asociado con ribavirina

Ver ficha técnica completa de advertencia en el envase completo.

- **monoterapia con ribavirina, incluyendo COPEGUS, no es eficaz para el tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C crónica (la caja de alerta).**
- **La anemia hemolítica asociada con la terapia de ribavirina puede provocar el empeoramiento de la enfermedad cardíaca y conducir a infartos de miocardio fatales y no fatales. Los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca significativa o inestables no deben ser tratados con COPEGUS (2.3, 5.2, 6.1).**
- **efectos teratogénicos y embriogénicos significativos se han demostrado en todas las especies animales expuestas a la ribavirina. Por lo tanto, COPEGUS está contraindicado en mujeres que están embarazadas y en las parejas masculinas de mujeres que están embarazadas. Deberá tenerse una especial precaución para evitar el embarazo durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento tanto en pacientes femeninos y en parejas de pacientes masculinos sometidos a terapia con COPEGUS**

---------- CAMBIOS mayor reciente ---------- -------

en caja Warning10 / 2010
Indicaciones y uso (1) 08/2011
Dosificación y administración
Suspensión de las dosis (2.5) 10/2010
Insuficiencia renal (2.4) 08/2011
Dosificación y administración (2) 08/2011
Chronic Hepatitis C monoinfección (2.1) 08/2011
Modificaciones de la dosis (2.3) 08/2011
Contraindicaciones (4) 12/2010
Advertencias y precauciones

Advertencias y precauciones (5)	10/2010
Anemia (5,2)	10/2010
Trastornos pulmonares (5.5)	10/2010
Insuficiencia hepática (5,3)	12/2010
Impacto en el crecimiento en pacientes pediátricos (5,8)	08/2011
Pruebas de laboratorio (5.9)	08/2011

Indicaciones y ---------- USO ----------

COPEGUS es un análogo de nucleósido indicado para el tratamiento de la hepatitis crónica C (CHC) la infección del virus en combinación con PEGASYS en pacientes de 5 años de edad y mayores con enfermedad hepática compensada no tratados previamente con interferón alfa, y en pacientes con HCC adultos coinfectados por el VIH (1)

DOSIS Y ---------- ADMINISTRACIÓN ----------

- CHC: COPEGUS se administra de acuerdo con el peso corporal y el genotipo (2,1)
- CHC con coinfección por el VIH: 800 mg por vía oral por día para un total de 48 semanas, independientemente del genotipo (2,2)
- se recomienda reducir la dosis o la interrupción en pacientes que experimentan ciertas reacciones adversas o insuficiencia renal (2.3, 2.4)

---------- formas de dosificación y FORTALEZAS ----------

- tabletas COPEGUS 200 mg (3)

---------- Contraindicaciones ----------

- las mujeres y los hombres cuyas parejas están embarazadas embarazadas (4, 5.1, 8.1)
- Hemoglobinopatías (4)
- La coadministración con didanosina (4, 7.1)

COPEGUS en combinación con PEGASYS está contraindicado en pacientes con:

- hepatitis autoinmune (4)
- descompensación hepática en pacientes cirróticos (4, 5.3)

---------- Y ADVERTENCIAS PRECAUCIONES ----------

- Los defectos de nacimiento y muerte fetal con ribavirina: No utilizar durante el embarazo y durante los 6 meses después del tratamiento. Los pacientes deben tener una prueba de embarazo negativa antes de la terapia, utilizar al menos 2 formas de anticoncepción y someterse a pruebas de embarazo mensuales (4, 5.1, 8.1)

PEGASYS / COPEGUS: Los pacientes que presentan las siguientes condiciones deben ser estrechamente monitorizados y pueden requerir reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento:

- La anemia hemolítica se puede producir con una caída inicial importante en la hemoglobina. Esto puede resultar en empeoramiento de la enfermedad cardiaca conduce a infartos de miocardio fatales o no fatales (5.2, 6.1)
- El riesgo de insuficiencia hepática y la muerte: Monitor de la función hepática durante el tratamiento y suspender el tratamiento de descompensación hepática (5,3)
- reacciones de hipersensibilidad graves incluyendo urticaria, angioedema, broncoconstricción, y anafilaxis, y reacciones de la piel graves tales como el síndrome de Stevens-Johnson (5,4)
- trastornos pulmonares, incluyendo deterioro de la función pulmonar y neumonitis, incluyendo casos fatales de neumonía (5,5)
- La depresión severa y la ideación suicida, trastornos autoinmunes e infecciosas, supresión de la función de la médula ósea, pancreatitis y diabetes (5)
- supresión de la médula ósea con la coadministración azatioprina (5,6)
- El deterioro del crecimiento con la terapia de combinación en pacientes pediátricos (5,8)

---------- ADVERSO REACCIONES----------

Las reacciones adversas más comunes (frecuencia mayor que 40%) en adultos que reciben terapia de combinación son fatiga / astenia, pirexia, mialgia y dolor de cabeza. (6,1)

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes pediátricos fueron similares a los observados en adultos. (6,1)

Para reportar sospechas de reacciones adversas en contacto con Genentech al 1-888-835-2555 o la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

---------- DROGAS INTERACCIONES ----------

- Los análogos de nucleósidos: Vigilar de cerca de toxicidades. Suspender inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o reducir la dosis o interferón interrumpir, ribavirina o ambos con toxicidades empeoramiento (7,1)
- Azatioprina: El uso concomitante de azatioprina con ribavirina se ha informado de inducir pancitopenia grave y puede aumentar el riesgo de mielotoxicidad relacionado con azatioprina (7,3)

---------- USO EN ESPECÍFICO POBLACIONES ----------

- **Registro de embarazos Ribavirina (8,1)**
- Pediatría: La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 5 años de edad no han sido establecidas (8,4)
- Insuficiencia renal: dosis debe reducirse en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a igual a 50 ml / min (8,7)
- Trasplante de órganos: La seguridad y eficacia no han sido estudiados (8,10)

Ver 17 para obtener INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE y la FDA
Guía del Medicamento aprobado.

Revisado: 08/2011

Información completa: CONTENIDO * ADVERTENCIA: RIESGO DE TRASTORNOS GRAVES y ribavirina efectos asociados

1 INDICACIONES Y USO
2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN
- 2.1 Chronic Hepatitis C monoinfección
- 2.2 Hepatitis C crónica con coinfección VIH
- 2.3 Modificaciones de la dosis
- 2.4 Insuficiencia renal
- 2.5 Suspensión de las dosis

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
4 Contraindicaciones
5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
- 5.1 El embarazo
- 5.2 Anemia
- 5.3 Falla hepática
- 5.4 hipersensibilidad
- 5.5 Trastornos pulmonares
- 5.6 Supresión de la médula ósea
- 5.7 pancreatitis
- 5.8 Impacto en el crecimiento en pacientes pediátricos
- 5.9 Pruebas de laboratorio

6 REACCIONES ADVERSAS
- 6.1 Estudios clínicos Experiencia
- 6.2 Experiencia post-comercialización

7 INTERACCIONES CON LA DROGAS
- 7.1 Inversa nucleósidos inhibidores de la transcriptasa (NRTIs)
- 7.2 Fármacos metabolizados por citocromo P450
- 7.3 azatioprina

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
- 8.1 El embarazo
- 8.3 Madres lactantes
- 8.4 uso pediátrico
- 8.5 uso geriátrico
- 8.6 Raza
- 8.7 Insuficiencia renal
- 8.8 Deterioro hepático
- 8.9 Género
- 8.10 Receptores de trasplantes de órganos

10 SOBREDOSIS
11 DESCRIPCIÓN
12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.3 farmacocinética
- 12.4 Microbiología

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
- 13.2 Toxicología Animal

14 ESTUDIOS CLÍNICOS
- 14.1 Pacientes con hepatitis C crónica
- 14.2 Otros factores predictivos de respuesta al tratamiento
- 14.3 Chronic Hepatitis C / coinfectados pacientes con VIH

16 PRESENTACIÓN / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

* Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran

Información de prescripción completa

ADVERTENCIA: RIESGO DE TRASTORNOS grave y efectos de la ribavirina-ASOCIADO

COPEGUS (ribavirina) en monoterapia no es eficaz para el tratamiento de la infección crónica por virus de la hepatitis C y no debe ser utilizado solo para esta indicación.

La toxicidad clínica primaria de la ribavirina es la anemia hemolítica. La anemia asociada con la terapia de ribavirina puede provocar el empeoramiento de la enfermedad cardíaca y conducir a infartos de miocardio fatales y no fatales. Los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca significativa o inestables no deben ser tratados con COPEGUS [véase Advertencias y precauciones (5.2), Reacciones Adversas (6.1), y Dosis y Administración (2.3)].

efectos teratogénicos y / o embriogénicos significativos se han demostrado en todas las especies animales expuestas a la ribavirina. Además, la ribavirina tiene una dosis múltiple vida media de 12 días, y puede persistir en compartimentos no plasmáticos durante el tiempo de 6 meses. Por lo tanto, la ribavirina, incluyendo COPEGUS, está contraindicado en mujeres que están embarazadas y en las parejas masculinas de mujeres que están embarazadas. Deberá tenerse una especial precaución para evitar el embarazo durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la finalización de la terapia en pacientes femeninas y en parejas de pacientes masculinos sometidos a terapia con ribavirina. Al menos dos formas confiables de anticonceptivos eficaces deben ser utilizados durante el tratamiento y durante el periodo de

1 INDICACIONES Y USO

COPEGUS en combinación con PEGASYS (peginterferón alfa-2a) está indicado para el tratamiento de los pacientes de 5 años de edad y mayores con infección crónica por virus de la hepatitis C (CHC) que han enfermedad hepática compensada y que no han sido tratados previamente con interferón alfa.

Los siguientes puntos deben ser considerados cuando se inicia la terapia de combinación COPEGUS con PEGASYS:

- Esta indicación se basa en los ensayos clínicos de la terapia de combinación en pacientes con CHC y enfermedad hepática compensada, algunos de los cuales tenían evidencia histológica de cirrosis (Child-Pugh clase A), y en pacientes adultos con enfermedad clínicamente estable VIH y el recuento de CD4 mayor que 100 células / mm3.
- Esta indicación se basa en el logro de niveles indetectables de ARN-ARN después del tratamiento de 24 o 48 semanas, basada en el genotipo del VHC, y el mantenimiento de una respuesta virológica sostenida (RVS) 24 semanas después de la última dosis.
- Los datos de seguridad y eficacia no están disponibles para el tratamiento de más de 48 semanas.
- La seguridad y eficacia de COPEGUS y terapia PEGASYS no se han establecido en el hígado u otros receptores de trasplante de órganos, los pacientes con enfermedad hepática descompensada, o anteriores no respondedores a la terapia con interferón.
- No se han establecido la seguridad y eficacia de la terapia COPEGUS para el tratamiento de las infecciones por adenovirus, RSV, parainfluenza o gripe. COPEGUS no deben ser utilizados para estas indicaciones. Ribavirina para la inhalación tiene un inserto de paquete separado, que debe ser consultado si se está considerando ribavirina inhalación.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

COPEGUS se deben tomar con la comida. COPEGUS deben administrarse en combinación con PEGASYS; es importante tener en cuenta que COPEGUS nunca debe ser administrado como monoterapia. Ver PEGASYS prospecto para todas las instrucciones relacionadas con PEGASYS dosificación y administración.

2.1 Chronic Hepatitis C monoinfección

Los pacientes adultos

La dosis recomendada de comprimidos Copegus se proporciona en la Tabla 1. La duración recomendada de tratamiento para los pacientes no tratados previamente con ribavirina e interferón es de 24 a 48 semanas.

La dosis diaria de COPEGUS es de 800 mg a 1200 mg administrados por vía oral en dos dosis divididas. La dosis debe ser individualizada al paciente en función de las características basales de la enfermedad (por ejemplo, el genotipo), respuesta a la terapia, y tolerabilidad del régimen (véase la Tabla 1).

Mesa 1PEGASYS y COPEGUS Dosificación recomendaciones

Hepatitis C (VHC) Genotipo	**PEGASYS Dosis * (una vez por semana)**	**dosis COPEGUS (diario)**	**Duración**
Los genotipos 1, 4	180 mcg	<75 kg = 1,000 mg ≥75 κγ = 1,200 μγ	48 semanas 48 semanas
Los genotipos 2, 3	180 mcg	800 mg	24 semanas

Genotipos 2 y 3 no mostraron respuesta aumentó con el tratamiento más allá de 24 semanas (véase la Tabla 10). Los datos sobre los genotipos 5 y 6 son insuficientes para recomendaciones de dosificación.

* Ver PEGASYS Package Insert para más detalles sobre PEGASYS dosificación y administración, incluyendo la modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Los pacientes pediátricos

PEGASYS se administra como 180 mcg / 1,73m2 x BSA vez a la semana por vía subcutánea, a una dosis máxima de 180 mcg, y se debe dar en combinación con ribavirina. La duración del tratamiento recomendado para pacientes con genotipo 2 o 3 es de 24 semanas y para otros genotipos es de 48 semanas.

COPEGUS deben administrarse en combinación con PEGASYS. COPEGUS está disponible sólo como un comprimido de 200 mg y por lo tanto el médico debe determinar si esta tableta de tamaño puede ser tragada por el paciente pediátrico. Las dosis recomendadas para COPEGUS se proporcionan en la Tabla 2. Los pacientes que inician el tratamiento antes de los 18 años debe mantener la dosificación pediátrica a través de la finalización de la terapia.

Mesa Recomendaciones 2COPEGUS de dosificación para pacientes pediátricos

Peso corporal en kilogramos (kg)	**COPEGUS dosis diaria***	**COPEGUS número de comprimidos**
23 - 33	400 mg / día	1 x 200 mg de la tableta AM 1 x 200 mg de la tableta PM
34 - 46	600 mg / día	1 x 200 mg de la tableta AM 2 x 200 mg comprimidos PM
47-59	800 mg / día	2 x 200 mg comprimidos AM 2 x tabletas de 200 mg PM
60-74	1000 mg / día	2 x comprimidos de 200 mg de AM 3 x 200 mg comprimidos PM
≥75	1200 mg / día	3 x 200 mg comprimidos AM 3 x 200 mg comprimidos PM

* Aproximadamente 15 mg / kg / día

2.2 Hepatitis C crónica con coinfección VIH

Los pacientes adultos

La dosis recomendada para el tratamiento de hepatitis C crónica en pacientes coinfectados por el VIH es PEGASYS 180 subcutánea mcg una vez por semana y COPEGUS 800 mg por vía oral diariamente durante una duración total de 48 semanas, independientemente del genotipo del VHC.

2.3 Modificaciones de la dosis

Pacientes adultos y pediátricos

Si las reacciones adversas graves o anormalidades de laboratorio durante combinación COPEGUS / terapia PEGASYS, la dosis debe ser modificado o descontinuado, en su caso, hasta que las reacciones adversas desaparezcan o disminución de la gravedad. Si la intolerancia persiste después de ajustar la dosis, la terapia COPEGUS / PEGASYS se debe interrumpir. La Tabla 3 proporciona directrices para modificaciones de la dosis y la interrupción en base a la concentración de hemoglobina del paciente y el estado cardíaco.

COPEGUS deben administrarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiaca preexistente. Los pacientes deben ser evaluados antes del comienzo de la terapia y deben ser controlados apropiadamente durante la terapia. Si hay cualquier deterioro del estado cardiovascular, la terapia se debe interrumpir [ver Advertencias y precauciones (5.2)].

Mesa 3COPEGUS dosis Normas de modificación de Adultos y Pediatría

El peso corporal en kilogramos (kg)	**Los valores de laboratorio**	
	La hemoglobina <10 g / dl en pacientes sin enfermedad cardíaca, o Disminución de la hemoglobina de □2 g / dl durante cualquier período de 4 semanas en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca estable	La hemoglobina <8,5 g / dl en pacientes sin enfermedad cardíaca, o La hemoglobina <12 g / dl a pesar de 4 semanas a dosis reducida en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca estable
Los pacientes adultos mayores de 18 años de edad		
cualquier peso	1 x 200 mg de la tableta AM 2 x 200 mg comprimidos PM	Suspenda su COPEGUS
Los pacientes pediátricos de 5 a 18 años de edad		
23 - 33 kg	1 x 200 mg de la tableta AM	Suspenda su COPEGUS
34 - 46 kg	1 x 200 mg de la tableta AM 1 x 200 mg de la tableta PM	
47 - 59 kg	1 x 200 mg de la tableta AM 1 x 200 mg de la tableta PM	
60 - 74 kg	1 x 200 mg de la tableta AM 2 x 200 mg comprimidos PM	
≥ 75 kg	1 x 200 mg de la tableta AM 2 x 200 mg comprimidos PM	

Las directrices para las modificaciones de dosis COPEGUS descritos en esta tabla también se aplican a las anormalidades de laboratorio o reacciones adversas distintas de las disminuciones en los valores de hemoglobina.

Los pacientes adultos

Una vez COPEGUS se ha retenido ya sea debido a una anomalía de laboratorio o reacción adversa clínica, se puede hacer un intento de reiniciar COPEGUS a 600 mg al día y aumentar aún más la dosis a 800 mg al día. Sin embargo, no se recomienda que COPEGUS puede aumentar a la dosis asignada original (1.000 mg a 1.200 mg).

Los pacientes pediátricos

Tras la resolución de una anomalía de laboratorio o reacción adversa clínica, un aumento en COPEGUS dosis a la dosis original puede ser intentado dependiendo de juicio del médico. Si COPEGUS ha sido retenida debido a

una anomalía de laboratorio o clínica reacción adversa, se puede hacer un intento de reiniciar COPEGUS en uno la mitad de la dosis completa.

2.4 Insuficiencia renal

La dosis diaria total de COPEGUS debe ser reducida para los pacientes con depuración de creatinina de menos de o igual a 50 ml / min; y la dosis semanal de PEGASYS debe ser reducida para el aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml / min como sigue en la Tabla 4 [véase Uso en poblaciones específicas (8.7), farmacocinética (12.3), y PEGASYS Package Insert].

Mesa Modificación para 4Dosage renal Discapacidad

Aclaramiento de creatinina	**PEGASYS dosis (una vez a la semana)**	**dosis COPEGUS (diario)**
30 a 50 ml / min	180 mcg	Alternando dosis, 200 mg y 400 mg cada dos días
Menos de 30 ml / min	135 mcg	200 mg diarios
Hemodiálisis	135 mcg	200 mg diarios

La dosis de COPEGUS no debe ser modificado adicionalmente en pacientes con insuficiencia renal. Si las reacciones adversas severas o alteraciones de laboratorio, COPEGUS debe suspenderse, en su caso, hasta que cedan las reacciones adversas o disminuir en severidad. Si la intolerancia persiste después de reiniciar COPEGUS, terapia COPEGUS / PEGASYS se debe interrumpir.

están disponibles para pacientes pediátricos con insuficiencia renal No hay datos.

2.5 Suspensión de las dosis

La interrupción del tratamiento / COPEGUS PEGASYS se debe considerar si el paciente no ha podido demostrar por lo menos una reducción de 2 log10 del valor basal en el ARN del VHC en 12 semanas de tratamiento, o los niveles de ARN del VHC indetectable después de 24 semanas de tratamiento.

terapia / COPEGUS PEGASYS debe interrumpirse en pacientes que desarrollen descompensación hepática durante el tratamiento [véase Advertencias y precauciones (5.3)].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

COPEGUS (ribavirina) está disponible como una rosa claro a rosa tableta coloreado, plana, de forma ovalada, recubierto con película para la administración oral. Cada comprimido contiene 200 mg de ribavirina.

4 Contraindicaciones

COPEGUS (ribavirina) está contraindicado en:

- Las mujeres que están embarazadas. COPEGUS pueden causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. COPEGUS está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras está tomando este medicamento, el paciente debe ser instruido del riesgo potencial para el feto [véase Advertencias y precauciones (5.1), Uso en poblaciones específicas (8.1), y paciente El asesoramiento de la información (17)].
- Los hombres cuyas parejas están embarazadas.
- Los pacientes con hemoglobinopatías (por ejemplo, talasemia mayor o anemia de células falciformes).
- En combinación con didanosina. Los informes de fallo fatal hepática, así como neuropatía periférica, pancreatitis, y hiperlactatemia sintomática / acidosis láctica se han reportado en los ensayos clínicos [véase Interacciones farmacológicas (7.1)].

la terapia de combinación con PEGASYS y COPEGUS está contraindicado en pacientes con:

- hepatitis autoinmune.

- descompensación hepática (puntuación de Child-Pugh mayor que 6; clase B y C) en pacientes monoinfectados CHC cirróticos antes del tratamiento [véase Advertencias y precauciones (5.3)].
- descompensación hepática (puntuación de Child-Pugh mayor que o igual a 6) en pacientes con HCC cirróticos coinfectados por el VIH antes del tratamiento [véase Advertencias y precauciones (5.3)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

reacciones adversas significativas asociadas con la terapia de combinación COPEGUS / PEGASYS incluyen depresión grave y la ideación suicida, anemia hemolítica, la supresión de la función de la médula ósea, trastornos autoinmunes e infecciosas, trastornos oftalmológicos, trastornos cerebrovasculares, disfunción pulmonar, colitis, pancreatitis, y la diabetes.

El PEGASYS prospecto debe ser revisado en su totalidad para obtener información adicional antes de iniciar un tratamiento combinado.

5.1 El embarazo

COPEGUS pueden causar defectos de nacimiento y / o muerte del feto expuesto. Ribavirina ha demostrado efectos teratogénicos y / o embriogénicos significativos en todas las especies animales en las que se han realizado estudios adecuados. Estos efectos se produjeron a dosis tan bajas como una vigésima parte de la dosis humana recomendada de ribavirina.

La terapia COPEGUS no debe iniciarse a menos que un informe de una prueba de embarazo negativa se ha obtenido inmediatamente antes del comienzo previsto de la terapia. El cuidado extremo se debe tomar para evitar el embarazo en pacientes de sexo femenino y en las parejas de los pacientes varones. Los pacientes deben ser instruidos para usar al menos dos métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 6 meses después del tratamiento se ha detenido. Pruebas de embarazo debe ocurrir durante la terapia mensual COPEGUS y durante 6 meses después de la terapia se ha detenido [ver en caja Advertencia, Contraindicaciones (4), Uso en poblaciones específicas (8.1), e Información para asesorar al paciente (17)].

5.2 Anemia

La toxicidad primaria de la ribavirina es la anemia hemolítica, que se observó en aproximadamente el 13% de todas las / los sujetos tratados con PEGASYS COPEGUS en ensayos clínicos. La anemia asociada con COPEGUS se produce dentro de 1 a 2 semanas de la iniciación de la terapia. Debido a que la caída inicial en la hemoglobina puede ser significativo, se recomienda que la hemoglobina o hematocrito pueden obtener de pretratamiento y en la semana 2 y la semana 4 de tratamiento o con más frecuencia si está indicado clínicamente. Los pacientes a continuación, deben ser seguidos como clínicamente apropiado. Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento en cualquier paciente con riesgo basal de anemia grave (por ejemplo, esferocitosis, la historia de sangrado gastrointestinal) [ver Dosificación y administración (2.3)].

infartos de miocardio fatales y no fatales se han reportado en pacientes con anemia causada por COPEGUS. Los pacientes deben ser evaluados para la enfermedad cardíaca subyacente antes de la iniciación del tratamiento con ribavirina. Los pacientes con enfermedad cardiaca preexistente deberían haber electrocardiogramas se administra antes del tratamiento, y debe ser vigilado apropiadamente durante la terapia. Si hay cualquier deterioro del estado cardiovascular, la terapia debe ser suspendido o descontinuado [ver Dosificación y administración (2.3)]. Puesto que la enfermedad cardiaca puede empeorar por la anemia inducida por fármacos, los pacientes con un historial de enfermedad cardiaca significativa o inestable no deben usar COPEGUS [ver recuadro de advertencia y Dosificación y administración (2.3)].

5.3 Falla hepática

Los pacientes crónicos de la hepatitis C (CHC) con cirrosis pueden estar en riesgo de descompensación hepática y la muerte cuando se tratan con interferones alfa, incluyendo PEGASYS. pacientes con HCC cirróticos coinfectados por el VIH que reciben terapia antirretroviral altamente activa (HAART) y el interferón alfa-2a con o sin ribavirina parecen estar en mayor riesgo para el desarrollo de descompensación hepática en comparación con pacientes que no reciben la terapia HAART. En el Estudio NR15961 [ver Estudios clínicos

(14.3)], entre 129 pacientes cirróticos CHC / VIH que reciben TARGA, 14 (11%) de estos pacientes en todos los grupos de tratamiento desarrollados descompensación hepática resultante en 6 muertes. Todos los 14 pacientes estaban en INTR, incluyendo estavudina, didanosina, abacavir, zidovudina, y lamivudina. estos pequeños

número de pacientes que no permiten la discriminación entre los NRTI específico o el riesgo asociado. Durante el tratamiento, el estado clínico de los pacientes y la función hepática deben ser estrechamente monitorizados para detectar signos y síntomas de descompensación hepática. El tratamiento con PEGASYS / COPEGUS debe interrumpirse inmediatamente en pacientes con descompensación hepática [véase Contraindicaciones (4)].

5.4 hipersensibilidad

reacciones de hipersensibilidad agudas graves (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, y anafilaxis) se han observado durante interferón alfa y ribavirina. Si se produce una reacción tales, la terapia con PEGASYS y COPEGUS debe interrumpirse inmediatamente y la terapia médico adecuado. reacciones graves de la piel que incluyen erupciones vesiculoampollosas, reacciones en el espectro del Síndrome de Stevens-Johnson (eritema multiforme mayor) con diversos grados de la piel y la participación de la mucosa y dermatitis exfoliativa (eritrodermia) han sido reportados en pacientes que recibieron PEGASYS con y sin ribavirina. Los pacientes que desarrollen signos o síntomas de reacciones graves de la piel deben interrumpir el tratamiento [véase Reacciones adversas (6.2)].

5.5 Trastornos pulmonares

La disnea, infiltrados pulmonares, neumonitis, hipertensión pulmonar y neumonía han sido reportados durante la terapia con ribavirina e interferón. Se han producido casos esporádicos de neumonía mortal. Además, se ha informado de la sarcoidosis o la exacerbación de la sarcoidosis. Si hay evidencia de infiltrados pulmonares o deterioro de la función pulmonar, los pacientes deben ser monitorizados y, si, combinación COPEGUS tratamiento apropiado / PEGASYS debe ser interrumpido.

5.6 Supresión de la médula ósea

Pancitopenia (marcada disminución en los glóbulos rojos, neutrófilos y plaquetas) y supresión de la médula ósea han sido reportados en la literatura para ocurrir dentro de 3 a 7 semanas después de la administración concomitante de interferón pegilado / ribavirina y azatioprina. En este número limitado de pacientes (n = 8), mielotoxicidad era reversible dentro de 4 a 6 semanas después de la retirada de tanto la terapia antiviral de HCV y azatioprina concomitante y no reapareció a la reintroducción de cualquiera de los tratamientos solos. PEGASYS, COPEGUS, y azatioprina debe interrumpirse para pancitopenia, y pegilado interferón / ribavirina no debe ser reintroducido con azatioprina concomitante [ver Interacciones farmacológicas (7.3)].

5.7 pancreatitis

COPEGUS y terapia PEGASYS deben suspenderse en pacientes con signos y síntomas de la pancreatitis, y interrumpieron en pacientes con pancreatitis confirmada.

5.8 Impacto en el crecimiento en pacientes pediátricos

sujetos pediátricos tratados con PEGASYS más terapia de combinación COPEGUS mostraron un retraso en peso y altura aumenta después de 48 semanas de tratamiento en comparación con la línea base. Tanto peso y talla para la edad puntuaciones z, así como los percentiles de la población normativa para peso del sujeto y la altura disminuyeron durante el tratamiento. Al final de 2 años de seguimiento después del tratamiento, la mayoría de los sujetos habían vuelto a la línea base percentiles curva de crecimiento normativos para el peso y la altura (media de peso para percentil edad fue 64% al inicio del estudio y 60% a los 2 años de tratamiento post; significar percentil altura era 54% al inicio del estudio y 56% a los 2 años post-tratamiento). Al final del tratamiento, 43% de los sujetos experimentó una disminución de peso percentil de 15 percentiles o más, y 25% experimentó una disminución altura percentil de 15 percentiles o más en las curvas de crecimiento normativos.

5.9 Pruebas de laboratorio

Antes de comenzar la terapia con PEGASYS / COPEGUS combinación, hematológicos estándar y pruebas de laboratorio bioquímicas se recomiendan para todos los pacientes. pruebas de embarazo para las mujeres en edad fértil debe ser realizada. Los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes administrados deben tener electrocardiogramas antes del tratamiento con PEGASYS / COPEGUS.

Después de la iniciación de la terapia, las pruebas hematológicas se deben realizar a las 2 semanas y 4 semanas y pruebas bioquímicas se deben realizar a las 4 semanas. Las pruebas adicionales se debe realizar periódicamente durante la terapia. En los estudios clínicos de adultos, el CBC (incluyendo el nivel de hemoglobina y glóbulos blancos y plaquetas) y químicos (incluyendo pruebas de función hepática y ácido úrico) se midieron a 1, 2, 4, 6, y 8 semanas, y luego cada 4 a 6 semanas o más a menudo si no se encontraron anomalías. En el ensayo clínico pediátrico, las evaluaciones hematológicas y química fueron a 1, 3, 5, y 8 semanas, luego cada 4 semanas. hormona estimulante de la tiroides (TSH) se midió cada 12 semanas. pruebas de embarazo mensual debe ser realizada durante la terapia de combinación y por 6 meses después de suspender el tratamiento.

Los criterios de entrada utilizados para los estudios clínicos de COPEGUS y PEGASYS pueden ser considerados como una guía a los valores basales aceptables para la iniciación del tratamiento:

- Recuento de plaquetas mayor que o igual a 90.000 células / mm3 (tan bajo como 75.000 células / mm3 en pacientes con HCV con cirrosis o 70.000 células / mm3 en pacientes con CHC y el VIH)
- Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) mayor que o igual a 1500 células / mm3
- TSH y T4 dentro de límites normales o función tiroidea controla adecuadamente
- de células CD4 + mayor que o igual a 200 células de células / mm3 o CD4 + mayor que o igual a 100 células / mm3, pero menos de 200 células / mm3 y el VIH-1 ARN menos de 5.000 células / mm3 en pacientes coinfectados por el VIH
- La hemoglobina mayor o igual a 12 g / dl para las mujeres y mayor o igual a 13 g / dl para los hombres en pacientes monoinfectados con HCC
- La hemoglobina mayor que o igual a 11 g / dL para las mujeres y mayor que o igual a 12 g / dl para los hombres en pacientes con CHC y el VIH

6 REACCIONES ADVERSAS

PEGASYS en combinación con COPEGUS causa una amplia variedad de reacciones graves adversos [ver en caja de advertencia y Advertencias y precauciones (5)]. Las reacciones adversas graves o potencialmente mortales más comunes inducidas o agravadas por COPEGUS / PEGASYS incluyen la depresión, el suicidio, la recaída de abuso de drogas / sobredosis, y las infecciones bacterianas que se producen cada a una frecuencia de menos del 1%. descompensación hepática se produjo en 2% (10/574 pacientes CHC / VIH [véase Advertencias y precauciones (5.3)].

6.1 Estudios clínicos Experiencia

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Los pacientes adultos

En los ensayos de registro pivotales NV15801 y NV15942, 886 pacientes recibieron COPEGUS durante 48 semanas a dosis de 1000/1200 mg basados en el peso corporal. En estos ensayos, una o más reacciones adversas graves ocurrieron en 10% de los sujetos con HCC monoinfectados y en 19% de los sujetos CHC / VIH que recibieron PEGASYS solo o en combinación con COPEGUS. El evento adverso grave más común (3% en CHC y 5% en CHC / VIH) fue la infección bacteriana (por ejemplo, sepsis, osteomielitis, endocarditis, pielonefritis, neumonía).

Otras reacciones adversas graves se produjeron a una frecuencia de menos del 1% y se incluyeron: el suicidio, ideación suicida, psicosis, agresión, ansiedad, abuso de drogas y sobredosis de drogas, angina, disfunción hepática, hígado graso, colangitis, arritmia, diabetes mellitus, fenómenos autoinmunes (por ejemplo, hipertiroidismo, hipotiroidismo, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide), neuropatía periférica, anemia aplásica, úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, pancreatitis, colitis, úlcera corneal, embolia pulmonar, coma, miositis, hemorragia cerebral, púrpura trombocitopénica trombótica, trastorno

psicótico, y alucinación.

El porcentaje de pacientes en los ensayos clínicos que experimentaron uno o más eventos adversos fue del 98%. Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones psiquiátricas, como depresión, insomnio, irritabilidad,

ansiedad y síntomas parecidos a la gripe, tales como fatiga, fiebre, mialgia, dolor de cabeza y escalofríos. Otras reacciones comunes fueron la anorexia, náuseas y vómitos, diarrea, artralgias, reacciones en el lugar de la inyección, la alopecia y prurito. La Tabla 5 muestra las tasas de eventos adversos incidencia mayor que o igual a un 5% en los sujetos que recibieron la terapia de combinación de interferón pegilado y ribavirina en el ensayo clínico CHC, NV15801.

El diez por ciento de los pacientes monoinfectados CHC que recibieron 48 semanas de tratamiento con PEGASYS en combinación con terapia discontinuada COPEGUS; 16% de la terapia discontinuada CHC / VIH pacientes coinfectados. Las razones más comunes para la interrupción de la terapia fueron síndrome psiquiátrico, similar a la gripe (por ejemplo, letargo, fatiga, dolor de cabeza), dermatológicas y los trastornos gastrointestinales y las anormalidades de laboratorio (trombocitopenia, neutropenia, y anemia).

En general el 39% de los pacientes con CHC o CHC / VIH requiere modificación de PEGASYS y / o terapia COPEGUS. La razón más común para modificación de la dosis de PEGASYS en CHC y los pacientes CHC / VIH fue por anormalidades de laboratorio; neutropenia (20% y 27%, respectivamente) y trombocitopenia (4% y 6%, respectivamente). La razón más común para modificación de la dosis de COPEGUS en pacientes con HCC y CHC / VIH fue anemia (22% y 16%, respectivamente).

dosis PEGASYS se redujo en 12% de los pacientes que recibieron 1.000 mg a 1.200 mg COPEGUS durante 48 semanas y en el 7% de los pacientes que recibieron 800 mg COPEGUS durante 24 semanas. dosis COPEGUS se redujo en 21% de los pacientes que recibieron 1.000 mg a 1.200 mg COPEGUS durante 48 semanas y en el 12% de los pacientes que recibieron 800 mg COPEGUS durante 24 semanas.

hepatitis crónica pacientes C monoinfectadas tratados durante 24 semanas con Pegasys y 800 COPEGUS mg se observa que tienen una menor incidencia de acontecimientos adversos graves (3% vs. 10%), la hemoglobina de menos de 10 g / dl (3% vs. 15%), modificación de la dosis de PEGASYS (30% vs. 36%) y COPEGUS (19% vs. 38%), y de la retirada del tratamiento (5% vs. 15%) en comparación con los pacientes tratados durante 48 semanas con Pegasys y 1000 mg o 1200 mg COPEGUS. Por otra parte, la incidencia global de acontecimientos adversos pareció ser similar en los dos grupos de tratamiento.

Mesa Reacciones 5Adverse incidencia mayor que o igual a 5% de los pacientes en Hepatitis C Ensayos clínicos crónicos (Estudio NV15801)

Sistema corporal	**CHC Terapia Combinada Estudio NV15801**	
	PEGASYS 180 mcg + 1000 mg o 1200 mg COPEGUS 48 semanas	**Intron A + 1000 mg o 1200 mg Rebetol□ 48 semanas**
	N = 451	**N = 443**
	%	**%**
Trastornos en el sitio de aplicación		
reacción en el lugar de inyección	23	dieciséis
Desordenes endocrinos		
El hipotiroidismo	4	5
Los síntomas y signos similares a la gripe	sesenta y cinco	68
La fatiga /		55
astenia Pirexia	41	37
rigores	25	9

Dolor	10	

Sistema corporal	CHC Terapia Combinada Estudio NV15801	
	PEGASYS 180 mcg + 1000 mg o 1200 mg COPEGUS 48 semanas	**Intron A + 1000 mg o 1200 mg Rebetol□ 48 semanas**
	N = 451	**N = 443**
	%	**%**
Gastrointestinal		
Náuseas vómitos	25	29
Diarrea	11	10
Dolor abdominal	8	9
Boca seca	4	7
Dispepsia	6	5
hematológica *		
linfopenia	14	12
Anemia	11	11
neutropenia	27	8
trombocitopenia	5	<1
Trastornos metabólicos y nutricionales	24	26
disminución de peso anorexia	10	10
Musculoesqueléticos, y del tejido conjuntivo		
Mialgia	40	49
Artralgia	22	23
Dolor de espalda	5	5
Neurológico		
Dolor de cabeza	43	49
El mareo (vértigo excluido)	14	14
deterioro de la memoria	6	5
Psiquiátrico		
Irritabilidad / Ansiedad / Nerviosismo	33	38
Insomnio	30	37
Depresión	20	28
deterioro de concentración	10	13
alteración del estado de ánimo	5	6
Trastornos del mecanismo de resistencia En general	12	10

Sistema corporal	CHC Terapia Combinada Estudio NV15801	
	PEGASYS 180 mcg + 1000 mg o 1200 mg COPEGUS 48 semanas	**Intron A + 1000 mg o 1200 mg Rebetol□ 48 semanas**
	N = 451	**N = 443**
	%	**%**
Respiratorios, torácicos y mediastínicos		
disnea	13	14
Tos	10	7
disnea de esfuerzo	4	7
La piel y del tejido subcutáneo		
Alopecia	28	33
Prurito	19	18
Dermatitis	dieciséis	13
Piel seca	10	13
Erupción	8	5
aumento de la sudoración	6	5
Eczema	5	4
Trastornos de la visión		

***** Anormalidades hematológicas graves (linfocitos menos de 500 células / mm3; hemoglobina inferior a 10 g / dl; neutrófilos menos de 750 células / mm3; plaquetas menos de 50.000 células / mm3).

Los sujetos pediátricos

En un ensayo clínico con 114 sujetos pediátricos (de 5 a 17 años de edad) tratados con PEGASYS solo o en combinación con COPEGUS, se requirieron modificaciones de la dosis en aproximadamente un tercio de los sujetos, más comúnmente para neutropenia y anemia. En general, el perfil de seguridad observado en pacientes pediátricos fue similar a la observada en adultos. En el estudio pediátrico, los efectos adversos más comunes en los sujetos tratados con la terapia de combinación PEGASYS y COPEGUS para un máximo de 48 semanas eran enfermedad similar a la gripe (91%), infección del tracto respiratorio superior (60%), cefalea (64%), gastrointestinal trastorno (56%), trastorno de la piel (47%), y la reacción del sitio de inyección (45%). Siete sujetos combinación recibir PEGASYS y COPEGUS el tratamiento durante 48 semanas suspende el tratamiento por razones de seguridad (depresión, evaluación psiquiátrica anormales, ceguera transitoria, exudados retinianos, hiperglucemia, diabetes mellitus tipo 1, y anemia). Los eventos adversos graves se registraron en 2 sujetos en el grupo de terapia de combinación PEGASYS más COPEGUS (hiperglucemia y la colecistectomía).

se observó inhibición del crecimiento en pacientes pediátricos. Durante la terapia de combinación para un máximo de 48 semanas con PEGASYS y COPEGUS, se observaron cambios negativos en peso para la edad z-score y la altura para la edad z-score después de 48 semanas de tratamiento en comparación con el valor inicial [ver Advertencias y precauciones (5.8)].

Mesa 6Percentage de sujetos pediátricos con reacciones adversas * Durante primeras 24 semanas de tratamiento por grupo de tratamiento y durante 24 semanas después del tratamiento (en al menos 10% de los sujetos)

	estudio NV17424	
Clasificación de órganos del sistema	**PEGASYS 180 mcg / 1,73 m² x BSA + COPEGUS 15 mg / kg (N = 55)**	**PEGASYS 180 mcg / 1,73 m² x BSA + Placebo ** (N = 59)**
	%	%
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio		
Enfermedad de tipo gripal	91	81
reacción en el lugar de inyección	44	42
Fatiga	25	20
Irritabilidad	24	14
Desórdenes gastrointestinales		
trastorno gastrointestinal	49	44
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	51	39
De la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	15	10
Prurito	11	12
Musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos		
Dolor musculoesquelético	35	29
Desórdenes psiquiátricos		
Insomnio	9	12
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminucion del apetito	11	14

* Las reacciones adversas que se muestran incluyen todos los grados de eventos clínicos adversos informados, consideradas posible, probable o definitivamente relacionadas con el fármaco en estudio.
** Los sujetos en el grupo de placebo Pegasys más que no alcanzaron una carga viral indetectable en la semana 24 cambiaron a un tratamiento combinado a partir de entonces. Por lo tanto, se presentan sólo los primeros 24 semanas para la comparación de la terapia de combinación con la monoterapia.

En sujetos pediátricos asignados al azar a la terapia de combinación, la incidencia de la mayoría de las reacciones adversas fueron similares para todo el período de tratamiento (hasta 48 semanas, más 24 semanas de seguimiento) en comparación con las primeras 24 semanas, y aumentó sólo ligeramente para dolor de cabeza, trastorno gastrointestinal , irritabilidad y erupción cutánea. La mayoría de las reacciones adversas se produjo en las primeras 24 semanas de tratamiento.

Las reacciones adversas comunes en CHC con coinfección por VIH (adultos)

El perfil de acontecimientos adversos de los pacientes coinfectados tratados con PEGASYS / COPEGUS en el Estudio NR15961 fue generalmente similar a la mostrada para los pacientes monoinfectados en el Estudio NV15801 (Tabla 5). Eventos que se producen más frecuentemente en pacientes coinfectados fueron neutropenia (40%), anemia (14%), trombocitopenia (8%), disminución de peso (16%), y la alteración del estado de ánimo (9%).

Anormalidades de laboratorio de prueba

Los pacientes adultos

Anemia debido a la hemólisis es la toxicidad más importante del tratamiento con ribavirina. Se observó anemia (hemoglobina de menos de 10 g / dl) en el 13% de todos COPEGUS y los pacientes tratados con la combinación PEGASYS en ensayos clínicos. La altura de caída de la hemoglobina se produjo durante las primeras 8 semanas de la iniciación del tratamiento con ribavirina [ver Dosificación y administración (2.3)].

Mesa 7Selected Anormalidades de laboratorio durante el tratamiento con COPEGUS en combinación con PEGASYS o Intron UNA

Parámetro de laboratorio	PEGASYS + Ribavirina 1000/1200 mg 48 semanas	Intron A + Ribavirina 1000/1200 mg 48 semanas
	(N = 887)	(N = 443)
Los neutrófilos (células / mm3)		
1,000 <1,500	34%	38%
500 <1,000	49%	21%
<500	5%	1%
Las plaquetas (células / mm3)		
50000 - <75000	11%	4%
20000 - <50000	5%	<1%
<20000	0	0
La hemoglobina (g / dL)		
8.5 a 9.9	11%	11%
<8.5	2%	<1%

Los pacientes pediátricos

Las disminuciones en la hemoglobina, neutrófilos y plaquetas pueden requerir reducción de la dosis o la interrupción permanente del tratamiento [ver Dosificación y administración (2.4)]. La mayoría de las anomalías de laboratorio observadas durante el ensayo clínico volvieron a los niveles basales poco después de la interrupción del tratamiento.

Mesa 8Selected Anormalidades hematológicas Durante primeras 24 semanas de tratamiento por grupo de tratamiento sin tratamiento previo en Pediatría Asignaturas

Parámetro de laboratorio	PEGASYS 180 mcg / 1,73 m² x BSA + COPEGUS 15 mg / kg (N = 55)	PEGASYS 180 mcg / 1,73 m² x BSA + Placebo * (N = 59)
Los neutrófilos (células / mm3)		
1000 - <1,500	31%	39%
750 - <1,000	27%	17%
500 - <750	25%	15%
<500	7%	5%
Las plaquetas (células / mm3)		
75000 - <100000	4%	2%
50000 - <75000	0%	2%
<50000	0%	0%
La hemoglobina (g / dL)		
8.5 - <10	7%	3%
<8.5	0%	0%

* Los sujetos en el grupo de placebo Pegasys más que no alcanzaron una carga viral indetectable en la semana 24 cambiaron a un tratamiento combinado a partir de entonces. Por lo tanto, se presentan sólo los primeros 24 semanas para la comparación de la terapia de combinación con la monoterapia.

En los pacientes asignados al azar a la terapia de combinación, la incidencia de anormalidades durante toda la fase de tratamiento (hasta 48 semanas, más 24 semanas de seguimiento) en comparación con las primeras 24 semanas aumentado ligeramente para los neutrófilos entre los valores 500 y 1.000 células / mm³ y de hemoglobina entre 8,5 y 10 g / dL. La mayoría de las anormalidades hematológicas se produjo en las primeras 24 semanas de tratamiento.

6.2 Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado y reportado durante el uso posterior a la aprobación de la terapia de combinación / COPEGUS PEGASYS. Debido a que estas reacciones son reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Sangre y del sistema linfático

aplasia pura de células rojas

Trastornos del oído y del laberinto

La discapacidad auditiva, pérdida de la audición

trastornos oculares

desprendimiento de retina seroso

trastornos del sistema inmune

El hígado y el rechazo del injerto renal

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Deshidración

De la piel y del tejido subcutáneo

Stevens-Johnson Syndrome (SJS)

necrólisis epidérmica tóxica (TEN)

7 INTERACCIONES CON LA DROGAS

Los resultados de un sub-estudio farmacocinético demostraron ninguna interacción farmacocinética entre PEGASYS (peginterferón alfa-2a) y ribavirina.

7.1 Inversa nucleósidos inhibidores de la transcriptasa (NRTIs)

Los datos in vitro indican ribavirina reduce la fosforilación de lamivudina, estavudina y zidovudina. Sin embargo, no farmacocinético (por ejemplo, las concentraciones plasmáticas o intracelular trifosforilado concentraciones de metabolitos activos) o (por ejemplo, pérdida de supresión virológica VIH / VHC) se observó farmacodinámico interacción cuando ribavirina y lamivudina (n = 18), estavudina (n = 10), o zidovudina (n = 6) fueron co-administrado como parte de un régimen multi-fármaco para VHC pacientes coinfectados / VIH.

En el Estudio NR15961 entre los pacientes cirróticos coinfectados CHC / VIH que recibieron casos INTR de descompensación hepática (algunos fatal) se observaron [ver Advertencias y precauciones (5.3)].

Los pacientes que recibieron PEGASYS / COPEGUS y NRTI deben ser estrechamente monitorizados para toxicidades de tratamiento asociado. Los médicos deben consultar la información de prescripción para el respectivo NRTI de orientación con respecto a la gestión de toxicidad. Además, la reducción de la dosis o la interrupción del PEGASYS, COPEGUS o ambos también se debe considerar si se observan toxicidades empeoramiento, incluyendo descompensación hepática (por ejemplo, Child-Pugh mayor que o igual a 6) [ver Advertencias y precauciones (5.3) y Dosis y administración (2.3)].

didanosina

Co-administración de COPEGUS y didanosina está contraindicado. Didanosina o su metabolito activo (didesoxiadenosina 5'-trifosfato) las concentraciones se incrementan cuando la didanosina se co-administra con ribavirina, que podría causar o empeorar la toxicidad clínica. Los informes de fallo fatal hepática, así como neuropatía periférica, pancreatitis, y hiperlactatemia sintomática / acidosis láctica se han reportado en los ensayos clínicos [véase Contraindicaciones (4)].

zidovudina

En el Estudio NR15961, los pacientes que se les administró zidovudina en combinación con PEGASYS / COPEGUS desarrollaron neutropenia grave (ANC a menos de 500) y la anemia grave (hemoglobina inferior a 8 g / dL) con más frecuencia que los pacientes similares que no recibieron zidovudina (neutropenia 15% vs. 9%)

(anemia 5% vs. 1%). La interrupción de la zidovudina debe ser considerada como médicamente apropiado.

7.2 Fármacos metabolizados por citocromo P450

Los estudios in vitro indican que la ribavirina no inhibe CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6 o CYP 3A4.

7.3 azatioprina

El uso de ribavirina para tratar la hepatitis C crónica en pacientes azatioprina se ha informado de inducir pancitopenia grave que reciben y puede aumentar el riesgo de mielotoxicidad relacionados con azatioprina. Se requiere deshidrogenasa monofosfato de inosina (IMDH) para una de las vías metabólicas de la azatioprina. La ribavirina es conocida para inhibir IMDH, lo que conduce a la acumulación de un metabolito de la azatioprina, monofosfato de 6-metiltioinosina (6-MTITP), que se asocia con mielotoxicidad (neutropenia, trombocitopenia y anemia). Los pacientes que reciben azatioprina con ribavirina deben tener recuentos sanguíneos completos, incluyendo recuentos de plaquetas, monitoreado por semana durante el primer mes, dos veces al mes para el segundo y tercer mes de tratamiento, luego mensualmente o con más frecuencia si los cambios de dosificación u otra terapia son necesarias [ver Advertencias y Precauciones (5.7)].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 El embarazo

Embarazo: Categoría X [véase Contraindicaciones (4)].

La ribavirina produce embriogénicos significativos y / o efectos teratogénicos en todas las especies animales en las que se han realizado estudios adecuados. Se observaron malformaciones de cráneo, paladar, ojo, mandíbula, extremidades, esqueleto, y el tracto gastrointestinal. La incidencia y la gravedad de los efectos teratogénicos aumentaron con la elevación de la dosis de fármaco. La supervivencia de los fetos y descendencia se redujo [véase Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones (5.1)].

En embriotoxicidad convencional / estudios de teratogenicidad en ratas y conejos, observaron sin efecto los niveles de dosis fueron muy inferiores a los de uso clínico propuesto (0,3 mg / kg / día tanto para la rata y conejo; aproximadamente 0,06 veces la dosis humana diaria recomendada de ribavirina) . No se observaron toxicidad materna o efectos en la descendencia en un estudio postnatal / peri toxicidad en ratas tratadas por vía oral de hasta 1 mg / kg / día (aproximadamente 0,01 veces la dosis humana máxima recomendada diaria de ribavirina).

El tratamiento y el tratamiento de la publicación: riesgo potencial para el feto

La ribavirina se sabe que se acumulan en los componentes intracelulares desde donde se elimina muy lentamente. No se sabe si la ribavirina está contenida en el esperma, y si es así, ejercerá una potencial efecto teratogénico en la fertilización de los óvulos. Sin embargo, debido a los posibles efectos teratogénicos humanos de ribavirina, los pacientes varones deben ser advertidos de tomar todas las precauciones para evitar el riesgo de un embarazo de sus parejas femeninas.

COPEGUS no debe ser utilizado por mujeres embarazadas o por los hombres cuyas parejas están embarazadas. Las pacientes en edad fértil pacientes potenciales y varones con parejas femeninas en edad fértil no deben recibir COPEGUS menos que el paciente y su compañero / a están utilizando un método anticonceptivo eficaz (dos formas confiables) durante el tratamiento y durante los 6 meses después de la terapia [ver Contraindicaciones (4)] .

Registro de embarazos ribavirina

Un registro de embarazos con ribavirina se ha establecido para monitorear los resultados materno-fetales de embarazos de pacientes de sexo femenino y parejas de los pacientes varones expuestos a la ribavirina durante el tratamiento y hasta 6 meses después del cese del tratamiento. Se anima a los profesionales sanitarios y los pacientes reportar estos casos llamando 1-800-593-2214.

8.3 Madres lactantes

No se sabe si la ribavirina se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y para evitar cualquier posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes de ribavirina, una

decisión debe ser tomada ya sea de suspender la lactancia o el tratamiento con COPEGUS, basado en la importancia de la terapia para la madre.

8.4 uso pediátrico

evaluaciones farmacocinéticas en pacientes pediátricos no se han realizado.

La seguridad y eficacia de COPEGUS no han sido establecidas en pacientes menores de 5 años.

8.5 uso geriátrico

Los estudios clínicos de COPEGUS y PEGASYS no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. evaluaciones farmacocinéticas específicas para ribavirina en los ancianos no se han realizado. El riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con función renal alterada. La dosis de COPEGUS debe reducirse en pacientes con depuración de creatinina de menos de o igual a 50 ml / min; y la dosis de PEGASYS debe reducirse en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml / min [ver Dosificación y administración (2.5); Uso en poblaciones específicas (8.7)].

8.6 Raza

Un estudio farmacocinético en 42 sujetos demostró que no hay diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de ribavirina entre Negro (n = 14), hispanos (n = 13) y caucásicos (n = 15) sujetos.

8.7 Insuficiencia renal

La función renal debe ser evaluada en todos los pacientes antes de iniciar el COPEGUS por la estimación del aclaramiento de creatinina del paciente.

Un ensayo clínico evaluó el tratamiento con COPEGUS y PEGASYS en 50 sujetos con HCC con moderada (aclaramiento de creatinina 30 - 50 ml / min) o grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml / min) insuficiencia renal o enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) que requieren hemodiálisis crónica (HD). En 18 sujetos con ESRD que reciben HD crónica, COPEGUS se administró a una dosis de 200 mg al día sin diferencia aparente en el perfil de acontecimientos adversos en comparación con sujetos con función renal normal. Se observaron reducciones de dosis e interrupciones temporales de COPEGUS (debido a las reacciones adversas relacionadas con COPEGUS, principalmente la anemia) en hasta un tercio de los sujetos con ESRD / HD durante el tratamiento; y sólo un tercio de estos sujetos recibieron COPEGUS durante 48 semanas.

Los sujetos con moderada (n = 17) o grave (n = 14) insuficiencia renal no toleraba 600 mg o 400 mg dosis diarias de COPEGUS, respectivamente, debido a las reacciones adversas relacionadas con el COPEGUS, principalmente anemia, y exhibió 20 a 30% más alto exposiciones plasmáticas ribavirina (a pesar de las modificaciones de dosis frecuentes) en comparación con sujetos con función renal normal (aclaramiento de creatinina mayor que 80 ml / min) que recibe la dosis estándar de COPEGUS. Las tasas de interrupción fueron mayores en sujetos con insuficiencia renal grave en comparación con la observada en sujetos con insuficiencia renal moderada o una función renal normal. modelado farmacocinético y simulación indica que una dosis de 200 mg al día en pacientes con insuficiencia renal grave y una dosis de 200 mg alterna diario con 400 mg al día siguiente en pacientes con insuficiencia renal moderada proporcionará una exposición ribavirina plasma similar a los pacientes con función renal normal recibir el régimen aprobado de COPEGUS. Estas dosis no se han estudiado en pacientes [véase Dosis y Administración (2.4), Uso en poblaciones específicas (8.7) y Farmacología Clínica (12.3)].

Con base en las farmacocinéticas y seguridad resultados de este ensayo, los pacientes con depuración de creatinina de menos de o igual a 50 ml / min deben recibir una dosis reducida de COPEGUS; y los pacientes con depuración de creatinina inferior a 30 ml / min deben recibir una dosis reducida de PEGASYS. El estado clínico y hematológica de los pacientes con depuración de creatinina de menos de o igual a 50 ml / min COPEGUS recibir debe controlarse cuidadosamente. Los pacientes con anormalidades de laboratorio clínicamente significativas o reacciones adversas que son persistentemente grave o empeoramiento debe tener terapia retirada. [Ver Dosificación y administración (2.5), Farmacología Clínica (12.3), y PEGASYS Package Insert].

8.8 Deterioro hepático

El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de la ribavirina después de la administración de COPEGUS no ha sido evaluado. Los ensayos clínicos de COPEGUS se restringieron a pacientes con Child-Pugh clase A de la enfermedad.

8.9 Género

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la ribavirina entre sujetos masculinos y femeninos.

Ribavirina farmacocinética, cuando se corrige para el peso, son similares en pacientes masculinos y femeninos.

8.10 Receptores de trasplantes de órganos

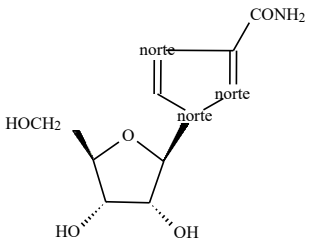
La seguridad y eficacia de PEGASYS y tratamiento COPEGUS no se han establecido en los pacientes con hígado y otros trasplantes. Al igual que con otros interferones alfa, el hígado y los rechazos de injertos renales se han reportado en PEGASYS, solo o en combinación con COPEGUS [ver Reacciones adversas (6.2)].

10 SOBREDOSIS

No hay casos de sobredosis con COPEGUS se han reportado en los ensayos clínicos. La hipocalcemia e hipomagnesemia se han observado en personas administrados mayor que la dosis recomendada de ribavirina. En la mayoría de estos casos, la ribavirina se administra por vía intravenosa a dosis de hasta y en algunos casos superiores a cuatro veces la dosis oral diaria máxima recomendada.

11 DESCRIPCIÓN

COPEGUS, ribavirina, es un análogo de nucleósido con actividad antiviral. El nombre químico de la ribavirina es 1-□-D ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida y tiene la siguiente fórmula estructural:



La fórmula empírica de la ribavirina es C□H12N4O5 y el peso molecular es 244,2. La ribavirina es de color blanco a OFF polvo blanco. Es muy soluble en agua y ligeramente soluble en alcohol anhidro.

COPEGUS (ribavirina) está disponible como una rosa claro a rosa tableta coloreado, plana, de forma ovalada, recubierto con película para la administración oral. Cada comprimido contiene 200 mg de ribavirina y los siguientes ingredientes inactivos: almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico, almidón de maíz y estearato de magnesio. El revestimiento del comprimido contiene Chromatone-P□ o Opadry□ Pink (hecho mediante el uso de hidroxipropil metil celulosa, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo sintético, y óxido de hierro rojo sintético), etil celulosa (ECD-30), y triacetina.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1Mechanism de Acción

La ribavirina es un medicamento antiviral [ver Microbiología (12.4)].

12.3 farmacocinética

están disponibles para los pacientes con VHC que recibieron ribavirina en combinación con peginterferón alfa-2a datos farmacocinéticos de dosis de ribavirina múltiples. Tras la administración de 1.200 mg / día con la comida durante 12 semanas mean□SD (n = 39; peso corporal mayor de 75 kg) AUC0-12hr era 25,361□7110 ng · h / ml y la Cmáx fue 2748□818 ng / mL. El tiempo medio para alcanzar la Cmax fue de 2 horas. Trough concentraciones plasmáticas de ribavirina

después de 12 semanas de la dosificación con comida se 1662□545 ng / ml en pacientes infectados por el VHC que recibieron 800 mg / día (n = 89), y 2112□810 ng / ml en los pacientes que recibieron 1200 mg / día (n = 75; peso corporal superior a 75 kg).

La vida media terminal de la ribavirina después de la administración de una dosis oral única de COPEGUS es aproximadamente 120 a 170 horas. El aclaramiento aparente después de la administración total de una dosis oral única de COPEGUS es de aproximadamente 26 L / h. Existe una extensa acumulación de ribavirina después de la dosificación múltiple (dos veces al día) tal que la Cmax en estado estacionario era cuatro veces mayor que la de una sola dosis.

Efecto de los alimentos sobre la absorción de ribavirina

La biodisponibilidad de una dosis oral única de ribavirina aumentó con la co-administración con una comida alta en grasas. La absorción fue frenado (Tmax se duplicó) y la AUC0-192h y la Cmax aumentó en un 42% y 66%, respectivamente, cuando COPEGUS se toma con una comida alta en grasas en comparación con condiciones de ayuno [véase Dosificación y administración (2.1) y paciente El asesoramiento de la información (17)].

Eliminación y metabolismo

La contribución de las vías renales y hepáticas a la ribavirina eliminación después de la administración de COPEGUS no se conoce. Los estudios in vitro indican que la ribavirina no es un sustrato de las enzimas CYP450.

Insuficiencia renal

Un ensayo clínico evaluó 50 sujetos con HCC con ya sea moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 50 ml / min) o grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml / min) insuficiencia renal o enfermedad renal terminal (ESRD) que requieren hemodiálisis crónica (HD). El aclaramiento aparente de la ribavirina se redujo en sujetos con aclaramiento de creatinina de menos de o igual a 50 ml / min, incluyendo sujetos con ESRD en HD, que presentan aproximadamente el 30% del valor encontrado en sujetos con función renal normal. modelado farmacocinético y simulación indica que una dosis de 200 mg al día en pacientes con insuficiencia renal grave y una dosis de 200 mg alterna diario con 400 mg al día siguiente en pacientes con insuficiencia renal moderada proporcionará exposiciones de ribavirina en plasma similares a la observada en pacientes con función renal normal de recibir la dosis diaria 1000/1200 mg COPEGUS estándar. Estas dosis no se han estudiado en pacientes.

En 18 sujetos con ESRD que reciben HD crónica, COPEGUS se administró a una dosis de 200 mg diarios. exposiciones plasmáticas ribavirina en estos sujetos fueron aproximadamente 20% más baja en comparación con sujetos con función renal normal que recibían la dosis diaria 1000/1200 mg COPEGUS estándar. [Ver Dosis y Administración (2.4), Uso en poblaciones específicas (8.7)].

ribavirina de plasma se elimina por hemodiálisis con una relación de extracción de aproximadamente 50%; sin embargo, debido al gran volumen de distribución de la ribavirina, no se espera la exposición plasmática a cambiar con hemodiálisis.

12.4 Microbiologí

a Mecanismo de acción

El mecanismo por el cual la ribavirina contribuye a su eficacia antiviral en la clínica no se entiende completamente.

La ribavirina tiene actividad antiviral directa en el cultivo de tejidos contra muchos virus de ARN. La ribavirina aumenta la frecuencia de mutación en los genomas de varios virus de ARN y trifosfato de ribavirina inhibe la polimerasa del VHC en una reacción bioquímica.

Actividad antiviral en cultivo celular

En el sistema de modelo de cultivo celular de VHC estable (replicón de VHC), ribavirina inhibió la replicación

del ARN del VHC autónoma con una concentración eficaz del 50% (EC50) valor de 11-21 mcM. En el mismo modelo, PEG-IFN α-2a también inhibió la replicación del ARN del VHC, con un valor de EC50 de 0,1-3 ng / mL. La combinación de PEG-IFN α-2a y ribavirina fue más eficaz en la inhibición de la replicación del ARN del VHC que cualquier agente solo.

Resistencia

Diferentes genotipos del VHC muestran una considerable variabilidad clínica en su respuesta a PEG-IFN-α y ribavirina. determinantes genéticos virales asociadas con la respuesta variable no se han identificado definitivamente.

La resistencia cruzada

no se ha observado resistencia cruzada entre α IFN y ribavirina.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1Carcinogenesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

En una p53 (+/-) estudio de carcinogénesis de ratón hasta la dosis máxima tolerada de 100 mg / kg / día, ribavirina fue
no oncogénico. La ribavirina también no fue oncogénica en una rata estudio de carcinogénesis de 2 años a dosis de hasta la dosis máxima tolerada de 60 mg / kg / día. Sobre una base de área de superficie corporal, estas dosis son de aproximadamente 0,5 y
0,6 veces la dosis humana máxima recomendada diaria de ribavirina, respectivamente.

mutagénesis

La ribavirina demostró actividad mutagénica en el ensayo de linfoma de ratón in vitro. No se observó actividad clastogénica en un ensayo de micronúcleo de ratón in vivo a dosis de hasta 2000 mg / kg. Sin embargo, los resultados de estudios publicados en la literatura muestran actividad clastogénica en el ensayo de micronúcleo de ratón in vivo a dosis orales de hasta 2000 mg / kg. Un ensayo letal dominante en ratas fue negativo, lo que indica que si se producen mutaciones en las ratas que no fueron transmitidos a través de los gametos masculinos. Sin embargo, el potencial riesgo carcinogénico para los humanos, no se puede excluir.

Deterioro de la fertilidad

En un estudio de fertilidad en ratas, la ribavirina mostró una reducción marginal en el recuento de esperma a la dosis de 100 mg / kg / día sin ningún efecto sobre la fertilidad. Tras el cese del tratamiento, la recuperación total de ocurrió después del ciclo 1 espermatogénesis. No se observaron anormalidades en el esperma en los estudios en ratones diseñados para evaluar el curso temporal y la reversibilidad de la degeneración testicular inducida por la ribavirina en dosis de 15 a 150 mg / kg / día (aproximadamente 0,1 a 0,8 veces la dosis humana máxima recomendada diaria de ribavirina) administrado durante 3 a 6 meses. Tras el cese del tratamiento, la recuperación esencialmente total de la toxicidad testicular inducida por la ribavirina era evidente dentro de 1 o 2 ciclos de espermatogénesis.

Las pacientes en edad fértil y los posibles pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil no deben recibir COPEGUS a menos que el paciente y su compañero / a están utilizando un método anticonceptivo eficaz (dos formas confiables). Sobre la base de una dosis múltiple vida media (t1 / 2) de la ribavirina de 12 días, la anticoncepción eficaz debe ser utilizado durante 6 meses después de la terapia (es decir, 15 vidas medias de holgura para ribavirina).

No hay estudios de toxicología reproductiva se han realizado con PEGASYS en combinación con COPEGUS. Sin embargo, el peginterferón alfa-2a y ribavirina cuando se administran separadamente, cada uno tiene efectos adversos en la reproducción. Se debe suponer que los efectos producidos por cualquier agente solo también serían causadas por la combinación de los dos agentes.

Toxicología 13.2Animal

En un estudio en ratas, se concluyó que la letalidad dominante no fue inducida por la ribavirina a dosis de hasta 200 mg / kg durante 5 días (hasta 1,7 veces la dosis humana máxima recomendada de ribavirina).

Los estudios a largo plazo en el ratón y de rata (18 a 24 meses; dosis de 20 a 75, y de 10 a 40 mg / kg / día, respectivamente, aproximadamente 0,1 a 0,4 veces la dosis humana máxima diaria de ribavirina) han

demostrado una relación entre exposición ribavirina crónica y un aumento de la incidencia de lesiones vasculares (hemorragias microscópicas) en ratones. En ratas, la degeneración de la retina se produjo en los controles, pero la incidencia se incrementó en ratas tratadas con ribavirina.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Pacientes con hepatitis C crónica

Los pacientes adultos

La seguridad y la eficacia de PEGASYS en combinación con COPEGUS para el tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C se evaluaron en dos ensayos clínicos controlados aleatorios. Todos los pacientes eran adultos, habían enfermedad hepática compensada, virus de la hepatitis C detectable, hígado diagnóstico de biopsia de la hepatitis crónica, y habían sido tratados previamente con interferón. cirrosis Aproximadamente el 20% de los pacientes en ambos estudios había compensado (Child-Pugh clase A). Los pacientes coinfectados por el VIH fueron excluidos de estos estudios.

En el Estudio NV15801, los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir PEGASYS 180 subcutánea mcg una vez por semana con un placebo oral, PEGASYS 180 mcg una vez por semana con COPEGUS 1000 mg por la boca (peso corporal inferior a 75 kg) o 1200 mg por la boca (peso corporal mayor de o igual a 75 kg) o interferón alfa-2b 3 MUI subcutáneas tres veces a la semana más ribavirina 1000 mg o 1200 mg por vía oral. Todos los pacientes recibieron 48 semanas de tratamiento seguidas de 24 semanas de libre de tratamiento de seguimiento. fue cegado COPEGUS o asignación de tratamiento con placebo. La respuesta virológica sostenida se definió como indetectable (menos de 50 UI / ml) de ARN de VHC en o después de semanas de estudio 68. PEGASYS en combinación con COPEGUS resultó en un SVR mayor en comparación con PEGASYS solo o interferón alfa-2b y ribavirina (Tabla 9). En todos los grupos de tratamiento, los pacientes con genotipo viral 1, independientemente de la carga viral,

Mesa 9Sustained respuesta virológica (RVS) a la combinación Terapia (Estudio NV15801)

	El interferón alfa-2b + Ribavirina 1000 mg o 1200 mg	**PEGASYS + placebo**	**PEGASYS + COPEGUS 1000 mg o 1200 mg**
todos los pacientes	197/444 (44%)	65/224 (29%)	241/453 (53%)
El genotipo 1	103/285 (36%)	29/145 (20%)	132/298 (44%)
genotipos 2-6	94/159 (59%)	36/79 (46%)	109/155 (70%)

Diferencia en la respuesta global del tratamiento (PEGASYS / COPEGUS - Interferon alfa-2b / ribavirina) fue 9% (IC 95% 2,3, 15,3).

En el Estudio NV15942, todos los pacientes recibieron PEGASYS 180 subcutánea mcg una vez por semana y fueron asignados aleatoriamente a tratamiento, ya sea para 24 o 48 semanas y a una dosis COPEGUS de cualquiera de 800 mg o 1000 mg / 1200 mg (para el peso corporal inferior a 75 kg / mayores que o igual a 75 kg). La asignación a los cuatro brazos de tratamiento se estratificó por el genotipo viral y el título viral del VHC línea de base. Los pacientes con el genotipo 1 y de alto título viral (definido como mayor que 2 x 106 copias de ARN de VHC / ml de suero) fueron asignados preferentemente a tratamiento durante 48 semanas.

La respuesta virológica sostenida (SVR) y VHC genotipo

HCV 1 y 4- Independientemente del título viral de línea de base, el tratamiento durante 48 semanas con Pegasys y 1.000 mg o 1.200 mg de COPEGUS resultaron en mayor SVR (definido como ARN del VHC indetectable al final del período de seguimiento sin tratamiento de 24 semanas) en comparación con el tratamiento más corto (24 semanas) y / o 800 mg COPEGUS.

VHC 2 y 3- Independientemente de título viral línea de base, el tratamiento durante 24 semanas con Pegasys y 800 mg de COPEGUS resultó en un SVR similar en comparación con un tratamiento más prolongado (48 semanas) y / o 1000 mg o 1200 mg de COPEGUS (véase la Tabla 10) .

El número de pacientes con genotipo 5 y 6 fueron demasiado escasos para permitir una evaluación significativa.

Mesa 10Sustained respuesta virológica como función de Genotipo (Estudio NV15942)

	24 semanas Tratamiento		48 semanas Tratamiento	
	PEGASYS + COPEGUS 800 mg (N = 207)	**PEGASYS + COPEGUS 1000 mg o 1200 mg * (N = 280)**	**PEGASYS + COPEGUS 800 mg (N = 361)**	**PEGASYS + COPEGUS 1000 mg o 1200 mg * (N = 436)**
El genotipo 1	29/101 (29%)	48/118 (41%)	99/250 (40%)	138/271 (51%)
Los genotipos 2, 3	79/96 (82%)	116/144 (81%)	75/99 (76%)	117/153 (76%)
genotipo 4	0/5 (0%)	7/12 (58%)	5/8 (63%)	9/11 (82%)

* 1000 mg para el peso corporal inferior a 75 kg; 1200 mg para el peso corporal mayor que o igual a 75 kg.

Los pacientes pediátricos

sujetos pediátricos no tratados previamente 5 a 17 años de edad (55% menos de 12 años de edad) con hepatitis C crónica, enfermedad hepática compensada y ARN-VHC detectable se trataron con COPEGUS aproximadamente 15 mg / kg / día más Pegasys 180 mcg / 1,73 m2 x área de superficie corporal una vez por semana durante 48 semanas. Todos los sujetos fueron seguidos durante 24 semanas post-tratamiento. Respuesta virológica sostenida (SVR) se definió como indetectable (menos de 50 UI / ml) de ARN de VHC en o después del estudio semana 68. Un total de 114 sujetos fueron aleatorizados para recibir ya sea el tratamiento de combinación de COPEGUS más Pegasys o monoterapia PEGASYS; sujetos que fallan PEGASYS monoterapia a las 24 semanas o más tarde podrían recibir COPEGUS de etiqueta abierta más Pegasys. Los brazos aleatorios iniciales fueron equilibrados para factores demográficos; 55 sujetos recibieron tratamiento inicial combinación de COPEGUS más Pegasys y 59 recibieron PEGASYS más placebo; en la población general por intención de tratar, 45% eran mujeres, el 80% eran caucásicos, y el 81% estaban infectados con VHC de genotipo 1. Los resultados de RVS se resumen en la Tabla 11.

Mesa 11Sustained respuesta virológica (Estudio NV17424)

	PEGASYS 180 mcg / 1,73 m² x BSA + COPEGUS 15 mg / kg * (N = 55)	**PEGASYS 180 mcg / 1,73 m² x BSA + Placebo* (N = 59)**
Todos los genotipos del VHC **	29 (53%)	12 (20%)
VHC de genotipo 1	21/45 (47%)	8/47 (17%)
VHC de genotipo 1 no ***	8/10 (80%)	4/12 (33%)

* Los resultados indican indetectables de ARN-VHC se define como ARN del VHC de menos de 50 UI / ml a las 24 semanas después del tratamiento mediante la prueba de v2 AMPLICOR HCV

** duración del tratamiento fue de 48 semanas programada independientemente del genotipo

*** Incluye los genotipos del VHC y otros 2,3

14.2 Otros factores predictivos de respuesta al tratamiento

las tasas de respuesta al tratamiento son más bajas en pacientes con factores de mal pronóstico que reciben terapia con interferón alfa pegilado. En estudios NV15801 y NV15942, las tasas de respuesta al tratamiento fueron menores en los pacientes mayores de 40 años (50% vs. 66%), en pacientes con cirrosis (47% vs. 59%), en pacientes que pesen más de 85 kg (49% vs. 60%), y en pacientes con el genotipo 1 con alta vs. carga viral baja (43% vs. 56%). pacientes afroamericanos tenían tasas de respuesta más bajas en comparación con los

caucásicos.

En estudios NV15801 y NV15942, la falta de respuesta virológica precoz a las 12 semanas (definido como ARN del VHC indetectable o mayor que 2 log10 más baja que la línea de base) fue motivo de la interrupción del tratamiento. De los pacientes que carecían de una respuesta virológica precoz a las 12 semanas y completó un curso de la terapia recomendada a pesar de una opción de protocolo definidos por interrumpir el tratamiento, 5/39 (13%) alcanzaron una RVS. De los pacientes que carecían de una respuesta virológica precoz a las 24 semanas, 19 completaron un curso completo de la terapia y ninguno logró una RVS.

14.3 Chronic Hepatitis C / coinfectados pacientes con VIH

En el Estudio NR15961, los pacientes con CHC / VIH se asignaron al azar para recibir ya sea PEGASYS 180 subcutánea mcg una vez por semana, más un placebo oral, PEGASYS 180 mcg una vez a la semana más COPEGUS 800 mg por vía oral diariamente o interferón alfa-2a, 3 MUI subcutáneas tres veces a la semana más COPEGUS 800 mg por vía oral diariamente. Todos los pacientes recibieron 48 semanas de tratamiento y respuesta virológica (SVR) se evaluó a las 24 semanas de libre de tratamiento de seguimiento sostenidos. COPEGUS o tratamiento placebo asignación fue cegado en los brazos de tratamiento Pegasys. Todos los pacientes eran adultos, habían enfermedad hepática compensada, virus de la hepatitis C detectable, hígado diagnóstico de biopsia de la hepatitis C crónica, y habían sido tratados previamente con interferón. Los pacientes también tenían CD4 + células cuentan mayor que o igual a 200 células recuento mayor que o igual a 100 células / mm3, pero menos de 200 células / mm3 y el VIH-1 de ARN de menos de 5.000 copias / ml, y de estado estable de células / mm3 o CD4 + del VIH. Aproximadamente el 15% de los pacientes en el estudio tenían cirrosis. Los resultados se muestran en la Tabla 12.

Mesa 12Sustained respuesta virológica en pacientes con hepatitis C coinfectados por el VIH (Estudio NR15961)

	El interferón alfa-2a + COPEGUS 800 mg (N = 289)	**PEGASYS + Placebo (N = 289)**	**PEGASYS + COPEGUS 800 mg (N = 290)**
todos los pacientes	33 (11%)	58 (20%)	116 (40%)
El genotipo 1	12/171 (7%)	24/175 (14%)	51/176 (29%)
Los genotipos 2, 3	18/89 (20%)	32/90 (36%)	59/95 (62%)

las tasas de respuesta al tratamiento fueron menores en los pacientes CHC / VIH con factores de mal pronóstico (incluyendo VHC de genotipo 1, ARN de VHC mayor que 800.000 UI / ml, y la cirrosis) que recibe la terapia con interferón alfa pegilado.

De los pacientes que no demuestran o bien ARN del VHC indetectable o al menos una reducción de 2 log10 del valor basal en el ARN del VHC título de las 12 semanas de Pegasys en combinación con COPEGUS, 2% (2/85) logrado una RVS.

En pacientes con HCC con coinfección por el VIH que recibieron 48 semanas de PEGASYS solo o en combinación con el tratamiento COPEGUS, media y la mediana títulos de ARN de VIH no aumentó por encima de la línea de base durante el tratamiento o 24 semanas post tratamiento.

16 PRESENTACIÓN / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

COPEGUS□ (ribavirina) está disponible en forma de comprimidos para administración oral. Cada comprimido contiene 200 mg de ribavirina y es de color rosa claro a rosa coloreado, plana,, recubierta con película, y grabado con RIB 200 en un lado y ROCHE en el otro lado de forma ovalada. Se empaquetan como botella de 168 comprimidos (NDC 0004-0086-94).

Almacenamiento y manipulación

Guarde el frasco COPEGUS□ tabletas a 25 ° C (77 ° F); Se permiten excursiones entre 15ºC y 30ºC (59ºF y

86ºF) [ver Temperatura ambiente controlada USP]. Mantenga el envase bien cerrado.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

- “Ver etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Guía del medicamento)”

El embarazo

Los pacientes deben ser informados de que la ribavirina puede causar defectos de nacimiento y / o muerte del feto expuesto. La terapia COPEGUS no debe ser utilizado por mujeres que están embarazadas o por los hombres cuyas parejas están embarazadas. El cuidado extremo se debe tomar para evitar el embarazo en pacientes de sexo femenino y en las parejas de los pacientes varones que toman terapia de COPEGUS y durante 6 meses después de la terapia. Los pacientes deben usar dos métodos anticonceptivos confiables mientras está tomando la terapia COPEGUS y durante 6 meses después del tratamiento. La terapia COPEGUS no debe iniciarse hasta que se haya obtenido un informe de una prueba de embarazo negativa inmediatamente antes del inicio de la terapia. Los pacientes deben realizar una prueba de embarazo mensualmente durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la terapia.

Las pacientes en edad fértil y los posibles pacientes varones con parejas mujeres en edad fértil deben ser advertidos de los riesgos teratogénicos / embriocidales y deben ser instruidos para practicar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con COPEGUS y durante 6 meses después de la terapia. Se debe advertir a los pacientes a notificar al proveedor de atención médica inmediata en caso de un embarazo [véase Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones (5.1)].

Anemia

El evento adverso más común asociado con ribavirina es la anemia, que puede ser grave [ver recuadro de advertencia, advertencias y precauciones (5.2) y Reacciones adversas (6.1)]. Los pacientes deben ser advertidos de que las evaluaciones de laboratorio se requieren antes de iniciar la terapia COPEGUS y periódicamente después [ver Advertencias y precauciones (5.9)]. Se aconseja que los pacientes sean bien hidratado, especialmente durante las etapas iniciales del tratamiento.

Los pacientes que desarrollan mareos, confusión, somnolencia y fatiga deben ser advertidos para evitar conducir o manejar maquinaria.

Los pacientes deben ser advertidos de tomar COPEGUS con los alimentos.

Los pacientes deben ser interrogados sobre antecedentes de abuso de drogas antes de iniciar COPEGUS / PEGASYS, como la recaída de la adicción a las drogas y sobredosis de drogas han sido reportados en pacientes tratados con interferones.

Los pacientes deben ser advertidos de no beber alcohol, ya que el alcohol puede agravar la infección por hepatitis C crónica.

Los pacientes deben ser informados sobre qué hacer en caso de que se pierda una dosis de COPEGUS. Las dosis perdidas deben tomarse tan pronto como sea posible durante el mismo día. Los pacientes no deben duplicar la dosis siguiente. Los pacientes deben ser advertidos de llamar a su proveedor de atención médica si tienen preguntas.

Los pacientes deben ser informados de que el efecto de PEGASYS tratamiento / COPEGUS de infección de hepatitis C en la transmisión no se conoce, y que las precauciones apropiadas para prevenir la transmisión del virus de la hepatitis C durante el tratamiento o en caso de fracaso del tratamiento debe ser tomada.

Los pacientes deben ser informados sobre los posibles beneficios y riesgos asociados al uso de COPEGUS. Las instrucciones sobre el uso adecuado debe dar, incluyendo la revisión de los contenidos de la guía de medicamentos cerrado, que no es una divulgación de todos o los posibles efectos adversos.

Guía del medicamento

COPEGUS□ (Co-PEG-

UHS)

(ribavirin

a) Tablets

Lea esta Guía del medicamento cuidadosamente antes de empezar a tomar COPEGUS y leer la Guía del medicamento cada vez que reciba más COPEGUS. Es posible que haya nueva información. Esta información no reemplaza la consulta con su médico acerca de su condición médica o su tratamiento.

También lea la Guía del medicamento para PEGASYS (peginterferón alfa-2a).

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre COPEGUS?

1. **No debe tomar COPEGUS solo para tratar la infección por hepatitis C crónica**. COPEGUS se deben utilizar con PEGASYS para tratar la infección crónica por hepatitis C.

2. **COPEGUS pueden hacer que usted tenga un problema en la sangre (anemia hemolítica) que puede empeorar cualquier problema del corazón que tiene, y hacer que tenga un ataque al corazón o morir.** Informe a su médico si alguna vez ha tenido algún problema del corazón. COPEGUS puede no ser adecuado para usted. Si usted tiene dolor en el pecho mientras se toma COPEGUS, obtener atención médica de emergencia de inmediato.

3. **COPEGUS pueden causar defectos de nacimiento o la muerte del feto.** Si está embarazada o su pareja sexual está embarazada, no tome COPEGUS. Usted o su pareja sexual no debe quedar embarazada mientras toma COPEGUS y durante 6 meses después del tratamiento ha terminado. Debe usar dos formas de control de la natalidad cuando se toma COPEGUS y durante los 6 meses posteriores al tratamiento.

    - Las mujeres deben hacerse una prueba de embarazo antes de comenzar COPEGUS, cada mes mientras tratado con COPEGUS, y cada mes durante los 6 meses después del tratamiento con COPEGUS.
    - **Si usted o su pareja sexual femenina se queda embarazada** al tomar COPEGUS o dentro de 6 meses después de dejar de tomar COPEGUS, informe a su proveedor de atención médica de inmediato. Usted o su profesional de la salud debe comunicarse con el Registro de embarazos Ribavirina llamando al 1-800-593-2214. El Registro de embarazo Ribavirina recopila información acerca de lo que ocurre con las madres y sus bebés si la madre toma COPEGUS durante el embarazo.

¿Cuál es COPEGUS?

COPEGUS es un medicamento recetado que se utiliza con otro medicamento llamado PEGASYS (peginterferón alfa-2a) para tratar crónica (que dura mucho tiempo), la infección de la hepatitis C en personas 5 años de edad cuyo hígado sigue funcionando con normalidad, y que no han sido tratados antes con una medicamento llamado un alfa interferón. No se sabe si COPEGUS es seguro y funciona en niños menores de 5 años de edad.

Quién no debe tomar COPEGUS?

Consulte "¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre COPEGUS?"

No tome COPEGUS si:

- **tiene ciertos tipos de hepatitis** causada por el sistema inmunitario ataca el hígado (hepatitis autoinmune)
- **tener ciertos trastornos de la sangre, tales como anemia importante o de células falciformes talasemia (hemoglobinopatías)**
- **tomar didanosina** (Videx o Videx EC)

Hable con su médico antes de comenzar el tratamiento con COPEGUS si usted tiene cualquiera de estas condiciones médicas.

¿Qué le debería decir a mi médico antes de tomar COPEGUS?

Antes de tomar COPEGUS, si usted tiene o ha tenido a su profesional de la salud:

- **tratamiento para la hepatitis C que no funcionó para usted**
- **reacciones alérgicas graves a COPEGUS o a cualquiera de los ingredientes en COPEGUS.** Consulte el final de esta Guía del medicamento para obtener una lista de ingredientes.
- **problemas respiratorios.** COPEGUS pueden causar o empeorar los problemas respiratorios que ya tiene.
- **problemas de la vista**. COPEGUS pueden causar problemas en los ojos o empeorar problemas de los ojos que ya tiene. Usted debe tener un examen ocular antes de empezar el tratamiento con COPEGUS.

- **ciertos trastornos sanguíneos tales como anemia**
- **presión arterial alta, problemas del corazón o ha tenido un ataque al corazón**. Su médico debe examinar su sangre y el corazón antes de empezar el tratamiento con COPEGUS.

- **problemas tiroideos**
- **diabetes.** COPEGUS y la terapia de combinación con PEGASYS pueden hacer que su diabetes peor o más difícil de tratar.
- **problemas del hígado** aparte de infección por el virus C de la hepatitis
- **virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) u otros problemas de inmunidad**
- **problemas de salud mental,** incluyendo la depresión o pensamientos de suicidio
- **problemas de riñon**
- **un trasplante de órganos**
- **adicción a las drogas o el abuso**
- **la infección con virus de la hepatitis B**
- **cualquier otra condición médica**
- **si está amamantando.** No se sabe si COPEGUS pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si va a tomar COPEGUS o amamantar.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluyendo la prescripción y medicamentos sin receta, vitaminas y suplementos de hierbas. Algunos medicamentos pueden causar efectos secundarios si se toman mientras se está usando también COPEGUS. Algunos medicamentos pueden afectar el funcionamiento de COPEGUS o COPEGUS pueden afectar al funcionamiento de sus otros medicamentos.

En especial, informe a su médico si usted toma medicamentos para tratar el VIH, incluyendo didanosina (Videx o Videx EC), o si está tomando azatioprina (Imuran o Azasan).

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de ellos para mostrar su profesional médico o farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento.

¿Cómo debo tomar COPEGUS?

- Tomar COPEGUS exactamente como su médico le indica. Su médico le dirá la cantidad de COPEGUS tomar y cuándo tomarlo. Para niños de 5 años de edad en adelante su médico le prescribirá la dosis de COPEGUS en función del peso.
- Tomar COPEGUS con los alimentos.
- Si se olvida una dosis de COPEGUS, tome la dosis que olvidó tan pronto como sea posible durante el mismo día. No duplique la dosis siguiente. Si tiene alguna pregunta acerca de qué hacer, llame a su proveedor de atención médica.
- Si se toman en exceso COPEGUS, llame a su profesional médico o centro de control de intoxicaciones de inmediato, o ir a la sala de urgencias del hospital más cercano.
- Su médico debe realizar análisis de sangre antes de empezar el tratamiento con COPEGUS, en las semanas 2 y 4 del tratamiento, y luego, según sea necesario para ver qué tan bien está tolerando el tratamiento y para detectar efectos secundarios. Su médico puede cambiar su dosis de COPEGUS basado en los resultados de pruebas de sangre o efectos secundarios que pueda tener.
- Si usted tiene problemas del corazón, su médico debe controlar su corazón haciendo un electrocardiograma antes de empezar el tratamiento con COPEGUS, y si es necesario durante el tratamiento.

¿Qué debo evitar al tomar COPEGUS?

- **COPEGUS puede hacer sentir cansado, mareado o confundido. No debe conducir o manejar maquinaria si usted tiene cualquiera de estos síntomas.**
- **No tomes alcohol,** incluyendo cerveza, vino y licor. Esto puede hacer que su enfermedad hepática peor.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de COPEGUS? COPEGUS pueden causar efectos secundarios graves, incluyendo:

Consulte "¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre COPEGUS?"

- **La hinchazón y la irritación del páncreas (pancreatitis).** Es posible que tenga dolor de estómago, náuseas, vómitos o diarrea.

- **reacciones alérgicas graves.** Los síntomas pueden incluir urticaria, sibilancias, dificultad para respirar, dolor en el pecho, hinchazón de la boca, la lengua o los labios, o erupción cutánea grave.
- **problemas respiratorios graves.** La dificultad para respirar puede ser un signo de una infección pulmonar grave (neumonía), que puede conducir a la muerte.
- **problemas oculares graves** que pueden conducir a la pérdida de visión o ceguera.
- **Los problemas del hígado.** Algunas personas pueden desarrollar un empeoramiento de la función hepática. Informe a su médico de inmediato si usted tiene cualquiera de estos síntomas: hinchazón de estómago, confusión, orina de color marrón y ojos amarillos.
- **Depresión severa**
- **Los pensamientos suicidas y los intentos**
- **Efecto sobre el crecimiento en los niños.** Los niños pueden experimentar un retraso en el aumento de peso y el aumento de la altura durante el tratamiento con PEGASYS y COPEGUS. Para ponerse al día en el crecimiento sucede después del tratamiento se detiene, pero algunos niños pueden no alcanzar la altura que se espera que tenga antes del tratamiento. Hable con su médico si usted está preocupado por el crecimiento de su hijo durante el tratamiento con PEGASYS y COPEGUS.

Llame a su profesional médico u obtenga ayuda médica de inmediato si tiene alguno de los síntomas mencionados anteriormente. Estos pueden ser signos de un efecto secundario grave del tratamiento COPEGUS.

Los efectos secundarios comunes de COPEGUS tomadas con PEGASYS incluyen:

- síntomas similares a la gripe, sensación de cansancio, dolor de cabeza, agitación, junto con alta temperatura (fiebre), y dolores musculares o articulares
- cambios de humor, sentirse irritable, ansiedad y dificultad para dormir
- pérdida de apetito, náuseas, vómitos y diarrea
- perdida de cabello
- Comezón

Informe a su médico acerca de cualquier efecto secundario que le moleste o que no desaparezca.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios del tratamiento con COPEGUS. Para obtener más información, consulte a su médico o farmacéutico.

Llame a su médico para consejo médico sobre efectos secundarios. Puede reportar efectos secundarios a la FDA

al 1-800-FDA-1088. También puede reportar sus efectos secundarios al Genentech al 1-888-835-2555.

¿Cómo debo guardar COPEGUS?

- Se debe almacenar entre tabletas y 59□F 86□F (15□C y 30□C).
- Mantener el frasco bien cerrado.

Mantenga COPEGUS y todos los medicamentos fuera del alcance

de los niños. Información general sobre el uso seguro y eficaz de

COPEGUS

No se sabe si el tratamiento con COPEGUS en combinación con PEGASYS evitará que una persona infectada propagar el virus de la hepatitis C a otra persona mientras está en tratamiento.

Los medicamentos se prescriben a veces para fines distintos de los enumerados en una guía de la medicación. No utilice COPEGUS para una enfermedad para la cual no fue recetado. No le dé COPEGUS a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Se puede hacerles daño.

Esta Guía del medicamento resume la información más importante sobre COPEGUS. Si desea más información,

hable con su proveedor de atención médica. Puede pedir a su médico o farmacéutico para obtener información acerca de COPEGUS que está escrita para los profesionales sanitarios.

¿Cuáles son los ingredientes de COPEGUS?

Ingrediente activo: ribavirina

Ingredientes Inactivos: El núcleo del comprimido contiene almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico, almidón de maíz y estearato de magnesio. El revestimiento del comprimido contiene Chromatone-P o Opadry Pink (hecho mediante el uso de hidroxipropil metil celulosa, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo sintético, y óxido de hierro rojo sintético), etil celulosa (ECD-30), y triacetina.

Esta Guía del medicamento ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y

Fármacos de Estados Unidos. MG Revisado: agosto de 2011

COPEGUS y PEGASYS son marcas registradas de Hoffmann-La Roche Inc.

Distributed by:

Genentech USA, Inc.
A Member of the Roche Group
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990

PI Revisado: agosto de 2011

CST_209963_PI_2011_10_K

♥ 2011 Γενεντεχη, Ινχ. Τοδοσ λοσ δερεχηοσ ρεσερϖαδοσ.

CLAVES DEL información de prescripción
Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar PEGASYS con seguridad y eficacia. Ver ficha técnica completa de PEGASYS.

PEGASYS□ (peginterferón alfa-2a)
Solución para inyección subcutánea
Aprobación inicial en los Estados Unidos: 2002

ADVERTENCIA: RIESGO DE TRASTORNOS GRAVES Y EFECTOS asociado con ribavirina
Ver ficha técnica completa de advertencia en el envase completo.

- **Puede provocar o agravar trastornos neuropsiquiátricos fatales o potencialmente mortal, autoinmunes, isquémicos y trastornos infecciosos. Vigilar de cerca y retirar la terapia con persistente grave o empeoramiento de signos o síntomas de los trastornos anteriores (5)**

Uso con ribavirina

- **La ribavirina puede causar defectos de nacimiento y muerte fetal;**

---------- últimos cambios importantes CAMBIOS----------

en caja Warning02 / 2011	
Indicaciones y uso, hepatitis C crónica (1,1)	08/2011
Dosificación y administración	
Preparación y Administración (2.8)	02/2011
Insuficiencia renal (2,5)	08/2011
Hepatitis C crónica (2,1)	08/2011
Modificaciones de la dosis (2,4)	08/2011
Contraindicaciones (4) 02/2011	
Advertencias y precauciones	
Uso con ribavirina incluyendo COPEGUS (5,1)	02/2011
Insuficiencia hepática y hepatitis exacerbaciones (5.9)	02/2011
impacto en el crecimiento en Pediatric	Los
pacientes (5,15)	08/2011
Pruebas de laboratorio (5,17) 08/2011	

Indicaciones y ---------- USO ----------
PEGASYS es un antiviral indicado para:
Tratamiento de la hepatitis C crónica (CHC) en pacientes de 5 años de edad y mayores con enfermedad hepática compensada no tratados previamente con interferón alfa, en pacientes con evidencia histológica de cirrosis y enfermedad hepática compensada, y en adultos con coinfección CHC / VIH y el recuento de CD4 mas grande que
100 células / mm3 (1,1)

- se recomienda la terapia de combinación con COPEGUS menos que el paciente tiene contraindicación o intolerancia significativa a COPEGUS (1.1)

Pegasys en monoterapia está indicado para:

- El tratamiento de pacientes adultos con HBeAg positivo y HBeAg negativo hepatitis B crónica que han enfermedad hepática compensada y evidencia de replicación viral y la inflamación del hígado (1,2)

DOSIS Y ---------- ADMINISTRACIÓN ----------

- PEGASYS se administra por inyección subcutánea
- En pacientes adultos con CHC o hepatitis B crónica, PEGASYS se dosifica como 180 mcg por semana y la duración del tratamiento depende de la indicación, el genotipo, y si se administra con COPEGUS (2.2, 2.3, 2.4)
- En los pacientes pediátricos con CHC, PEGASYS se dosifica como 180 mcg / 1,73 m2 x BSA por semana, en combinación con COPEGUS, y la duración del tratamiento depende del genotipo (2,1)
- reducción de la dosis se recomienda en pacientes que experimentan ciertas anormalidades de laboratorio, reacciones adversas o insuficiencia renal (2.5, 12.3)

---------- formas de dosificación y FORTALEZAS ----------

- 180 mcg / ml Vial para un solo uso (3)
- 180 mcg / 0.5 ml Jeringa prellenada para un solo uso (3)

---------- Contraindicaciones ----------

- hepatitis autoinmune (4)
- descompensación hepática en pacientes con cirrosis (4)
- El uso en recién nacidos / bebés (4)
- reacciones de hipersensibilidad conocidos tales como urticaria, angioedema, broncoconstricción y anafilaxis a los interferones alfa o cualquier componente del producto (4, 5)

contraindicaciones adicionales para su uso con ribavirina:

- las mujeres y los hombres cuyas parejas están embarazadas en terapia de combinación con COPEGUS embarazadas (4, 8.1)
- Hemoglobinopatías (por ejemplo, talasemia mayor, anemia de células falciformes) (4)
- La administración conjunta con didanosina

---------- Y ADVERTENCIAS PRECAUCIONES ----------

Uso con ribavirina

- Los defectos de nacimiento y muerte fetal: los pacientes deben tener una prueba de embarazo negativa antes de la terapia, usar 2 o más formas de anticoncepción, y tienen pruebas de embarazo mensuales (5,1)
- anemia hemolítica (5,1)
- Antecedentes de enfermedad cardiaca significativa o inestable (5.3)

Los pacientes que exhiben los siguientes eventos deben ser estrechamente monitorizados y pueden requerir reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento:

- eventos neuropsiquiátricos (5.2)
- Los trastornos autoinmunes y endocrinas (incluyendo trastornos de la tiroides; hiperglucemia) (5.5, 5.6)
- trastornos oftalmológicos (5.7)
- trastornos cerebrovasculares (5,8)
- descompensación hepática en pacientes cirróticos. La exacerbación de la hepatitis durante el tratamiento de la hepatitis B (5,9)
- trastornos pulmonares (5.10)
- Infecciones (bacteriana, viral, fúngica) (5,11)
- supresión de la médula ósea (5,4)
- Colitis y pancreatitis (5.12, 5.13)
- Hipersensibilidad y reacciones de la piel graves, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (5.14)
- deterioro del crecimiento con la terapia de combinación en pacientes pediátricos (5.15)
- La neuropatía periférica cuando se utiliza en combinación con telbivudina (5.16)

---------- ADVERSO REACCIONES----------

Las reacciones adversas más comunes (incidencia mayor que 40%) son fatiga / astenia, pirexia, mialgia y dolor de cabeza. (6,1)

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes pediátricos fueron similares a los observados en adultos. (6,1)

Para reportar sospechas de reacciones adversas en contacto con Genentech al 1-888-835-2555 o la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

---------- DROGAS INTERACCIONES ----------

- Fármacos metabolizados por CYP1A2: supervisar el incremento de los niveles séricos de teofilina y ajustar la dosis en consecuencia (7,2)
- Metadona: vigilar los signos y síntomas de toxicidad metadona (7,3)
- Los análogos de nucleósidos: vigilar de cerca para toxicidades y reducir la dosis o interrumpir PEGASYS / COPEGUS o ambos debe empeorar evento (7,4)
- Zidovudina: vigilar por empeoramiento de la neutropenia y / o anemia con PEGASYS / COPEGUS (7,4)
- Azatioprina (7,4)

---------- USO EN ESPECÍFICO POBLACIONES ----------

- Registro de embarazos Ribavirina (8,1)
- Pediatría: La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 5 años de edad no han sido establecidas (8,4)
- Los pacientes geriátricos: neuropsiquiátrico, cardíaca y reacciones adversas (de tipo gripal) sistémicos pueden ser más graves (8,5)
- pacientes hepáticos: El estado clínico y la función hepática deben ser estrechamente monitorizados y el tratamiento se debe interrumpir de inmediato si se produce una descompensación (8,6)
- Insuficiencia renal: dosis PEGASYS debe reducirse en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml / min (2.5, 8.7)
- Trasplante de órganos: seguridad y eficacia no han sido estudiados (8,8)
- Chronic Hepatitis B: seguridad y eficacia no han sido establecidas en pacientes con hepatitis B coinfectados con VHC o VIH (8,9)

Ver 17 para obtener INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE y la FDA
Guía del Medicamento aprobado.

Revisado: 08/2011

Información completa: CONTENIDO * ADVERTENCIA: RIESGO DE TRASTORNOS GRAVES y ribavirina efectos asociados

1 INDICACIONES Y USO
- 1.1 Hepatitis C crónica
- 1.2 La hepatitis B crónica

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN
- 2.1 Hepatitis C crónica
- 2.2 Hepatitis C crónica con coinfección VIH
- 2.3 La hepatitis B crónica
- 2.4 Modificaciones de la dosis
- 2.5 Insuficiencia renal
- 2.6 Función del hígado
- 2.7 Suspensión de las dosis
- 2.8 Preparación y Administración

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 Contraindicaciones

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
- 5.1 Uso con ribavirina incluyendo COPEGUS
- 5.2 Neurosiquiátrico
- 5.3 Desordenes cardiovasculares
- 5.4 Supresión de la médula ósea
- 5.5 Los trastornos autoinmunes
- 5.6 Desordenes endocrinos
- 5.7 Trastornos oftalmológicos
- 5.8 Los trastornos cerebrovasculares
- 5.9 Insuficiencia hepática y hepatitis exacerbaciones
- 5.10 Trastornos pulmonares
- 5.11 infecciones
- 5.12 Colitis
- 5.13 pancreatitis
- 5.14 hipersensibilidad
- 5.15 Impacto en el crecimiento en pacientes pediátricos
- 5.16 Neuropatía periférica
- 5.17 Pruebas de laboratorio

6 REACCIONES ADVERSAS
- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 inmunogenicidad
- 6.3 Experiencia post-comercialización

7 INTERACCIONES CON LA DROGAS
- 7.1 Fármacos metabolizados por citocromo P450
- 7.2 La teofilina
- 7.3 Metadona
- 7.4 Los análogos de nucleósidos

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
- 8.1 El embarazo
- 8.3 Madres lactantes
- 8.4 uso pediátrico
- 8.5 uso geriátrico
- 8.6 Deterioro hepático
- 8.7 Insuficiencia renal
- 8.8 Receptores de trasplantes de órganos
- 8.9 La hepatitis B crónica

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 farmacodinámica
- 12.3 farmacocinética
- 12.4 Microbiología

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS
- 14.1 Estudios de hepatitis C crónica 1, 2, y 3: Pegasys en monoterapia
- 14.2 Estudios de hepatitis C crónica 4, 5, y 6: / COPEGUS Terapia de combinación PEGASYS
- 14.3 Chronic Hepatitis C y la coinfección con el VIH (CHC / VIH) Estudio 7: Pegasys en monoterapia y la terapia combinada PEGASYS / COPEGUS
- 14.4 Estudios hepatitis B crónica 8 y 9: Pegasys en monoterapia

16 PRESENTACIÓN / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE
- 17.1 Información para los pacientes

* Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran

Información de prescripción completa

ADVERTENCIA: RIESGO DE TRASTORNOS GRAVES y ribavirinaEFECTOS -asociado

Los interferones alfa, incluyendo PEGASYS (peginterferón alfa-2a), pueden causar o agravar fatal o potencialmente mortales neuropsiquiátrico, autoinmunes, isquemia, y trastornos infecciosos. Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente con evaluaciones clínicas y de laboratorio periódicas. La terapia debe ser retirada en pacientes con signos o síntomas de estas condiciones persistentemente severas o de empeoramiento. En muchos, pero no todos los casos, estos trastornos se resuelven después de interrumpir la terapia PEGASYS [ver Advertencias y precauciones (5.2, 5.5, 5.8, 5.11, 5.14, 5.16), las reacciones adversas (6.1) y no clínicos de Toxicología (13.1)].

Uso con ribavirina

Ribavirina, incluyendo COPEGUS□, puede causar defectos de nacimiento y / o muerte del feto. El cuidado extremo se debe tomar para evitar el embarazo en pacientes de sexo femenino y en las parejas de los pacientes varones. La ribavirina provoca anemia hemolítica. La anemia asociada con la terapia de

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Hepatitis C crónica

PEGASYS, peginterferón alfa-2a, solo o en combinación con COPEGUS, está indicado para el tratamiento de los pacientes de 5 años de edad y mayores con hepatitis C (CHC), la infección crónica por virus que han enfermedad hepática compensada y que no han sido tratados previamente con interferón alfa . Se ha demostrado eficacia en sujetos con enfermedad hepática compensada y evidencia histológica de cirrosis (Child-Pugh clase A) y en sujetos adultos con enfermedad clínicamente estable VIH y el recuento de CD4 mayor de 100 células / mm3.

Los siguientes puntos deben ser considerados al iniciar el tratamiento con PEGASYS y COPEGUS:

- El uso de Pegasys en monoterapia no se recomienda para el tratamiento del CHC menos que un paciente tiene una contraindicación o intolerancia significativa a la ribavirina. La terapia de combinación proporciona sustancialmente mejores tasas de respuesta que la monoterapia [ver Estudios clínicos (14)].
- Seguridad y eficacia no ha sido demostrada para el tratamiento de más de 48 semanas.
- La seguridad y eficacia no han sido establecidas en el hígado u otros receptores de trasplante de órganos [ver Uso en poblaciones específicas (8.7)].

1.2 La hepatitis B crónica

PEGASYS está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con HBeAg positivo y HBeAg negativo hepatitis B crónica que han enfermedad hepática compensada y evidencia de replicación viral y la inflamación del hígado.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

PEGASYS se administra por inyección subcutánea en el abdomen o en el muslo. Ver COPEGUS prospecto para todas las instrucciones con respecto a la dosificación y administración COPEGUS.

2.1 Hepatitis C crónica

Los pacientes adultos

Pegasys en monoterapia:

La dosis recomendada de Pegasys en monoterapia para la hepatitis C crónica es 180 mcg (1 ml vial o 0,5 ml jeringa precargada) una vez por semana durante 48 semanas.

PEGASYS / COPEGUS Terapia Combinada:

La dosis recomendada de PEGASYS cuando se usa en combinación con ribavirina para la hepatitis C crónica es 180 mcg (1 ml vial o 0,5 ml jeringa precargada) una vez por semana. La dosis recomendada de COPEGUS y la duración de la terapia / COPEGUS PEGASYS se basa en el genotipo viral (véase la Tabla 1).

La dosis diaria de COPEGUS es de 800 mg a 1200 mg administrados por vía oral en dos dosis divididas. COPEGUS se deben tomar con la comida.

Mesa 1PEGASYS y COPEGUS Dosificación recomendaciones

La hepatitis C genotipo del virus	PEGASYS dosis (una vez a la semana)	dosis COPEGUS (diario)	Duración
Los genotipos 1, 4	180 mcg	<75 kg = 1,000 mg ≥75 κγ = 1,200 μγ	48 semanas 48 semanas
Los genotipos 2, 3	180 mcg	800 mg	24 semanas

Genotipos 2 y 3 no mostraron respuesta aumentó con el tratamiento más allá de 24 semanas (véase la Tabla 13). Los datos sobre los genotipos 5 y 6 son insuficientes para recomendaciones de dosificación.

Los pacientes pediátricos

PEGASYS / COPEGUS Terapia Combinada:

PEGASYS se administra como 180 mcg / 1,73 m2 x BSA por vía subcutánea una vez por semana, hasta una dosis máxima de 180 mcg, y se debe dar en combinación con COPEGUS. La duración del tratamiento recomendado para pacientes con genotipo 2 o 3 es de 24 semanas y para otros genotipos es de 48 semanas.

COPEGUS está disponible sólo como un comprimido de 200 mg y por lo tanto el médico debe determinar si esta tableta de tamaño puede ser tragada por el paciente pediátrico. COPEGUS deben administrarse con alimentos. Las dosis recomendadas para COPEGUS se proporcionan en la Tabla 2. Los pacientes que inician el tratamiento antes de los 18 años debe mantener la dosificación pediátrica a través de la finalización de la terapia.

Mesa Recomendaciones 2COPEGUS de dosificación para pacientes pediátricos

Peso corporal en kilogramos (kg)	COPEGUS dosis diaria *	COPEGUS número de comprimidos
23 - 33	400 mg / día	1 x 200 mg de la tableta AM 1 x 200 mg de la tableta PM
34 - 46	600 mg / día	1 x 200 mg de la tableta AM 2 x 200 mg comprimidos PM
47-59	800 mg / día	2 x 200 mg comprimidos AM 2 x tabletas de 200 mg PM
60-74	1000 mg / día	2 x comprimidos de 200 mg de AM 3 x 200 mg comprimidos PM
≥75	1200 mg / día	3 x 200 mg comprimidos AM 3 x 200 mg comprimidos PM

* Aproximadamente 15 mg / kg / día

2.2 Hepatitis C crónica con coinfección VIH

Los pacientes adultos

Pegasys en monoterapia:

La dosis recomendada de Pegasys en monoterapia para la hepatitis C crónica en pacientes coinfectados por el VIH es 180 mcg (1 ml vial o 0,5 ml jeringa precargada) una vez por semana durante 48 semanas.

PEGASYS / COPEGUS Terapia Combinada:

La dosis recomendada cuando se utiliza en combinación con ribavirina es PEGASYS 180 mcg una vez por semana y COPEGUS 800 mg por vía oral diariamente administrada en dos dosis divididas durante un total de 48 semanas, independientemente del genotipo.

Desde COPEGUS absorción aumenta cuando se administra con una comida, los pacientes se les aconseja tomar COPEGUS con los alimentos.

2.3 La hepatitis B crónica

Los pacientes adultos

Pegasys en monoterapia:

La dosis recomendada de Pegasys en monoterapia para la hepatitis B es 180 mcg (1 ml vial o 0,5 ml jeringa precargada) una vez por semana durante 48 semanas.

2.4 Modificaciones de la dosis

Si las reacciones adversas graves o anormalidades de laboratorio se desarrollan durante la terapia de combinación PEGASYS / COPEGUS, la dosis debe ser modificado hasta que las reacciones adversas desaparezcan. Si la intolerancia persiste después de ajustar la dosis, la terapia / COPEGUS PEGASYS se debe interrumpir. Tabla 3, Tabla 4, Tabla 5 y la Tabla 6 proporcionan directrices para modificaciones de la dosis y la interrupción del PEGASYS / COPEGUS en base a las anormalidades de laboratorio, el estado de la depresión del paciente, y el estado cardíaco.

Los pacientes adultos

Cuando se requiere modificación de la dosis de PEGASYS para reacciones adversas (clínica y / o de laboratorio), reducción de la dosis inicial de 135 mcg (que es 0,75 ml para los viales o ajuste a la marca de graduación correspondiente para las jeringas) se recomienda. puede ser necesario reducir la dosis a 90 mcg (que es de 0,5 ml para los viales o ajuste a la marca de graduación correspondiente para las jeringas) si la reacción adversa persiste o se repite. Tras la mejora de la reacción adversa, re-escalada de la dosis puede ser considerada [ver Advertencias y precauciones (5) y las reacciones adversas (6)].

Mesa 3PEGASYS hematológica modificación de la dosis directrices

Los valores de laboratorio	**dosis recomendada**
ANC <750 células / mm3	Reducir a 135 mcg
ANC <500 células / mm3	Suspender el tratamiento hasta que los valores de ANC vuelvan a más de 1.000 células / mm3. Reinstituir a 90 mcg y supervisar ANC.
Plaquetas <50.000 células / mm3	Reducir a 90
Plaquetas <25.000 células / mm3	Suspender el tratamiento mcg

Mesa 4Guidelines para la modificación o la interrupción del PEGASYS y para la programación de visitas para adultos pacientes con depresión

La depresión Gravedad	Tratamiento inicial (4-8 semanas)		depresión Estado		
	modificación de la dosis	programa de visitas	Se mantiene estable	mejora	empeora
Templado	Ningún cambio	Evaluar una vez por semana por la visita y / o teléfono	Continuar programa de visitas semanales	Reanudar programa de visitas normales	(Ver moderada o grave depresión)
Moderar	Disminuir la dosis de PEGASYS a 135 mcg (en algunos casos reducción de la dosis a pueden ser necesarios 90 mcg)	Evaluar una vez por semana (visita al consultorio por lo menos cada dos semanas)	Considere la consulta psiquiátrica. Continuar dosificación reducida	Si los síntomas mejoran y son estables durante 4 semanas, puede volver al cronograma visita normal. Continuar dosificación reducida o volver a la normalidad dosis	(Véase la depresión severa)
Grave	Suspenda su PEGASYS permanentemente	Acudir inmediatamente consulta psiquiátrica	terapia psiquiátrica necesario		

Los pacientes pediátricos

Si toxicidades ocurren que puede estar relacionado con PEGASYS o administración COPEGUS, la dosis de uno o ambos fármacos puede ser modificado. Además, COPEGUS o PEGASYS más terapia de combinación COPEGUS puede interrumpirse. COPEGUS nunca debe ser administrado como monoterapia. Recomendaciones para modificaciones de la dosis en pacientes pediátricos para las toxicidades asociadas con la administración PEGASYS se presentan en la Tabla 5.

Cuando se requiere modificación de la dosis para moderada a severas reacciones adversas (clínicos o de laboratorio), modificación a 135 mcg / 1,73 m2 x BSA es generalmente adecuada. Sin embargo, en algunos casos, la dosis de modificación a 90 mcg / 1,73 m2 x BSA o 45 mcg / 1,73 m2 x BSA puede ser necesaria. Hasta 3 modificaciones de la dosis para la toxicidad se pueden hacer antes de considerar la interrupción. Estas modificaciones se aplican a los pacientes pediátricos que sufren de depresión, que pueden ser administradas de manera análoga al algoritmo para pacientes adultos esbozados en la Tabla 4.

Directrices para modificación de la dosis en base a la neutropenia, aumento de los niveles de ALT, y la disminución de los recuentos de plaquetas para los pacientes pediátricos se proporcionan en la Tabla 5.

Mesa 5PEGASYS modificación de la dosis para la neutropenia, aumento de ALT y la disminución de plaquetas en Pediatric Los pacientes

	PEGASYS modificación de la dosis
neutropenia	750-999 células / mm3: Semana 1-2 - modificación inmediata a 135 mcg / 1,73 m2 x BSA; Semana 3-48: ninguna modificación. 500-749 células / mm3: Semana 1-2 - retraso o mantener dosis hasta > 750 células / mm3 a continuación, reanudar la dosis, con una modificación de 135 mcg / 1,73 m2 x BSA, evaluar semanalmente x 3 para verificar WBC de > 750 células / mm3; Semana 3-48 - modificación inmediata a 135 mcg / 1,73 m2 x BSA. 250-499 células / mm3: Semana 1-2 - retraso o mantener dosis hasta > 750 células / mm3 a continuación, reanudar la dosis, con una modificación de 90 mcg / 1,73 m2 x BSA; Semana 3-48 - retraso o dosis suspenso hasta > 750 células / mm3 a continuación, reanudar la dosis, con una modificación de 135 mcg / 1,73 m2 x BSA. <250 células / mm3 (o neutropenia febril) suspender el tratamiento.
El aumento de la alanina transaminasa (ALT)	Para persistente o creciente elevaciones ≥5 pero <10 x ULN, modificar la dosis con una modificación a 135 mcg / 1,73 m2 x BSA. Monitorear semanal, la dosis más modificador si es necesario, hasta que el nivel estable o ALT disminuye Para los valores de ALT persistentes ≥10 x ULN suspender el tratamiento.
recuento de plaquetas disminuido	Plaquetarios <50.000 células / mm3: Modificar la dosis a 90 mcg / 1,73 m2 x BSA

Modificaciones de la dosis COPEGUS

Ver COPEGUS prospecto para todas las instrucciones con respecto a la dosificación y

administración COPEGUS. Pacientes adultos y pediátricos

Mesa 6COPEGUS dosis Normas de modificación de Adultos y Pediatría

El peso corporal en kilogramos (kg)	**Los valores de laboratorio**	
	La hemoglobina <10 g / dl en pacientes sin enfermedad cardíaca, o Disminución de la hemoglobina de □2 g / dl durante cualquier período de 4 semanas en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca estable	La hemoglobina <8,5 g / dl en pacientes sin enfermedad cardíaca, o La hemoglobina <12 g / dl a pesar 4 semanas a dosis reducida en pacientes con historia de enfermedad cardíaca estable
Los pacientes adultos mayores de 18 años de edad		
cualquier peso	1 x 200 mg de la tableta AM 2 x 200 mg comprimidos PM	Suspenda su COPEGUS
Los pacientes pediátricos de 5 a 18 años de edad		
23 - 33 kg	1 x 200 mg de la tableta AM	Suspenda su COPEGUS
34 - 46 kg	1 x 200 mg de la tableta AM 1 x 200 mg de la tableta PM	
47 - 59 kg	1 x 200 mg de la tableta AM 1 x 200 mg de la tableta PM	
60 - 74 kg	1 x 200 mg de la tableta AM 2 x 200 mg comprimidos PM	
≥ 75 kg	1 x 200 mg de la tableta AM 2 x 200 mg comprimidos PM	

Las directrices para las modificaciones de dosis COPEGUS descritos en esta tabla también se aplican a las anormalidades de laboratorio o reacciones adversas distintas de las disminuciones en los valores de hemoglobina.

Los pacientes adultos

Una vez COPEGUS se ha retenido debido a una anomalía de laboratorio o reacción adversa clínica, se puede hacer un intento de reiniciar COPEGUS en 600 mg al día y aumentar aún más la dosis a 800 mg al día. Sin embargo, no se recomienda que COPEGUS ser aumentada a la dosis original (1000 mg o 1200 mg).

Los pacientes pediátricos

Tras la resolución de una anomalía de laboratorio o reacción adversa clínica, un aumento en COPEGUS dosis a la dosis original puede ser intentado dependiendo de juicio del médico. Si COPEGUS ha sido retenida debido a una anomalía de laboratorio o clínica reacción adversa, se puede hacer un intento de reiniciar COPEGUS en uno la mitad de la dosis completa.

2.5 Insuficiencia renal

En pacientes con CrCL menos de 30 ml / min, incluyendo pacientes con enfermedad renal en fase terminal que requieren hemodiálisis, se recomienda reducir la dosis a 135 mcg PEGASYS. Los signos y síntomas de toxicidad interferón deben ser estrechamente monitorizados. Si las reacciones adversas severas o alteraciones de laboratorio, la dosis de PEGASYS puede reducirse a 90 mcg hasta que las reacciones adversas desaparezcan. Si la intolerancia persiste después de ajustar la dosis, la terapia / COPEGUS PEGASYS se debe interrumpir.

La función renal debe ser evaluada en todos los pacientes en COPEGUS. La dosis de COPEGUS debe ser reducida para los pacientes con depuración de creatinina de menos de o igual a 50 ml / min [ver Farmacología clínica (12.3) y COPEGUS Package Insert].

Mesa Modificación de 7Dose renal Discapacidad

Aclaramiento de creatinina	**PEGASYS dosis (una vez a la semana)**	**dosis COPEGUS (diario)**
30 a 50 ml / min	180 mcg	Alternando dosis, 200 mg y 400 mg cada dos días
<30 ml / min	135 mcg	200 mg diarios
Hemodiálisis	135 mcg	200 mg diarios

están disponibles para pacientes pediátricos con insuficiencia renal No hay datos.

2.6 Función del hígado

Los pacientes adultos

Si los aumentos de ALT son progresiva a pesar de reducción de la dosis o acompañado por aumento de la bilirrubina o evidencia de descompensación hepática, la terapia se debe interrumpir de inmediato.

En pacientes con hepatitis C crónica con ALT progresivos aumenta por encima de los valores basales, la dosis de PEGASYS debe reducirse a 135 mcg y un control más frecuente de la función hepática se debe realizar. Después de reducción de la dosis PEGASYS o retención, la terapia se puede reanudar después de transitorios de ALT se desploman.

En los pacientes con hepatitis B crónica con elevaciones de ALT (mayor de 5 x ULN), un control más frecuente de la función hepática se debe realizar y se debe considerar a cualquiera de la reducción de la dosis de PEGASYS a 135 mcg o interrumpir temporalmente el tratamiento. Después de reducción de la dosis PEGASYS o retención, la terapia se puede reanudar después de transitorios de ALT se desploman.

En pacientes adultos con persistente, grave (ALT mayor de 10 veces por encima del límite superior de la normalidad) bengalas hepatitis B, se debe considerar la interrupción del tratamiento.

2.7 Suspensión de las dosis

La interrupción del tratamiento se debe considerar si el paciente no ha podido demostrar por lo menos una reducción de 2 log10 del valor basal en el ARN del VHC título de las 12 semanas de terapia o de ARN del VHC indetectable después de 24 semanas de tratamiento [véase Estudios Clínicos (14)].

Durante el tratamiento, el estado clínico de los pacientes y la función hepática deben ser estrechamente monitorizados, y el tratamiento PEGASYS se debe interrumpir de inmediato si se observa descompensación [véase Contraindicaciones (4)].

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar eventos adversos graves, algunos de los cuales pueden llegar a ser mortal. Los pacientes con signos o síntomas persistentemente severas o de empeoramiento deben tener su terapia de retirada [ver recuadro de advertencia].

2.8 Preparación y Administración

Un paciente debe auto-inyectarse PEGASYS sólo si el médico determina que es apropiado y el paciente está de acuerdo con el seguimiento médico cuando sea necesario y ha sido entrenado en la técnica de inyección adecuada [ver ilustrada FDA Guía medicamento aprobado para obtener instrucciones sobre la preparación del sitio de la inyección y la inyección instrucciones].

PEGASYS debe ser inspeccionado visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, y no se utiliza si la materia en partículas es visible o producto está descolorida. Los viales y jeringas precargadas con partículas o decoloración deben ser devueltos al farmacéutico.

Desechar la porción no utilizada de PEGASYS en viales de un solo uso o jeringas precargadas en exceso del

volumen etiquetado. Utilice un solo vial o jeringuilla precargada por dosis.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Vial para un solo uso: 180 mcg / mL
- Jeringa prellenada para uso individual: 180 mcg / 0.5 ml

4 Contraindicaciones

Pegasys está contraindicado en pacientes con:

- Los pacientes con reacciones de hipersensibilidad conocidos, tales como urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia, o el síndrome de Stevens-Johnson a los interferones alfa, incluyendo PEGASYS, o cualquiera de sus componentes.
- La hepatitis autoinmune
- descompensación hepática (puntuación de Child-Pugh mayor que 6 [clase B y C]) en pacientes cirróticos antes del tratamiento
- descompensación hepática con Child-Pugh puntuación mayor que o igual a 6 en pacientes con HCC cirróticos coinfectados por el VIH antes del tratamiento

Pegasys está contraindicado en recién nacidos y lactantes, ya que contiene alcohol bencílico. El alcohol bencílico se asocia con una mayor incidencia de neurológicas y otras complicaciones que son a veces mortal en neonatos y lactantes.

la terapia de combinación / COPEGUS PEGASYS está contraindicado, además, en:

- Las mujeres que están embarazadas
- Los hombres cuyas parejas están embarazadas
- Los pacientes con hipersensibilidad conocida (urticaria, angioedema, broncoconstricción, y anafilaxia) a COPEGUS o a cualquier componente de la tableta
- Los pacientes con hemoglobinopatías (por ejemplo, talasemia mayor, anemia de células falciformes)
- Combinación con didanosina. Los informes de fallo fatal hepática, así como neuropatía periférica, pancreatitis, y hiperlactatemia sintomática / acidosis láctica se han reportado en los ensayos clínicos [véase Interacciones farmacológicas (7.4)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar las siguientes condiciones graves, algunos de los cuales pueden llegar a ser mortal. Los pacientes con signos o síntomas persistentemente severas o de empeoramiento deben tener su terapia de retirada [ver recuadro de advertencia].

5.1 Uso con ribavirina incluyendo

COPEGUS Embarazo

COPEGUS pueden causar defectos de nacimiento y / o muerte del feto expuesto. El cuidado extremo se debe tomar para evitar el embarazo en pacientes de sexo femenino y en las parejas de los pacientes varones que toman terapia de combinación de PEGASYS y COPEGUS. La terapia COPEGUS no debe iniciarse a menos que un informe de una prueba de embarazo negativa se ha obtenido inmediatamente antes del inicio de la terapia. Las mujeres en edad fértil y los hombres deben usar dos métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después del tratamiento ha concluido. Las pruebas de embarazo mensuales se deben efectuar durante este tiempo [véase el recuadro de advertencia, Contraindicaciones (4), Consejería de información del paciente (17) y COPEGUS prospecto].

Anemia

La toxicidad primaria de COPEGUS es la anemia hemolítica. se observó de hemoglobina inferiores a 10 g / dl en aproximadamente el 13% de los sujetos COPEGUS y PEGASYS tratados en ensayos clínicos de hepatitis C crónica. La anemia asociada con COPEGUS se produce dentro de 1 a 2 semanas de la iniciación de la terapia con la máxima caída en la hemoglobina observado durante las primeras ocho semanas. Debido a que la caída

inicial en la hemoglobina puede ser significativo, se aconseja que ser obtenidos de hemoglobina o hematocrito pre-tratamiento y en la semana 2 y la semana 4 de tratamiento o

con más frecuencia si está clínicamente indicado. Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento en cualquier paciente con riesgo basal de anemia grave (por ejemplo, esferocitosis, la historia de la hemorragia GI).

infartos de miocardio fatales y no fatales se han reportado en pacientes con anemia causada por COPEGUS. Los pacientes deben ser evaluados para la enfermedad cardíaca subyacente antes de la iniciación de la terapia COPEGUS. Los pacientes con enfermedad cardiaca preexistente deberían haber electrocardiogramas se administra antes del tratamiento, y debe ser vigilado apropiadamente durante la terapia. Si hay cualquier deterioro del estado cardiovascular, la terapia debe ser suspendido o descontinuado [ver Dosificación y administración (2.6)]. Dado que la enfermedad cardiaca puede empeorar la anemia inducida por fármacos, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca significativa o inestable no deben usar COPEGUS [ver COPEGUS prospecto].

5.2 Neurosiquiátrico

En peligro la vida o reacciones neuropsiquiátricos fatales, pueden manifestarse en todos los pacientes que reciben tratamiento con Pegasys e incluyen el suicidio, ideación suicida, ideación homicida, la depresión, la recaída de la adicción a las drogas, y la sobredosis de drogas. Estas reacciones pueden ocurrir en pacientes con y sin enfermedad psiquiátrica anterior.

PEGASYS se debe utilizar con precaución extrema en todos los pacientes que reportan una historia de depresión. eventos adversos neuropsiquiátricos observados con el tratamiento con interferón alfa incluyen comportamiento agresivo, psicosis, alucinaciones, trastornos bipolares, y la manía. Los médicos deben vigilar todos los pacientes para pruebas de la depresión y otros síntomas psiquiátricos. Los pacientes deben ser advertidos de informar de cualquier signo o síntoma de depresión o ideas suicidas a sus médicos de prescripción. En los casos graves, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente y la intervención psiquiátrica instituyó [ver Reacciones Adversas (6.1) y Dosificación y administración (2.5)].

5.3 Desordenes cardiovasculares

La hipertensión, arritmias supraventriculares, dolor de pecho e infarto de miocardio se han observado en pacientes tratados con PEGASYS. PEGASYS se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedad cardiaca preexistente. Dado que la enfermedad cardiaca puede empeorar la anemia inducida por la ribavirina, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca significativa o inestable no deben recibir PEGASYS / COPEGUS [véase Advertencias y precauciones (5.15) y COPEGUS prospecto].

5.4 Supresión de la médula ósea

PEGASYS suprime la función de la médula ósea y puede resultar en citopenias severas. La ribavirina puede potenciar la neutropenia y linfopenia inducida por interferones alfa incluyendo PEGASYS. En muy raras ocasiones los interferones alfa pueden estar asociados con la anemia aplásica. Se aconseja que los recuentos sanguíneos completos (CBC) puede obtener tratamiento pre y se controló rutinariamente durante la terapia [véase Advertencias y precauciones (5.1)].

PEGASYS / COPEGUS debe utilizarse con precaución en pacientes con neutrófilos de línea de base cuenta menos de 1.500 células / mm3, con plaquetas de línea de base cuenta menos de 90.000 células / mm3 hemoglobina o de línea de base de menos de 10 g / dL. terapia PEGASYS se debe interrumpir, al menos temporalmente, en pacientes que desarrollan disminuciones severas en los neutrófilos y / o recuentos de plaquetas [véase Dosificación y administración (2.6)].

La neutropenia grave y trombocitopenia se producen con una mayor incidencia en pacientes coinfectados con el VIH que los pacientes monoinfectados y pueden dar lugar a infecciones graves o sangrado [ver Reacciones adversas (6.1)].

Pancitopenia (marcada disminución en los glóbulos rojos, neutrófilos y plaquetas) y supresión de la médula ósea han sido reportados en la literatura para ocurrir dentro de 3 a 7 semanas después de la administración concomitante de interferón pegilado / ribavirina y azatioprina. En este número limitado de pacientes (n = 8), mielotoxicidad era reversible dentro de 4 a 6 semanas después de la retirada de tanto la terapia antiviral de HCV

y azatioprina concomitante y no reapareció a la reintroducción de cualquiera de los tratamientos solos. PEGASYS, COPEGUS, y azatioprina debe interrumpirse para pancitopenia, y pegilado interferón / ribavirina no debe ser reintroducido con azatioprina concomitante [ver Interacciones farmacológicas (7)].

5.5 Los trastornos autoinmunes

Desarrollo o exacerbación de trastornos autoinmunes que incluyen miositis, hepatitis, púrpura trombocitopénica trombótica, púrpura trombocitopénica idiopática, psoriasis, artritis reumatoide, nefritis intersticial, tiroiditis, y lupus eritematoso sistémico se ha informado en pacientes que reciben interferón alfa. PEGASYS se debe utilizar con precaución en pacientes con trastornos autoinmunes.

5.6 Desordenes endocrinos

PEGASYS provoca o agrava el hipotiroidismo y el hipertiroidismo. Se han observado hiperglucemia, hipoglucemia y diabetes mellitus a desarrollar en los pacientes tratados con Pegasys. Los pacientes con estas condiciones al inicio del estudio, que no pueden ser tratados eficazmente con medicamentos no deben comenzar el tratamiento con Pegasys. Los pacientes que desarrollan estas condiciones durante el tratamiento y no se pueden controlar con medicamentos pueden requerir la interrupción del tratamiento con Pegasys.

5.7 Trastornos oftalmológicos

Disminución o pérdida de la visión, la retinopatía, incluyendo edema macular, la arteria retiniana o trombosis venosa, hemorragias retinianas y manchas de lana de algodón, neuritis óptica, edema de papila y el desprendimiento seroso de la retina son inducidas o agravadas por el tratamiento con PEGASYS o otros interferones alfa. Todos los pacientes deben recibir un examen ocular al inicio del estudio. Los pacientes con trastornos oftalmológicos pre-existentes (por ejemplo, diabética o retinopatía hipertensiva) deben recibir exámenes oftalmológicos periódicos durante el tratamiento con interferón alfa. Cualquier paciente que presente síntomas oculares debe recibir un examen de la vista rápida y completa. El tratamiento con Pegasys debe interrumpirse en pacientes que desarrollen trastornos oftalmológicos nuevos o que empeoran.

5.8 Los trastornos cerebrovasculares

eventos cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos se han observado en pacientes tratados con terapias basadas en interferón alfa, incluyendo PEGASYS. Hechos ocurrieron en pacientes con pocos o ningún factor de riesgo para el accidente cerebrovascular, incluyendo pacientes de menos de 45 años de edad. Debido a que se trata de informes espontáneos, las estimaciones de la frecuencia no se pueden hacer y una relación causal entre las terapias basadas en interferón alfa y estos eventos es difícil de establecer.

5.9 Insuficiencia hepática y hepatitis exacerbaciones

Los pacientes crónicos de la hepatitis C (CHC) con cirrosis pueden estar en riesgo de descompensación hepática y la muerte cuando se tratan con interferones alfa, incluyendo PEGASYS. pacientes con HCC cirróticos coinfectados por el VIH que reciben terapia antirretroviral altamente activa (HAART) y el interferón alfa-2a con o sin ribavirina parecen estar en mayor riesgo para el desarrollo de descompensación hepática en comparación con pacientes que no reciben la terapia HAART. En el Estudio 6 [ver Estudios clínicos (14.3)], entre 129 sujetos cirróticos CHC / VIH que reciben TARGA, 14 (11%) de estos sujetos en todos los grupos de tratamiento desarrollados descompensación hepática resultante en 6 muertes. Todos los 14 sujetos estaban en INTR, incluyendo estavudina, didanosina, abacavir, zidovudina, y lamivudina. Estos pequeños números de pacientes no permiten la discriminación entre los NRTI específica para el riesgo asociado. Durante el tratamiento,

Las exacerbaciones de la hepatitis durante el tratamiento de la hepatitis B no son infrecuentes y se caracterizan por aumentos transitorios y potencialmente graves de la ALT sérica. sujetos B hepatitis crónica experimentaron exacerbaciones transitorios agudos (brotes) de la hepatitis B (elevación ALT mayor que 10 veces mayor que el límite superior del normal) durante el tratamiento PEGASYS (12% y 18%) y post-tratamiento (7% y 12%) en HBeAg sujetos positivos negativos y HBeAg, respectivamente. elevaciones pronunciadas de transaminasas durante el tratamiento con PEGASYS han ido acompañados de otras anomalías en las pruebas de hígado. Los pacientes que experimentan aumentos transitorios de ALT deben recibir una monitorización más frecuente de la función hepática. reducción de la dosis de PEGASYS se debe considerar en pacientes que experimentan erupciones de transaminasas.

5.10 Trastornos pulmonares

La disnea, infiltrados pulmonares, neumonía, bronquiolitis obliterante, la neumonitis intersticial, hipertensión pulmonar y la sarcoidosis, algunos que resulta en insuficiencia respiratoria y / o muertes de pacientes, puede ser inducida o agravada por PEGASYS o tratamiento con interferón alfa. La recurrencia de la insuficiencia respiratoria se ha observado con la reexposición interferón. el tratamiento de combinación con PEGASYS debe suspenderse en los pacientes que desarrollan infiltrados pulmonares o deterioro de la función pulmonar. Los pacientes que reanudan el tratamiento con interferón deben ser estrechamente monitorizados.

5.11 infecciones

Aunque la fiebre puede asociarse con el síndrome de tipo gripal notificado con frecuencia durante la terapia con interferón, otras causas de fiebre alta o persistente deben descartarse, particularmente en pacientes con neutropenia. Las infecciones graves y graves (bacterianas, virales, o fúngicas), algunos fatales, han sido reportados durante el tratamiento con interferones alfa que incluyen PEGASYS. terapia anti-infecciosa apropiada debe iniciarse inmediatamente y la suspensión del tratamiento debe ser considerado.

5.12 Colitis

Ulcerosa y colitis hemorrágica / isquémico, a veces fatal, se han observado dentro de las 12 semanas de iniciar el tratamiento con interferón alfa. El dolor abdominal, diarrea sanguinolenta, y fiebre son las manifestaciones típicas de colitis. PEGASYS se debe interrumpir inmediatamente si estos síntomas se desarrollan. La colitis por lo general se resuelve dentro de 1 a 3 semanas de la interrupción del interferón alfa.

5.13 pancreatitis

Pancreatitis, a veces fatal, se ha producido durante el interferón alfa y ribavirina. PEGASYS / COPEGUS debe suspenderse si se observan síntomas o signos sugestivos de pancreatitis. PEGASYS / COPEGUS debe interrumpirse en pacientes con diagnóstico de pancreatitis.

5.14 hipersensibilidad

reacciones de hipersensibilidad agudas graves (por ejemplo, urticaria, angioedema, broncoconstricción, y anafilaxis) se han observado durante interferón alfa y ribavirina. Si se produce tal reacción, la terapia con PEGASYS / COPEGUS debe interrumpirse y terapia médico adecuado inmediatamente. reacciones graves de la piel que incluyen erupciones vesiculoampollosas, reacciones en el espectro del Síndrome de Stevens-Johnson (eritema multiforme mayor) con diversos grados de la piel y la participación de la mucosa y dermatitis exfoliativa (eritrodermia) han sido reportados en pacientes que recibieron PEGASYS con y sin ribavirina. Los pacientes que desarrollen signos o síntomas de reacciones graves de la piel deben interrumpir el tratamiento [véase Reacciones adversas (6.2)].

5.15 Impacto en el crecimiento en pacientes pediátricos

sujetos pediátricos tratados con PEGASYS más terapia de combinación COPEGUS mostraron un retraso en peso y altura aumenta después de 48 semanas de tratamiento en comparación con la línea base. Tanto peso y talla para la edad puntuaciones z, así como los percentiles de la población normativa para peso del sujeto y la altura disminuyeron durante el tratamiento. Al final de 2 años de seguimiento después del tratamiento, la mayoría de los sujetos habían vuelto a la línea base percentiles curva de crecimiento normativos para el peso y la altura (media de peso para percentil edad fue 64% al inicio del estudio y 60% a los 2 años de tratamiento post; significar percentil altura era 54% al inicio del estudio y 56% a los 2 años post-tratamiento). Al final del tratamiento, 43% de los sujetos experimentó una disminución de peso percentil de 15 percentiles o más, y 25% experimentó una disminución altura percentil de 15 percentiles o más en las curvas de crecimiento normativos.

5.16 Neuropatía periférica

La neuropatía periférica se ha informado cuando interferones alfa se administra en combinación con telbivudina. En un ensayo clínico, se observó un aumento del riesgo y la gravedad de la neuropatía periférica con el uso de la combinación de telbivudina y PEGASYS en comparación con telbivudina solo. La seguridad y eficacia de telbivudina en combinación con interferones para el tratamiento de la hepatitis B crónica no ha sido

demostrada.

5.17 Pruebas de laboratorio

Antes de comenzar la terapia de combinación con PEGASYS o / COPEGUS PEGASYS, hematológicos estándar y pruebas de laboratorio bioquímicas se recomiendan para todos los pacientes. pruebas de embarazo para las mujeres en edad fértil debe ser realizada. Los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes administrados deben tener electrocardiogramas antes del tratamiento con PEGASYS / COPEGUS.

Después de la iniciación de la terapia, las pruebas hematológicas se deben realizar a las 2 semanas y 4 semanas y pruebas bioquímicas se deben realizar a las 4 semanas. Las pruebas adicionales se debe realizar periódicamente durante la terapia. En los estudios clínicos de adultos, el CBC (incluyendo el nivel de hemoglobina y glóbulos blancos y plaquetas) y químicos (incluyendo pruebas de función hepática y ácido úrico) se midieron a 1, 2, 4, 6, y 8 semanas, y luego cada 4 a 6 semanas o más a menudo si no se encontraron anomalías. En un ensayo clínico pediátrico, las evaluaciones hematológicas y química fueron a 1, 3, 5, y 8 semanas, luego cada 4 semanas. hormona estimulante de la tiroides (TSH) se midió cada 12 semanas. pruebas de embarazo mensual debe ser realizada durante la terapia de combinación y por 6 meses después de suspender el tratamiento.

Los criterios de entrada utilizados para los estudios clínicos de PEGASYS pueden ser considerados como una guía a los valores basales aceptables para la iniciación del tratamiento:

- Recuento de plaquetas mayor que o igual a 90.000 células / mm3 (tan bajo como 75.000 células / mm3 en sujetos HCV con cirrosis o 70.000 células / mm3 en sujetos con CHC y el VIH)
- Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) mayor que o igual a 1.500 células / mm3
- concentración de creatinina sérica de menos de 1,5 x límite superior normal
- TSH y T4 dentro de límites normales o función tiroidea controla adecuadamente
- de células CD4 + mayor que o igual a 200 células recuento mayor que o igual a 100 células / mm3, pero menos de 200 células / mm3 y el VIH-1 ARN menos de 5.000 copias / ml en los sujetos coinfectados por el VIH de células / mm3 o CD4 +
- La hemoglobina mayor que o igual a 12 g / dL para las mujeres y mayor que o igual a 13 g / dl para los hombres en CHC sujetos monoinfectados
- La hemoglobina mayor que o igual a 11 g / dL para las mujeres y mayor que o igual a 12 g / dl para los hombres en sujetos con CHC y el VIH

6 REACCIONES ADVERSAS

En ensayos clínicos, se observó una amplia variedad de reacciones adversas graves en 1.010 sujetos que recibieron PEGASYS a dosis de 180 mcg durante 48 semanas, solo o en combinación con COPEGUS [ver recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5)]. Los eventos que amenazan la vida o fatales más comunes inducidas o agravadas por PEGASYS y COPEGUS incluyen la depresión, el suicidio, la recaída de abuso de drogas / sobredosis, y las infecciones bacterianas, cada una que ocurre a una frecuencia de menos del 1%. descompensación hepática se produjo en 2% (10/574) de los sujetos CHC / VIH [véase Advertencias y precauciones (5.9)].

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables y controladas, las tasas de reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Los sujetos adultos

En todos los estudios de hepatitis C, una o más reacciones adversas graves ocurrieron en 10% de los sujetos con HCC monoinfectados y en 19% de los sujetos CHC / VIH que recibieron PEGASYS solo o en combinación con COPEGUS. El evento adverso grave más común (3% en CHC y 5% en CHC / VIH) fue la infección bacteriana (por ejemplo, sepsis, osteomielitis, endocarditis, pielonefritis, neumonía). Otras reacciones adversas graves se produjo a una frecuencia de menos del 1% y se incluye: el suicidio, ideación suicida, agresión, ansiedad, abuso

de drogas y sobredosis de drogas, angina, disfunción hepática, hígado graso, colangitis, arritmia, diabetes mellitus, fenómenos autoinmunes (por ejemplo,

hipertiroidismo, hipotiroidismo, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide), neuropatía periférica, anemia aplásica, úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, pancreatitis, colitis, úlcera corneal, embolia pulmonar, coma, miositis, hemorragia cerebral, púrpura trombocitopénica trombótica, trastorno psicótico, y la alucinación.

En los ensayos clínicos, el 98 a 99 por ciento de los sujetos experimentó uno o más eventos adversos. Para los sujetos la hepatitis C, las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones psiquiátricas, como depresión, insomnio, irritabilidad, ansiedad, y síntomas similares a la gripe, tales como fatiga, fiebre, mialgia, dolor de cabeza, y rigores. Otras reacciones comunes fueron la anorexia, náuseas y vómitos, diarrea, artralgias, reacciones en el lugar de la inyección, la alopecia y prurito. La Tabla 8 muestra agruparon tasas de eventos adversos que se producen en más del 5% de los sujetos en la monoterapia con PEGASYS y la terapia de combinación PEGASYS / COPEGUS ensayos clínicos.

En general 11% de los sujetos monoinfectados CHC que recibieron 48 semanas de tratamiento con PEGASYS ya sea solo o en combinación con terapia COPEGUS descontinuado; 16% de los sujetos coinfectados CHC / VIH suspende el tratamiento. Las razones más comunes para la interrupción de la terapia fueron síndrome psiquiátrico, similar a la gripe (por ejemplo, letargo, fatiga, dolor de cabeza), dermatológicas y trastornos gastrointestinales, y anormalidades de laboratorio (trombocitopenia, neutropenia, y anemia).

En general el 39% de los sujetos con CHC o CHC / VIH requiere modificación de PEGASYS y / o terapia COPEGUS. Las razones más comunes para la modificación de la dosis de PEGASYS en sujetos con HCC y CHC / VIH fue para las anormalidades de laboratorio, neutropenia (20% y 27%, respectivamente) y trombocitopenia (4% y 6%, respectivamente). La razón más común para modificación de la dosis de COPEGUS en sujetos con HCC y CHC / VIH fue anemia (22% y 16%, respectivamente). dosis PEGASYS se redujo en 12% de los sujetos que recibieron 1.000 mg a 1.200 mg COPEGUS durante 48 semanas y en el 7% de los sujetos que recibieron 800 mg COPEGUS durante 24 semanas. dosis COPEGUS se redujo en 21% de los sujetos que recibieron 1.000 mg a 1.200 mg COPEGUS durante 48 semanas y en el 12% de los sujetos que recibieron 800 mg COPEGUS durante 24 semanas.

Se observó que los sujetos monoinfectados hepatitis C crónica tratados durante 24 semanas con Pegasys y 800 COPEGUS mg a tener menor incidencia de acontecimientos adversos graves (3% vs. 10%), Hgb menor de 10 g / dl (3% vs. 15%), modificación de la dosis de PEGASYS (30% vs. 36%) y COPEGUS (19% vs. 38%) y de la retirada del tratamiento (5% vs. 15%) en comparación con sujetos tratados durante 48 semanas con Pegasys y 1000 mg o 1200 mg COPEGUS. La incidencia global de acontecimientos adversos pareció ser similar en los dos grupos de tratamiento.

Mesa Reacciones 8Adverse incidencia mayor que o igual a 5% de los sujetos en los ensayos clínicos crónica de hepatitis C (estudios combinados 1, 2, 3, y el Estudio 4)

	CHC monoterapia (Pooled Estudios 1-3)		**CHC Terapia Combinada de Estudio 4**	
Sistema corporal	**PEGASYS 180 mcg 48 semanas †**	**Roferon-A Ya sea o 3 MUI * 6/3 MIU * de Roferon-A 48 semanas †**	**PEGASYS 180 mcg + 1000 mg o 1200 mg COPEGUS 48 semanas ****	**Intron□ A + 1000 mg o 1200 mg Rebetol □ 48 semanas ****
	N = 559	**N = 554**	**N = 451**	**N = 443**
	%	**%**	**%**	**%**

Trastornos en el sitio de aplicación reacción en el lugar de inyección	22	18	23	dieciséis
Desordenes endocrinos El hipotiroidismo	3	2	4	5

	CHC monoterapia (Pooled Estudios 1-3)		CHC Terapia Combinada de Estudio 4	
Sistema corporal	**PEGASYS 180 mcg 48 semanas †**	**Roferon-A Ya sea o 3 MUI * 6/3 MIU * de Roferon-A 48 semanas †**	**PEGASYS 180 mcg + 1000 mg o 1200 mg COPEGUS 48 semanas ****	**Intron A + 1000 mg o 1200 mg Rebetol 48 semanas ****
	N = 559	**N = 554**	**N = 451**	**N = 443**
	%	**%**	**%**	**%**
Los síntomas y signos similares a la gripe				
La fatiga / astenia	56	57	sesenta y cinco	68
Pirexia	37	41	41	55
rigores	35	44	25	37
Dolor	11	12	10	9
Gastrointestinal				
Náuseas vómitos	24	33	25	29
Diarrea	dieciséis	dieciséis	11	10
Dolor abdominal	15	15	8	9
Boca seca	6	3	4	7
Dispepsia	<1	1	6	5
hematológica ‡				
linfopenia	3	5	14	12
Anemia	2	1	11	11
neutropenia	21	8	27	8
trombocitopenia	5	2	5	<1
Trastornos metabólicos y nutricionales				
Anorexia	17	17	24	26
Pérdida de peso	4	3	10	10
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Hueso				
Mialgia	37	38	40	49
Artralgia	28	29	22	23
Dolor de espalda	9	10	5	5
Neurológico				
Dolor de cabeza	54	58	43	49

El mareo (vértigo excluido)	diecséis	12	14	14
deterioro de la memoria	5	4	6	5

	CHC monoterapia (Pooled Estudios 1-3)		CHC Terapia Combinada de Estudio 4	
Sistema corporal	**PEGASYS 180 mcg 48 semanas †**	**Roferon-A Ya sea o 3 MUI * 6/3 MIU * de Roferon-A 48 semanas †**	**PEGASYS 180 mcg + 1000 mg o 1200 mg COPEGUS 48 semanas ****	**Intron A + 1000 mg o 1200 mg Rebetol 48 semanas ****
	N = 559	**N = 554**	**N = 451**	**N = 443**
	%	**%**	**%**	**%**
Trastornos del mecanismo de resistencia En general	10	6	12	10
Psiquiátrico				
Irritabilidad / Ansiedad / Nerviosismo	19	22	33	38
Insomnio	19	23	30	37
Depresión	18	19	20	28
deterioro de concentración	8	10	10	13
alteración del estado de ánimo	3	2	5	6
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
disnea	4	2	13	14
Tos	4	3	10	7
disnea de esfuerzo	<1	<1	4	7
La piel y del tejido subcutáneo Tejido				
Alopecia	23	30	28	33
Prurito	12	8	19	18
Dermatitis	8	3	dieciséis	13
Piel seca	4	3	10	13
Erupción	5	4	8	5
aumento de la sudoración	6	7	6	5
Eczema	1	1	5	4
Trastornos de la visión				
visión borrosa	4	2	5	2

* Una dosis de inducción de 6 millones de unidades internacionales (MIU) tres veces a la semana durante las primeras 12 semanas seguido de 3 millones de unidades internacionales tres veces a la semana durante 36 semanas administrado por vía subcutánea.
† estudios combinados 1, 2, y 3
** Estudio 4
‡ anormalidades severas hematológicas (linfocitos menos de 500 células / mm3; hemoglobina inferior a 10 g / dl; neutrófilos menos de 750 células / mm3; plaquetas de menos de 50.000 células / mm3).

Los sujetos pediátricos

En un ensayo clínico con 114 sujetos pediátricos (de 5 a 17 años de edad) tratados con PEGASYS solo o en combinación con COPEGUS, se requirieron modificaciones de la dosis en aproximadamente un tercio de los sujetos, más comúnmente para neutropenia y anemia. En general, el perfil de seguridad observado en pacientes pediátricos fue similar a la observada en adultos. En el estudio pediátrico, los efectos adversos más frecuentes en los sujetos tratados con la terapia de combinación para un máximo de 48 semanas con PEGASYS y COPEGUS eran similares a la influenza enfermedad (91%), infección del tracto respiratorio superior (60%), cefalea (64%), trastorno gastrointestinal (56%), trastorno de la piel (47%), y la reacción del sitio de inyección (45%). Siete sujetos combinación recibir PEGASYS y COPEGUS el tratamiento durante 48 semanas suspende el tratamiento por razones de seguridad (depresión, evaluación psiquiátrica anormales, ceguera transitoria, exudados retinianos, hiperglucemia, diabetes mellitus tipo 1, y anemia). La mayoría de los eventos adversos reportados en el estudio fueron leves o moderados en gravedad. Los eventos adversos graves se registraron en 2 sujetos en el grupo de terapia de combinación PEGASYS más COPEGUS (hiperglucemia y la colecistectomía).

se observó inhibición del crecimiento en pacientes pediátricos. Durante la terapia de combinación para un máximo de 48 semanas con PEGASYS y COPEGUS, se observaron cambios negativos en peso para la edad z-score y la altura para la edad z-score después de 48 semanas de tratamiento en comparación con el valor inicial [ver Advertencias y precauciones (5.15)].

Mesa 9Percentage de sujetos pediátricos con reacciones adversas * Durante primeras 24 semanas de tratamiento por grupo de tratamiento (en al menos 10% de Asignaturas)

	estudio NV17424	
Clasificación de órganos del sistema	**PEGASYS 180 mcg / 1,73 m² x BSA + COPEGUS 15 mg / kg (N = 55)**	**PEGASYS 180 mcg / 1,73 m² x BSA + Placebo ** (N = 59)**
	%	%
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio		
Enfermedad de tipo gripal	91	81
reacción en el lugar de inyección	44	42
Fatiga	25	20
Irritabilidad	24	14
Desórdenes gastrointestinales		
trastorno gastrointestinal	49	44
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	51	39
De la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	15	10
Prurito	11	12
Musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos		
Dolor musculoesquelético	35	29
Desórdenes psiquiátricos		
Insomnio	9	12
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminucion del apetito	11	14

* Las reacciones adversas que se muestran incluyen todos los grados de eventos clínicos adversos informados, consideradas posible, probable o definitivamente relacionadas con el fármaco en estudio.

** Los sujetos en el grupo de placebo Pegasys más que no alcanzaron una carga viral indetectable en la semana 24 cambiaron a un tratamiento combinado a partir de entonces. Por lo tanto, se presentan sólo los primeros 24 semanas para la comparación de la terapia de combinación con la monoterapia.

En sujetos pediátricos asignados al azar a la terapia de combinación, la incidencia de la mayoría de las reacciones adversas fueron similares para todo el período de tratamiento (hasta 48 semanas, más 24 semanas de seguimiento) en comparación con las primeras 24 semanas, y aumentó sólo ligeramente para dolor de cabeza,

trastorno gastrointestinal , irritabilidad y erupción cutánea. La mayoría de las reacciones adversas se produjo en las primeras 24 semanas de tratamiento.

CHC con coinfección de VIH (adultos)

El perfil de acontecimientos adversos de los sujetos coinfectados tratados con PEGASYS / COPEGUS en el Estudio 6 fue generalmente similar a la mostrada para los sujetos monoinfectados en el Estudio 4 (Tabla 8). Eventos que ocurren con mayor frecuencia en

sujetos coinfectados fueron neutropenia (40%), anemia (14%), trombocitopenia (8%), disminución de peso (16%), y la alteración del estado de ánimo (9%).

La hepatitis B crónica

En ensayos clínicos de la duración del tratamiento 48 semanas, el perfil de efectos adversos de PEGASYS en la hepatitis B crónica fue similar a la observada en el uso monoterapia CHC PEGASYS, a excepción de las exacerbaciones de la hepatitis [ver Advertencias y precauciones (5.9)]. El seis por ciento de los sujetos tratados con PEGASYS en los estudios en hepatitis B experimentaron uno o más eventos adversos graves.

Los acontecimientos adversos graves más comunes o importantes, todos los cuales se produjeron a una frecuencia de menos de o igual a 1%, en los estudios de la hepatitis B fueron infecciones (sepsis, apendicitis, tuberculosis, gripe), bengalas hepatitis B, y púrpura trombocitopénica trombótica .

Un evento adverso grave de shock anafiláctico se produjo en un estudio de búsqueda de dosis de 191 sujetos en un objeto de tomar una dosis superior a la aprobada de Pegasys.

Las reacciones adversas más comúnmente observados en los grupos de Pegasys y lamivudina, respectivamente, fueron pirexia (54% frente a 4%), cefalea (27% vs. 9%), fatiga (24% vs. 10%), mialgias (26% vs. 4%), alopecia (18%
vs. 2%) y anorexia (16% vs. 3%).

En general 5% de los sujetos de la hepatitis B suspende el tratamiento PEGASYS y 40% de los sujetos requeridos modificación de la dosis de PEGASYS. La razón más común para la modificación de la dosis en los sujetos que recibieron la terapia de PEGASYS era para las anormalidades de laboratorio incluyendo neutropenia (20%), trombocitopenia (13%), y la elevación de ALT (11%).

Los valores de laboratorio

Los pacientes adultos

Los valores de las pruebas de laboratorio observadas en los ensayos de la hepatitis B (excepto cuando se indique a continuación) fueron similares a los observados en los ensayos PEGASYS monoterapia CHC.

Los neutrófilos

En los estudios de la hepatitis C, la disminución de recuento de neutrófilos debajo de lo normal se observaron en el 95% de todos los sujetos tratados con PEGASYS ya sea solo o en combinación con COPEGUS. Severe neutropenia potencialmente mortal (ANC a menos de 500 células / mm3) se produjo en 5% de los sujetos con HCC y 12% de los sujetos CHC / VIH que recibieron PEGASYS ya sea solo o en combinación con COPEGUS. Modificación de la dosis de PEGASYS para neutropenia ocurrió en 17% de los sujetos que recibieron Pegasys en monoterapia y el 22% de los sujetos que recibieron la terapia de combinación PEGASYS / COPEGUS. En el CHC / VIH somete 27% modificación requerida de la dosificación de interferón para la neutropenia. El dos por ciento de los sujetos con CHC y el 10% de los sujetos con CHC / VIH reducciones permanentes solicitada de dosificación PEGASYS y menos de 1% requerido la interrupción permanente.

Los linfocitos

Una disminución del recuento de linfocitos son inducidos por el tratamiento con interferón alfa. PEGASYS más COPEGUS combinación terapia disminuciones inducidas en el recuento de linfocitos totales medias (56% en CHC y 40% en CHC / VIH, con disminución media de 1170 células / mm3 en CHC y 800 células / mm3 en CHC / VIH). En los estudios de la hepatitis C, se observó linfopenia durante tanto monoterapia (81%) y terapia de combinación con PEGASYS y COPEGUS (91%). linfopenia severa (menos de 500 células / mm3) se produjo en aproximadamente el 5% de todos los sujetos de monoterapia y 14% de todos los Pegasys y terapia COPEGUS destinatarios de combinación. Los ajustes de dosis no eran requeridos por el protocolo. La importancia clínica de la linfopenia no se conoce.

En CHC con coinfección por el VIH, los recuentos de CD4 disminuyeron en 29% del valor basal (disminución media de 137 células / mm3) y los recuentos de CD8 disminuido en un 44% del valor basal (disminución media

de 389 células / mm3) en el

PEGASYS más brazo terapia de combinación COPEGUS. linfocitos Median recuentos de CD4 y CD8 vuelven a los niveles anteriores de tratamiento después de 4 a 12 semanas de la cesación de la terapia. CD4% no disminuyó durante el tratamiento.

Las plaquetas

En los estudios de la hepatitis C, el recuento de plaquetas disminuyeron en 52% de los sujetos con HCC y 51% de los sujetos CHC / VIH tratados con PEGASYS solo (disminución respectivamente mediana de 41% y 35% del valor basal) y en el 33% de los sujetos con HCC y 47 % de los sujetos CHC / VIH que recibieron terapia de combinación con COPEGUS (disminución promedio de 30% del valor inicial). Moderado a trombocitopenia grave se observó (menos de 50.000 células / mm3) en 4% de CHC y 8% de los sujetos CHC / VIH. La mediana de los recuentos de plaquetas vuelven a los niveles pre-tratamiento 4 semanas después del cese de la terapia.

Hemoglobina

En los estudios de la hepatitis C, la concentración de hemoglobina disminuyó por debajo de 12 g / dl en 17% (mediana de la reducción Hgb de 2,2 g / dL) de la monoterapia y 52% (mediana de la reducción Hgb de 3,7 g / dl) de los sujetos terapia de combinación. Se encontró anemia grave (Hgb menor de 10 g / dl) en el 13% de todos los sujetos que recibieron la terapia de combinación y en 2% de los sujetos con HCC y 8% de los sujetos CHC / VIH que recibieron PEGASYS monoterapia. Modificación de la dosis para la anemia en los receptores de COPEGUS tratados durante 48 semanas ocurrió en 22% de los sujetos con HCC y 16% de los sujetos CHC / VIH [véase Dosificación y administración (2.6)].

Los triglicéridos

Los niveles de triglicéridos son elevados en los sujetos que recibieron la terapia de interferón alfa y fueron elevados en la mayoría de los sujetos que participaron en los estudios clínicos que recibieron PEGASYS solo o en combinación con COPEGUS. niveles aleatorios mayores que o iguales a 400 mg / dl se observaron en aproximadamente el 20% de los sujetos con HCC. elevaciones severas de triglicéridos (superior a 1000 mg / dL) ocurrieron en 2% de los sujetos monoinfectados CHC.

En HCV / sujetos coinfectados con el VIH, los niveles en ayunas superiores o iguales a 400 mg / dl se observaron en hasta el 36% de los sujetos que recibieron PEGASYS solo o en combinación con COPEGUS. elevaciones severas de triglicéridos (superior a 1000 mg / dL) ocurrió en 7% de los sujetos coinfectados.

Las elevaciones de ALT

Hepatitis C crónica

El uno por ciento de los sujetos en los ensayos de hepatitis C experimentó elevaciones marcadas (de 5 a 10 veces por encima del límite superior del normal) en los niveles de ALT durante el tratamiento y el seguimiento. Estas elevaciones de transaminasas eran en ocasiones asociado con hiperbilirrubinemia y eran manejados por reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento del estudio. anomalías en las pruebas de función hepática eran generalmente transitorio. Uno de los casos se atribuyó a la hepatitis autoinmune, que persistió más allá de la medicación del estudio interrupción [ver Dosificación y administración (2.5)].

La hepatitis B crónica

elevaciones de ALT transitorios son comunes durante el tratamiento de la hepatitis B con PEGASYS. El veinticinco por ciento y 27% de los sujetos experimentaron elevaciones de 5 a 10 x ULN y 12% y el 18% tenían elevaciones de mayor que 10 x ULN durante el tratamiento de la enfermedad positivo negativo y HBeAg HBeAg, respectivamente. Las llamaradas han ido acompañados de elevaciones de bilirrubina total y la fosfatasa alcalina y menos comúnmente con la prolongación del PT y los niveles de albúmina reducidos. Once por ciento de los sujetos tenían modificaciones debido a transitorios de ALT y menos de 1% de los sujetos fueron retirados del tratamiento de dosis [ver Advertencias y precauciones (5.9) y Dosificación y administración (2.5)].

transitorios de ALT de 5 a 10 x ULN ocurrieron en 13% y 16% de los sujetos, mientras que las erupciones de ALT de más de 10 x ULN ocurrieron en 7% y el 12% de los sujetos en HBeAg negativo y la enfermedad HBeAg positivo, respectivamente, después de la interrupción de PEGASYS terapia.

La función tiroidea

solo o en combinación con COPEGUS Pegasys se ha asociado con el desarrollo de anormalidades en los valores de laboratorio de la tiroides, algunos con manifestaciones clínicas asociadas. En los estudios de la hepatitis C, hipotiroidismo o hipertiroidismo que requiere tratamiento, modificación de la dosis o la interrupción se produjo en 4% y el 1% de los sujetos tratados PEGASYS y 4% y 2% de PEGASYS y COPEGUS tratados sujetos, respectivamente. Aproximadamente la mitad de los sujetos, que desarrolló anormalidades tiroideas durante el tratamiento PEGASYS, todavía tenían anormalidades durante el periodo de seguimiento [ver Advertencias y precauciones (5.6)].

Los pacientes pediátricos

Las disminuciones en la hemoglobina, neutrófilos y plaquetas pueden requerir reducción de la dosis o la interrupción permanente del tratamiento [ver Dosificación y administración (2.7)]. La mayoría de las anomalías de laboratorio observadas durante el ensayo clínico volvieron a los niveles basales poco después de la finalización del tratamiento.

Mesa 10Selected Anormalidades hematológicas Durante primeras 24 semanas de tratamiento por grupo de tratamiento sin tratamiento previo en Pediatría Asignaturas

Parámetro de laboratorio	**PEGASYS 180 mcg / 1,73 m² x BSA + COPEGUS 15 mg / kg (N = 55)**	**PEGASYS 180 mcg / 1,73 m² x BSA + Placebo * (N = 59)**
Los neutrófilos (células / mm3)		
1000 - <1,500	31%	39%
750 - <1,000	27%	17%
500 - <750	25%	15%
<500	7%	5%
Las plaquetas (células / mm3)		
75000 - <100000	4%	2%
50000 - <75000	0%	2%
<50000	0%	0%
La hemoglobina (g / dL)		
8.5- <10	7%	3%
<8.5	0%	0%

* Los sujetos en el grupo de placebo Pegasys más que no alcanzaron una carga viral indetectable en la semana 24 cambiaron a un tratamiento combinado a partir de entonces. Por lo tanto, se presentan sólo los primeros 24 semanas para la comparación de la terapia de combinación con la monoterapia

En los pacientes asignados al azar a la terapia de combinación, la incidencia de anormalidades durante toda la fase de tratamiento (hasta 48 semanas, más 24 semanas de seguimiento) en comparación con las primeras 24 semanas aumentado ligeramente para los neutrófilos entre los valores 500 y 1.000 células / mm³ y de hemoglobina entre 8,5 y 10 g / dL. La mayoría de las anormalidades hematológicas se produjo en las primeras 24 semanas de tratamiento.

6.2 inmunogenicidad

Hepatitis C crónica

El nueve por ciento (71/834) de los sujetos tratados con PEGASYS con o sin COPEGUS desarrolló anticuerpos que se unen al interferón alfa-2a, tal como se evaluó mediante un ensayo ELISA. El tres por ciento de los sujetos (25/835) que recibe PEGASYS con o sin COPEGUS, desarrollado bajo título de anticuerpos neutralizantes (utilizando un ensayo con una sensibilidad de 100 INU / ml).

La hepatitis B crónica

Veinte y nueve por ciento (42/143) de los sujetos de la hepatitis B tratados con PEGASYS durante 24 semanas desarrollaron anticuerpos de unión al interferón alfa-2a, tal como se evaluó mediante un ensayo ELISA. El trece por ciento de los sujetos (19/143) que recibe PEGASYS desarrolló bajo título de anticuerpos neutralizantes

(utilizando un ensayo con una sensibilidad de 100 INU / ml).

La importancia clínica y patológica de la aparición de anticuerpos neutralizantes en suero es desconocida. No se observó ninguna correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos a la respuesta clínica o eventos adversos. El porcentaje de sujetos cuyos resultados de exámenes se consideraron positivos para anticuerpos depende de la sensibilidad y especificidad de los ensayos altamente.

Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos en estos ensayos puede estar influenciada por varios factores, incluyendo sincronización de la muestra y la manipulación, las medicaciones concomitantes, y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos a PEGASYS con la incidencia de anticuerpos a otros productos puede ser engañosa.

6.3 Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado y reportado durante el uso posterior a la aprobación de la terapia PEGASYS. Debido a que estas reacciones son reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Sangre y del sistema linfático

aplasia pura de células rojas

Trastornos del oído y del laberinto

deterioro de la audición, pérdida de la audición

Trastornos del sistema inmunológico

Liver rechazo del injerto y rechazo del injerto renal [ver Advertencias y precauciones (5.9) y Uso en poblaciones específicas (8.8)].

Trastornos metabólicos y nutricionales

deshidración

De la piel y del tejido subcutáneo

reacciones cutáneas graves

Neurológico

convulsiones

7 INTERACCIONES CON LA DROGAS

7.1 Fármacos metabolizados por citocromo P450

No hubo ningún efecto sobre la farmacocinética de fármacos representativos metabolizados por CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6 o CYP 3A4.

El tratamiento con PEGASYS una vez por semana durante 4 semanas en sujetos sanos se asoció con una inhibición de P450 1A2 y un aumento del 25% en el AUC teofilina.

7.2 La teofilina

El tratamiento con PEGASYS una vez por semana durante 4 semanas en sujetos sanos se asoció con una inhibición de P450 1A2 y un aumento del 25% en el AUC teofilina. los niveles séricos de teofilina deben ser monitorizados y los ajustes necesarios de la dosis consideradas para los pacientes que recibieron tanto la teofilina y PEGASYS.

7.3 Metadona

En un estudio PK de sujetos VHC que reciben de forma concomitante con metadona, el tratamiento con PEGASYS una vez por semana durante 4 semanas se asoció con los niveles de metadona que eran 10% a 15% más alto que en la línea base. La importancia clínica de este hallazgo es desconocida; Sin embargo, los pacientes deben ser monitorizados para detectar los signos y síntomas de toxicidad metadona.

La farmacocinética de la administración concomitante de metadona y PEGASYS se evaluaron en 24 PEGASYS ingenuo hepatitis C crónica (CHC) sujetos (15 varones, 9 mujeres) que recibieron 180 mcg por vía subcutánea PEGASYS semanal. Todos los sujetos estaban en terapia de mantenimiento con metadona estable (mediana de dosis 95 mg, rango de 30 mg a 150 mg) antes de recibir PEGASYS. La media de parámetros PK metadona eran

10% a 15% más alto después de

4 semanas de tratamiento PEGASYS en comparación con la línea base. Metadona no alteró significativamente la PK de PEGASYS en comparación con un estudio PK de 6 sujetos con hepatitis C crónica que no reciben metadona.

7.4 Los análogos de nucleósidos

In vitro datos indican ribavirina reduce la fosforilación de la lamivudina, estavudina y zidovudina. Sin embargo, no farmacocinético (por ejemplo, las concentraciones plasmáticas o intracelular trifosforilado concentraciones del metabolito activo) o farmacodinámica (por ejemplo, pérdida de HCV supresión virológica / VIH) se observó interacción cuando ribavirina y lamivudina (n = 18), estavudina (n = 10), o zidovudina (n = 6) fueron co-administrado como parte de un régimen multi-fármaco para VHC sujetos coinfectados / VIH.

NRTI

En el Estudio 6 entre los sujetos cirróticos coinfectados CHC / VIH que recibieron casos INTR de descompensación hepática (algunos fatal) se observaron [ver Advertencias y precauciones (5.9)].

Los pacientes que recibieron PEGASYS / COPEGUS y NRTI deben ser estrechamente monitorizados para toxicidades de tratamiento asociado. Los médicos deben consultar la información de prescripción para el respectivo NRTI de orientación con respecto a la gestión de toxicidad. Además, la reducción de la dosis o la interrupción del PEGASYS, COPEGUS o ambos también deben considerarse si se observan toxicidades empeoramiento [ver Advertencias y precauciones (5.3, 5.9) y Dosificación y administración (2.5, 2.6)].

didanosina

Co-administración de COPEGUS y didanosina está contraindicado. In vitro, la didanosina y su metabolito activo (didesoxiadenosina 5'-trifosfato) las concentraciones se incrementan cuando la didanosina se coadministra con ribavirina. Los informes de fallo fatal hepática, así como neuropatía periférica, pancreatitis, y hiperlactatemia sintomática / acidosis láctica se han reportado en los ensayos clínicos [véase Contraindicaciones (4)].

zidovudina

En el estudio 6, los sujetos que se les administró zidovudina en combinación con PEGASYS / COPEGUS desarrollaron neutropenia grave (ANC a menos de 500 células / mm3) y anemia grave (hemoglobina inferior a 8 g / dL) con más frecuencia que los sujetos similares que no recibieron zidovudina (neutropenia 15 % vs. 9%) (anemia 5% vs. 1%). La interrupción de la zidovudina debe ser considerada como médicamente apropiado. reducción de la dosis o la interrupción del PEGASYS, COPEGUS o ambos también deben considerarse si se observan empeoramiento toxicidades clínicas, incluyendo descompensación hepática (por ejemplo, Child-Pugh mayor que 6).

azatioprina

El uso de ribavirina para tratar la hepatitis C crónica en pacientes azatioprina se ha informado de inducir pancitopenia grave que reciben y puede aumentar el riesgo de mielotoxicidad relacionados con azatioprina. Se requiere deshidrogenasa monofosfato de inosina (IMDH) para una de las vías metabólicas de la azatioprina. La ribavirina es conocida para inhibir IMDH, lo que conduce a la acumulación de un metabolito de la azatioprina, monofosfato de 6-metiltioinosina (6-MTITP), que se asocia con mielotoxicidad (neutropenia, trombocitopenia y anemia). Los pacientes que reciben azatioprina con ribavirina deben tener recuentos sanguíneos completos, incluyendo recuentos de plaquetas, monitoreado por semana durante el primer mes, dos veces al mes para el segundo y tercer mes de tratamiento, luego mensualmente o con más frecuencia si los cambios de dosificación u otra terapia son necesarias [ver Advertencias y Precauciones (5.1)].

Por favor, consulte la información de prescripción completa de ribavirina para los detalles completos sobre el potencial de interacción farmacológica de ribavirina.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 El embarazo

Embarazo Categoría C: Pegasys en monoterapia

PEGASYS no se ha estudiado por su efecto teratogénico. interferón tratamiento alfa-2a no pegilado de monos Rhesus embarazadas en aproximadamente de 20 a 500 veces la dosis semanal humana resultó en un incremento estadísticamente significativo en abortos. No se observaron efectos teratogénicos en la descendencia entregada a término. PEGASYS se debe asumir que tienen un potencial abortivo. No hay estudios adecuados y bien controlados de PEGASYS en mujeres embarazadas. PEGASYS se va a utilizar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. PEGASYS se recomienda para su uso en mujeres en edad fértil sólo cuando se están utilizando métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Embarazo Categoría X: Uso con ribavirina *[Véase Contraindicaciones (4)]*

efectos teratogénicos y / o embriogénicos significativos se han demostrado en todas las especies animales expuestas a la ribavirina. La terapia COPEGUS está contraindicado en mujeres que están embarazadas y en las parejas masculinas de mujeres que están embarazadas [véase Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.1), y COPEGUS prospecto].

Ribavirina Registro de embarazos:

Un registro de embarazos con ribavirina se ha establecido para monitorear los resultados maternos y fetales de embarazos de pacientes de sexo femenino y parejas de los pacientes varones expuestos a la ribavirina durante el tratamiento y hasta 6 meses después del cese del tratamiento. Se anima a los profesionales sanitarios y los pacientes reportar estos casos llamando 1-800-593-2214.

8.3 Madres lactantes

No se sabe si los componentes de peginterferón o ribavirina o sus se excretan en la leche humana. El efecto del interferón pegilado o ribavirina de la leche materna en el lactante se ingiere por vía oral no ha sido evaluado. Debido al potencial de reacciones adversas de los fármacos en los lactantes, se debe tomar la decisión si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con PEGASYS y COPEGUS.

8.4 uso pediátrico

La seguridad y eficacia de PEGASYS, no se han establecido solo o en combinación con COPEGUS en pacientes menores de 5 años.

PEGASYS contiene alcohol bencílico. En neonatos y lactantes, se ha informado alcohol bencílico estar asociada con una mayor incidencia de complicaciones neurológicas y otras que son a veces mortal en neonatos y lactantes [véase Contraindicaciones (4)].

8.5 uso geriátrico

Los pacientes más jóvenes tienen tasas de respuesta virológica más altos que los pacientes de mayor edad. Los estudios clínicos de PEGASYS solo o en combinación con COPEGUS no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Las reacciones adversas relacionadas con interferones alfa, tales como CNS, cardiaco, y efectos sistémicos (por ejemplo, similares a la gripe) pueden ser más graves en los ancianos y se debe tener precaución en el uso de PEGASYS en esta población. PEGASYS y COPEGUS son excretados por el riñón, y el riesgo de reacciones tóxicas a esta terapia puede ser mayor en pacientes con función renal alterada. Dado que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de haber disminución de la función renal, se debe tener cuidado en la selección de la dosis y puede ser útil para controlar la función renal. PEGASYS y COPEGUS se deben utilizar con precaución en pacientes con depuración de creatinina de menos de o igual a 50 ml / min. La dosis de COPEGUS debe ser reducida para los pacientes con depuración de creatinina de menos de o igual a 50 ml / min; y la dosis de PEGASYS debe reducirse en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml / min [ver Dosificación y administración (2.4) y Uso en poblaciones específicas (8.7)].

8.6 Deterioro hepático

Los pacientes crónicos de la hepatitis C (CHC) con cirrosis pueden estar en riesgo de descompensación hepática y la muerte cuando se tratan con interferones alfa, incluyendo PEGASYS. Durante el tratamiento, el estado clínico de los pacientes y la función hepática deben ser estrechamente monitorizados, y el tratamiento PEGASYS se debe interrumpir de inmediato si (puntuación mayor que o igual a 6 Child-Pugh) se observa descompensación [véase Contraindicaciones (4)]. sujetos B hepatitis crónica experimentaron exacerbaciones transitorios agudos (brotes) de la hepatitis B (elevación ALT mayor que 10 veces mayor que el límite superior del normal) durante el tratamiento PEGASYS (12% y 18%) y post-tratamiento (7% y 12%) en HBeAg sujetos positivos negativos y HBeAg, respectivamente.

8.7 Insuficiencia renal

La función renal debe ser evaluada en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Pegasys por la estimación del aclaramiento de creatinina del paciente.

Un ensayo clínico evaluó el tratamiento con PEGASYS y COPEGUS en 50 sujetos con HCC con moderada (aclaramiento de creatinina 30 - 50 ml / min) o grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml / min) insuficiencia renal o enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) que requieren hemodiálisis crónica (HD). En 18 sujetos con ESRD que reciben HD crónica, PEGASYS se administró a una dosis de 135 mcg una vez por semana. Las reducciones de dosis e interrupciones temporales de PEGASYS (debido a las reacciones adversas relacionadas con el PEGASYS, principalmente anemia) se observaron en hasta el 22% de los sujetos ESRD / HD durante el tratamiento; y el 17% de estos sujetos interrumpidas PEGASYS debido a reacciones adversas relacionadas con el PEGASYS. Sólo un tercio de los sujetos con ESRD / HD recibido PEGASYS durante 48 semanas. Los sujetos con grave (n = 14) o moderada (n = 17) insuficiencia renal recibieron PEGASYS 180 mcg una vez por semana.

Con base en las farmacocinéticas y seguridad resultados de este ensayo, los pacientes con depuración de creatinina inferior a 30 ml / min deben recibir una dosis reducida de PEGASYS, y los pacientes con depuración de creatinina de menos de o igual a 50 ml / min deben recibir una dosis reducida de COPEGUS . Además, los pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal deben ser controlados cuidadosamente para las anormalidades de laboratorio (disminución especialmente hemoglobina) y las reacciones adversas, y deben someterse a un control cuidadoso de aclaramiento de creatinina. Los pacientes con anormalidades de laboratorio clínicamente significativas o reacciones adversas que son persistentemente grave o empeoramiento debe tener terapia retirado [ver Dosificación y administración (2.4, 2.5), Farmacología Clínica (12.3) y COPEGUS Package Insert].

8.8 Receptores de trasplantes de órganos

La seguridad y eficacia de PEGASYS y tratamiento COPEGUS no se han establecido en los pacientes con hígado y otros trasplantes. Al igual que con otros interferones alfa, el hígado y los rechazos de injertos renales se han reportado en PEGASYS, solo o en combinación con COPEGUS [ver Reacciones adversas (6.3)].

8.9 La hepatitis B crónica

La seguridad y eficacia de PEGASYS solo o en combinación con COPEGUS no han sido establecidas en:

- pacientes con hepatitis B coinfectados con el VHC o VIH
- pacientes con hepatitis C coinfectados con HBV o coinfectados con el VIH con una célula CD4 + cuentan menos de 100 células / mm3

10 SOBREDOSIS

Existe una experiencia limitada con la sobredosis. La dosis máxima recibida por cualquier paciente fue 7 veces la dosis prevista de PEGASYS (180 mcg / día durante 7 días). No hubo reacciones graves atribuidas a sobredosis. dosis semanales de hasta 630 mcg se han administrado a pacientes con cáncer. toxicidades limitantes de la dosis fueron fatiga, enzimas hepáticas elevadas, neutropenia y trombocitopenia. No existe un antídoto específico para PEGASYS. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal no son eficaces.

11 DESCRIPCIÓN

PEGASYS, peginterferón alfa-2a, es un conjugado covalente de recombinante alfa-2a interferón (peso molecular aproximado [MW] 20.000 daltons) con una sola cadena ramificada polietilenglicol bis-monometoxi (PEG) (MW aproximado 40.000 daltons). El resto de PEG está unida en un solo sitio a la molécula de interferón alfa a través de un enlace amida estable a la lisina. El peginterferón alfa-2a tiene un peso molecular aproximado de 60.000 daltons. El interferón alfa-2a se produce usando tecnología de ADN recombinante en el que se inserta un gen de leucocitos interferón humano se clonó en y se expresó en Escherichia coli.

PEGASYS es un estéril, sin conservantes, de incoloro a solución inyectable de color amarillo claro se administra por vía subcutánea.

180 mcg / ml Vial: Cada vial contiene aproximadamente 1,2 ml de solución para entregar 1 ml de producto de fármaco. Subcutánea (sc) la administración de 1 ml de 180 mcg de producto de fármaco (expresado como la cantidad de interferón alfa-2a) también contiene ácido acético (0,05 mg), alcohol bencílico (10 mg), polisorbato 80 (0,05 mg), acetato de sodio trihidrato (2,62 mg), y cloruro de sodio (8 mg) a pH 6 □ 0,5.

180 mcg / 0.5 ml Jeringa prellenada: Cada jeringa contiene 0,6 ml de solución para entregar 0,5 ml de producto de fármaco. La administración subcutánea (sc) de 0,5 ml proporciona 180 mcg de producto de fármaco (expresado como la cantidad de interferón alfa-2a) también contiene ácido acético (0,0231 mg), alcohol bencílico (5 mg), polisorbato 80 (0,025 mg), acetato de sodio trihidrato (1,3085 mg), y cloruro de sodio (4 mg) a pH 6 □ 0,5.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Pegilado recombinante interferón humano alfa-2a es un inductor de la respuesta inmune antiviral innata [ver Microbiología (12.4)].

12.2 farmacodinámica

PEGASYS estimula la producción de proteínas efectoras tales como la neopterina en suero y 2' , 5'-oligoadenilato sintetasa.

12.3 farmacocinética

las concentraciones séricas máximas (Cmax) y AUC aumentaron de una manera relacionados con la dosis no lineal después de la administración del 90 al 270 mcg de PEGASYS. las concentraciones séricas máximas (Cmax) se producen entre 72 a 96 horas después de la dosis.

Semana 48 concentraciones medias artesa (16 ng / ml; intervalo de 4 a 28) a las 168 horas después de la dosis son aproximadamente 2 veces mayor que semana 1 significa concentraciones valle (9 ng / ml; intervalo de 0 a 15). los niveles en suero en estado estacionario se alcanzan dentro de 5 a 8 semanas de dosificación una vez por semana. El pico a valle relación en la semana 48 es de aproximadamente 2. El aclaramiento sistémico medio en sujetos sanos que recibieron PEGASYS fue de 94 ml / h, que es aproximadamente 100 veces menor que la de interferón alfa-2a (ROFERON□-A). La media vida media terminal después de la administración subcutánea en sujetos con hepatitis crónica C fue de 160 horas (rango 84 a 353 horas) en comparación con 5 horas (rango 3,7 a 8,5 horas) para Roferon-A.

Poblaciones especiales

Sexo y edad

PEGASYS administración produjo una farmacocinética similar en sujetos sanos masculinos y femeninos. El AUC se aumentó desde 1295 hasta 1663 ng · h / ml en sujetos mayores de 62 años de tomar 180 mcg PEGASYS, pero las concentraciones máximas fueron similares (9 vs. 10 ng / ml) en los mayores y menores de 62 años.

Los pacientes pediátricos

En un estudio de farmacocinética de la población, 14 niños de 2 a 8 años de edad con CHC recibieron PEGASYS en función de su área de superficie corporal (BSA del niño x 180 mcg / 1,73 m2). El aclaramiento de PEGASYS en niños era casi 4 veces menor en comparación con el aclaramiento reportado en adultos.

los niveles en el estado estacionario en niños con la dosificación ajustada-BSA fueron similares a valle niveles observados en adultos con 180 dosificación fija mcg. Tiempo para alcanzar el estado de equilibrio en los niños es de aproximadamente 12 semanas, mientras que en los adultos, el estado de equilibrio se alcanza en 5 a 8 semanas. En estos niños que recibieron la dosis BSA ajustado, la media de la exposición (AUC) durante el intervalo de dosificación se prevé que sea 25% a 70% mayor que la observada en adultos que recibieron 180 dosificación fija mcg.

Insuficiencia renal

Un ensayo clínico evaluó 50 sujetos con HCC con ya sea moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 50 ml / min) o grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml / min) insuficiencia renal o enfermedad renal terminal (ESRD) que requieren hemodiálisis crónica (HD). Los sujetos con insuficiencia renal moderada recibir PEGASYS 180 mcg una vez dosis semanal exhibió exposiciones plasmáticas alfa-2a peginterferón similar en comparación con sujetos con función renal normal (aclaramiento de creatinina mayor que 80 ml / min) que recibe la dosis estándar de Pegasys. No es necesario ajustar la dosis de PEGASYS para los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada [ver Dosis y Administración (2.4) y Uso en poblaciones específicas (8.7)].

Para los sujetos con insuficiencia renal grave, peginterferón alfa-2a aclaramiento aparente era 43% menor en comparación con los sujetos con función renal normal. Una dosis reducida de 135 mcg una vez por semana Pegasys® se recomienda en pacientes con insuficiencia renal grave. Esta dosis puede resultar en un 30% mayor exposición 2a peginterferón alfa en comparación con la de la dosis recomendada para los pacientes con función renal normal. Los signos y síntomas de toxicidad interferón deben ser estrechamente monitorizados en pacientes con insuficiencia renal grave y la dosis reducidas a 90 mcg una vez por semana, según proceda [ver Dosificación y administración (2.4, 2.5) y Uso en poblaciones específicas (8.7)].

En 18 sujetos con ESRD que reciben HD crónica, PEGASYS se administró a una dosis de 135 mcg una vez por semana. El aclaramiento aparente de peginterferón alfa-2a fue similar entre los sujetos con ESRD y sujetos con función renal normal. A pesar de una menor exposición a peginterferón alfa-2a con la dosis mcg 135, los sujetos con ESRD tenían una alta tasa de eventos adversos y abandonos de PEGASYS en el ensayo. Por lo tanto, una dosis de 135 mcg una vez por semana se debe utilizar para los pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis. Sin embargo, el potencial de reducción de la eficacia y aumento de la toxicidad interferón en pacientes con ESRD recibir HD crónica debe ser estrechamente vigilado. La dosis puede reducirse a 90 mcg una vez por semana, según proceda [ver Dosificación y administración (2.4) y Uso en poblaciones específicas (8.7)].

12.4 Microbiologí

a Mecanismo de acción

La actividad biológica de PEGASYS se deriva de su resto α-2a interferón humano recombinante.
El peginterferón α-2a se une con el tipo 1 de receptor de interferón humano que conduce a la dimerización del receptor. la dimerización del receptor activa múltiples vías de transducción de señal intracelular inicialmente mediadas por la vía de JAK / STAT. Dada la diversidad de tipos de células que responden al interferón α-2a, y la multiplicidad de posibles respuestas intracelulares a la activación del receptor de interferón, se espera que peginterferón α-2a tener efectos biológicos pleiotrópicos en el cuerpo.

Actividad antiviral en cultivo celular

En el sistema de modelo de cultivo celular de VHC estable (replicón de VHC), ribavirina inhibió la replicación del ARN del VHC autónoma con una concentración eficaz (EC50) valor de 11-21 mcm. En el mismo modelo, PEG-IFN α-2a también inhibió la replicación del ARN del VHC, con un valor de EC50 de 0,1-3 ng / mL. La combinación de PEG-IFN α-2a y ribavirina fue más eficaz en la inhibición de la replicación del ARN del VHC

que cualquier agente solo.

Resistencia

Diferentes genotipos del VHC muestran una considerable variabilidad clínica en su respuesta a PEG-IFN-α y ribavirina. determinantes genéticos virales asociadas con la respuesta variable no se han identificado definitivamente.

La resistencia cruzada

no se ha observado resistencia cruzada entre IFN-α y ribavirina.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

carcinogénesis

PEGASYS no ha sido probado por su potencial carcinogénico.

mutagénesis

PEGASYS no causó daño en el ADN cuando se ensaya en el ensayo de mutagenicidad bacteriana de Ames y en el in vitro
ensayo de aberración cromosómica en linfocitos humanos, ya sea en la presencia o ausencia de activación metabólica.

Uso con ribavirina: La ribavirina es genotóxico y mutagénico en in vitro y en ensayos in vivo, y por lo tanto, el potencial de riesgo carcinogénico para los humanos no se puede excluir. En un estudio de carcinogénesis de ratón p53 (+/-) a dosis de hasta 100 mg / kg / día de ribavirina no fue oncogénico. La ribavirina también no fue oncogénica en una rata estudio carcinogenicidad 2-año a dosis 60 mg / kg / día. Sobre una base de área de superficie corporal, estas dosis eran 0,5 y 0,6 veces la máxima dosis humana diaria recomendada de ribavirina respectivamente [ver COPEGUS Package Insert].

Deterioro de la fertilidad

PEGASYS puede afectar la fertilidad en las mujeres. ciclos y / o amenorrea menstruales prolongados se observaron en monos cynomolgus hembras que recibieron inyecciones subcutáneas de 600 mcg / kg / dosis (7.200 mcg / m2 / dosis) de PEGASYS cada dos días durante un mes, en aproximadamente 180 veces la dosis humana semanal recomendada para una persona de 60 kg (basado en el área de superficie corporal). irregularidades del ciclo menstrual fueron acompañados por tanto una disminución y retraso en el pico 17□-estradiol y los niveles de progesterona después de la administración de PEGASYS a monos hembra. Un retorno a ritmo menstrual normal seguido del cese del tratamiento. Cada dos días de la dosificación con 100 mcg / kg (1.200 mcg / m2) PEGASYS (equivalente a aproximadamente 30 veces la dosis recomendada en humanos) no tuvo efectos sobre la duración del ciclo o el estado de la hormona reproductiva.

No se han estudiado los efectos de Pegasys sobre la fertilidad masculina. Sin embargo, no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en monos Rhesus macho tratadas con no pegilada de interferón alfa-2a durante 5 meses a dosis de hasta 25 x 106 IU / kg / día.

Uso con ribavirina: La ribavirina ha mostrado toxicidad reversible en estudios con animales de la fertilidad masculina [ver COPEGUS Package Insert].

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Estudios de hepatitis C crónica 1, 2, y 3: Pegasys en monoterapia

La seguridad y la eficacia de PEGASYS para el tratamiento de la hepatitis infección por el virus C fueron evaluados en tres aleatorizado, de etiqueta abierta, los estudios clínicos con control activo. Todos los sujetos eran adultos, habían enfermedad hepática compensada, virus de la hepatitis C detectable (HCV), el hígado diagnóstico de biopsia de la hepatitis crónica, y habían sido tratados previamente con interferón. Todos los sujetos recibieron la terapia por inyección subcutánea durante 48 semanas, y se siguieron durante 24 semanas adicionales para evaluar la durabilidad de la respuesta. En los estudios 1 y 2, aproximadamente el 20% de los

sujetos tenía cirrosis o fibrosis puente. Estudio 3 inscrito sujetos con un diagnóstico histológico de cirrosis (78%) o fibrosis en puente (22%).

En el Estudio 1 (n = 630), los sujetos recibieron ya sea Roferon-A (interferón alfa-2a) 3 MIU tres veces a la semana, PEGASYS 135 mcg una vez por semana o PEGASYS 180 mcg una vez por semana. En el Estudio 2 (n = 526), los sujetos recibieron ya sea Roferon-A 6 MIU tres veces a la semana durante 12 semanas, seguido de 3 MIU tres veces a la semana durante 36

semana o PEGASYS 180 mcg vez por semana. En el Estudio 3 (n = 269), los sujetos recibieron Roferon-A 3 MIU tres veces a la semana, PEGASYS 90 mcg una vez por semana o PEGASYS 180 mcg una vez cada semana.

En los tres estudios, el tratamiento con PEGASYS 180 mcg resultó en significativamente más sujetos que experimentaron una respuesta sostenida (definida como ARN del VHC indetectable [menos de 50 UI / ml] utilizando el COBAS AMPLICOR HCV Test, versión 2 y la normalización de ALT en o después de la semana 68 del estudio) en comparación con el tratamiento con Roferon-a. En el estudio 1, la respuesta a PEGASYS 135 mcg no fue diferente de respuesta a 180 mcg. En el estudio 3, la respuesta a PEGASYS 90 mcg era intermedio entre PEGASYS 180 mcg y Roferon-A.

Mesa Respuesta al tratamiento en monoterapia 11Sustained

	estudio 1			**estudio 2**			**estudio 3**		
	Roferon-A 3 MIU (N = 207)	**PEGASYS 180 mcg (N = 208)**	**diff * (CI 95 %)**	**Roferon-A 6/3 MIU† (N = 261)**	**PEGASYS 180 mcg (N = 265)**	**diff * (CI 95 %)**	**Roferon-A 3 MIU (N = 86)**	**PEGASYS 180 mcg (N = 87)**	**diff * (CI 95 %)**
Combinada virológica y Biologic Sostenida Respuesta¶	11%	24%	13 (6, 20)	17%	35%	18 (11, 25)	7%	23%	16 (6, 26)
Sostenido La respuesta virológic a	11%	26%	15 (8, 23)	19%	38%	19 (11, 26)	8%	30%	22 (11, 33)

***** Diferencia porcentual entre PEGASYS y Roferon-A de tratamiento.

†Una dosis de inducción de 6 millones de unidades internacionales (MIU) tres veces a la semana durante las primeras 12 semanas seguido de 3 millones de unidades internacionales tres veces a la semana durante 36 semanas administrado por vía subcutánea.

¶Definido como ARN del VHC indetectable [menos de 50 UI / ml] utilizando el Test de HCV COBAS AMPLICOR, versión 2 y la normalización de ALT en o después del estudio semana 68

biopsias hepáticas pre y post-tratamiento combinadas se obtuvieron en aproximadamente el 70% de los sujetos. Se observaron reducciones modestas similares en la inflamación en comparación con el valor basal en todos los grupos de tratamiento.

De los sujetos que no demuestran o bien ARN del VHC indetectable o al menos una gota 2log10 en el ARN del VHC título desde la línea base a las 12 semanas de Pegasys 180 mcg de terapia, 2% (3/156) alcanzaron una respuesta virológica sostenida [ver Dosificación y administración (2.2)].

Promedio durante el Estudio 1, Estudio 2 y el Estudio 3, las tasas de respuesta a PEGASYS eran 23% entre los sujetos con genotipo viral 1 y 48% en los sujetos con otros genotipos virales. Las tasas de respuesta al tratamiento fueron similares en hombres y mujeres.

14.2 Estudios de hepatitis C crónica 4, 5, y 6: / COPEGUS Terapia de combinación PEGASYS

Los pacientes adultos

La seguridad y la eficacia de PEGASYS en combinación con COPEGUS para el tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C se evaluaron en dos ensayos clínicos controlados aleatorios. Todos los sujetos eran adultos, habían enfermedad hepática compensada, virus de la hepatitis C detectable, hígado diagnóstico de biopsia de la hepatitis crónica, y habían sido tratados previamente con interferón. Aproximadamente el 20% de los sujetos en ambos estudios tenía cirrosis compensada (Child-Pugh clase A). Los sujetos coinfectados por el VIH fueron excluidos de estos estudios.

En el Estudio 4, los sujetos fueron aleatorizados para recibir PEGASYS 180 subcutánea mcg una vez por semana con un placebo oral, PEGASYS 180 mcg una vez por semana con COPEGUS 1000 mg por la boca

(peso corporal de menos de 75 kg) o 1200 mg por la boca (peso corporal mayor de o igual a 75 kg) o Rebetron (interferón alfa-2b 3 MIU subcutánea tres veces a la semana más ribavirina 1000 mg o 1200 mg por la boca). Todos los sujetos recibieron 48 semanas de tratamiento seguidas de 24 semanas de libre de tratamiento de seguimiento. fue cegado COPEGUS o asignación de tratamiento con placebo. La respuesta virológica sostenida se definió como indetectable (menos de 50 UI / ml) de ARN de VHC en o después de semanas de estudio 68. PEGASYS en combinación con COPEGUS resultó en un SVR mayor en comparación

a PEGASYS solo o interferón alfa-2b y ribavirina (Tabla 12). En todos los grupos de tratamiento, los sujetos con genotipo viral 1, independientemente de la carga viral, tenían una tasa de respuesta inferior.

Mesa 12Sustained respuesta virológica al tratamiento de combinación (Estudio 4)

	El interferón alfa-2b + Ribavirina 1000 mg o 1200 mg	PEGASYS + Placebo	PEGASYS + COPEGUS 1000 mg o 1200 mg
Todas las materias	197/444 (44%) *	65/224 (29%)	241/453 (53%) *
El genotipo 1	103/285 (36%)	29/145 (20%)	132/298 (44%)
genotipos 2-6	94/159 (59%)	36/79 (46%)	109/155 (70%)

* Diferencia en la respuesta global del tratamiento (PEGASYS / COPEGUS - Interferon alfa-2b / ribavirina) fue 9% (IC 95% 2,3, 15,3).

En el Estudio 5 (véase la Tabla 13), todos los sujetos recibieron PEGASYS 180 subcutánea mcg una vez por semana y fueron asignados aleatoriamente a tratamiento, ya sea para 24 o 48 semanas y a una dosis COPEGUS de cualquiera de 800 mg o 1000 mg / 1200 mg (para el peso corporal de menos de 75 kg / mayores que o iguales a 75 kg). La asignación a los cuatro brazos de tratamiento se estratificó por el genotipo viral y el título viral del VHC línea de base. Los sujetos con el genotipo 1 y de alto título viral (definido como mayor que 2 x 106 copias de ARN de VHC / ml de suero) fueron asignados preferentemente a tratamiento durante 48 semanas.

Los genotipos de VHC

HCV 1 y 4 - Independientemente del título viral de línea de base, el tratamiento durante 48 semanas con Pegasys y 1.000 mg o 1.200 mg de COPEGUS resultó en mayor SVR (definido como ARN del VHC indetectable al final del período de seguimiento sin tratamiento de 24 semanas) en comparación con el tratamiento más corto (24 semanas) y / o 800 mg COPEGUS.

VHC 2 y 3 - Independientemente de título viral línea de base, el tratamiento durante 24 semanas con Pegasys y 800 mg de COPEGUS resultó en un SVR similar en comparación con un tratamiento más prolongado (48 semanas) y / o 1000 mg o 1200 mg de COPEGUS (véase la Tabla 13) .

El número de sujetos con el genotipo 5 y 6 fueron demasiado escasos para permitir una evaluación significativa.

Mesa 13Sustained respuesta virológica como una función del genotipo (Estudio 5)

	24 semanas Tratamiento		48 semanas Tratamiento	
	PEGASYS + COPEGUS 800 mg (N = 207)	PEGASYS + COPEGUS 1000 mg o 1200 mg * (N = 280)	PEGASYS + COPEGUS 800 mg (N = 361)	PEGASYS + COPEGUS 1000 mg o 1200 mg * (N = 436)
El genotipo 1	29/101 (29%)	48/118 (41%)	99/250 (40%)	138/271 (51%)
Los genotipos 2, 3	79/96 (82%)	116/144 (81%)	75/99 (76%)	117/153 (76%)
genotipo 4	0/5 (0%)	7/12 (58%)	5/8 (63%)	9/11 (82%)

* 1000 mg para el peso corporal inferior a 75 kg; 1200 mg para el peso corporal mayor que o igual a 75 kg.

Otros factores predictivos de respuesta al tratamiento

las tasas de respuesta al tratamiento son más bajos en sujetos con factores de mal pronóstico que reciben terapia con interferón alfa pegilado. En estudios 4 y 5, las tasas de respuesta al tratamiento fueron inferiores en sujetos mayores de 40 años (50% vs. 66%), en sujetos con cirrosis (47% vs. 59%), en sujetos con un peso de 85 kg (49% vs. 60%), y en sujetos con genotipo 1 con alta vs. carga viral baja (43% vs. 56%). temas afroamericanas tuvieron tasas de respuesta más bajas en comparación con los caucásicos.

biopsias de hígado apareadas se realizaron en aproximadamente 20% de los sujetos en los estudios 4 y 5. reducciones modestas en la inflamación en comparación con el valor basal fueron vistos en todos los grupos de tratamiento.

En estudios 4 y 5, la falta de respuesta virológica precoz a las 12 semanas (definido como ARN del VHC indetectable o mayor que 2log10 más baja que la línea de base) era motivo de la interrupción del tratamiento. De los sujetos que carecen de una respuesta viral temprana por 12 semanas y completó un curso recomendado de la terapia a pesar de una opción de protocolo definido por al suspender el tratamiento, 5/39 (13%) alcanzaron una RVS. De los sujetos que no tenían una respuesta virológica precoz a las 24 semanas, 19 completaron un curso completo de la terapia y ninguno logró una RVS.

Los pacientes pediátricos

sujetos pediátricos no tratados previamente 5 a 17 años de edad (55% menos de 12 años de edad) con hepatitis C crónica, enfermedad hepática compensada y ARN-VHC detectable se trataron con COPEGUS aproximadamente 15 mg / kg / día más Pegasys 180 mcg / 1,73 m2 x área de superficie corporal una vez por semana durante 48 semanas. Todos los sujetos fueron seguidos durante 24 semanas post-tratamiento. Respuesta virológica sostenida (SVR) se definió como indetectable (menos de 50 UI / ml) de ARN de VHC en o después del estudio semana 68. Un total de 114 sujetos fueron aleatorizados para recibir ya sea el tratamiento de combinación de COPEGUS más Pegasys o monoterapia PEGASYS; sujetos que fallan PEGASYS monoterapia a las 24 semanas o más tarde podrían recibir COPEGUS de etiqueta abierta más Pegasys. Los brazos aleatorios iniciales fueron equilibrados para factores demográficos; 55 sujetos recibieron tratamiento inicial combinación de COPEGUS más Pegasys y 59 recibieron PEGASYS más placebo; en la población general por intención de tratar, 45% eran mujeres, el 80% eran caucásicos, y el 81% estaban infectados con VHC de genotipo 1. Los resultados de RVS se resumen en la Tabla 14.

Mesa 14Sustained respuesta virológica (NV17424 - Estudio 6)

	PEGASYS 180 mcg / 1,73 m² x BSA + COPEGUS 15 mg / kg (N = 55) *	**PEGASYS 180 mcg / 1,73 m² x BSA + Placebo * (N = 59)**
Todos los genotipos del VHC **	29 (53%)	12 (20%)
VHC de genotipo 1	21/45 (47%)	8/47 (17%)
VHC de genotipo 1 no ***	8/10 (80%)	4/12 (33%)

* Los resultados indican indetectables de ARN-VHC se define como ARN del VHC de menos de 50 UI / ml a las 24 semanas después del tratamiento mediante la prueba de v2 AMPLICOR HCV.
** duración del tratamiento fue de 48 semanas programada independientemente del genotipo
*** Incluye los genotipos del VHC 2, 3 y demás

14.3 Chronic Hepatitis C y la coinfección con el VIH (CHC / VIH) Estudio 7: Pegasys en monoterapia y combinación PEGASYS / COPEGUS

En el Estudio 7, los sujetos con CHC / VIH se asignaron al azar para recibir ya sea PEGASYS 180 subcutánea mcg una vez por semana, más un placebo oral, PEGASYS 180 mcg una vez a la semana más COPEGUS 800 mg por vía oral diariamente o Roferon-A (interferón alfa-2a), 3 MIU subcutánea tres veces a la semana, más COPEGUS 800 mg por vía oral diariamente. Todos los sujetos recibieron 48 semanas de tratamiento y respuesta virológica (SVR) se evaluó a las 24 semanas de libre de tratamiento de seguimiento sostenidos. COPEGUS o tratamiento placebo asignación fue cegado en los brazos de tratamiento Pegasys. Todos los sujetos eran adultos, habían enfermedad hepática compensada, virus de la hepatitis C detectable, hígado diagnóstico de biopsia de la hepatitis C crónica, y habían sido tratados previamente con interferón. Los sujetos también tuvieron CD4 + células cuentan mayor que o igual a 200 células recuento mayor que o igual a 100 células / mm3, pero menos de 200 células / mm3 y el VIH-1 ARN menos de 5.000 células / mm3, y de estado estable de células / mm3 o CD4 + del VIH. Aproximadamente el 15% de los sujetos en el estudio tenían cirrosis. Los resultados se muestran en la Tabla 15.

Mesa 15Sustained respuesta virológica en sujetos con hepatitis C coinfectados por el VIH (Estudio 7)

	Roferon-A + COPEGUS 800 mg (N = 289)	PEGASYS + Placebo (N = 289)	PEGASYS + COPEGUS 800 mg (N = 290)
Todas las materias	33 (11%)	58 (20%)	116 (40%)
El genotipo 1	12/171 (7%)	24/175 (14%)	51/176 (29%)
Los genotipos 2, 3	18/89 (20%)	32/90 (36%)	59/95 (62%)

las tasas de respuesta al tratamiento son más bajos en sujetos CHC / VIH con factores de mal pronóstico (incluyendo VHC de genotipo 1, ARN de VHC mayor que 800.000 UI / ml, y la cirrosis) que recibe la terapia con interferón alfa pegilado. región geográfica no es un factor pronóstico de respuesta. Sin embargo, factores de mal pronóstico son más frecuentes en la población estadounidense que en la población no estadounidense.

De los sujetos que no demuestran o bien ARN del VHC indetectable o al menos una reducción 2log10 desde la línea base en el ARN del VHC título de las 12 semanas de Pegasys en combinación con COPEGUS, 2% (2/85) logrado una RVS.

En sujetos con HCC con coinfección por el VIH que recibieron 48 semanas de PEGASYS solo o en combinación con el tratamiento COPEGUS, media y la mediana títulos de ARN de VIH no aumentó por encima de la línea de base durante el tratamiento o 24 semanas post-tratamiento.

14.4 Estudios hepatitis B crónica 8 y 9: Pegasys en monoterapia

La seguridad y la eficacia de PEGASYS para el tratamiento de hepatitis B crónica fueron evaluados en ensayos clínicos controlados en HBeAg positivos (Estudio 8) y negativo HBeAg (Estudio 9) sujetos con hepatitis crónica B.

Los sujetos fueron asignados al azar a PEGASYS 180 subcutánea mcg una vez por semana, PEGASYS 180 subcutánea mcg combina una vez por semana con lamivudina 100 mg una vez al día por vía oral o lamivudina 100 mg una vez al día por vía oral. Todos los sujetos recibieron 48 semanas de su tratamiento asignado, seguido de 24 semanas de tratamiento-libre de seguimiento. La asignación a la recepción de PEGASYS o ninguna PEGASYS no fue enmascarado.

Todos los sujetos eran adultos con enfermedad hepática compensada, tenía infección por el virus de la hepatitis B crónica (HBV), y la evidencia de la replicación del HBV (HBV en suero mayor de 500.000 copias / mL para el Estudio 8 y mayor que 100.000 copias / mL para el Estudio 8) medido por PCR (COBAS AMPLICOR HBV Assay). Todos los sujetos tenían niveles de alanina aminotransferasa (ALT) entre 1 y 10 veces el límite superior de los resultados de la normalidad (LSN) y del hígado de biopsia compatible con el diagnóstico de hepatitis crónica.

Los resultados observados en la PEGASYS y grupos de monoterapia de lamivudina se muestran en la Tabla 16.

Mesa 16Percentage de sujetos con serológica, virológica, bioquímica, histológica y Respuesta

	Estudio 8 HBeAg positivo			Estudio 9 HBeAg negativo		
	Lamivudine N = 272		PEGASYS N = 271	Lamivudine N = 181		PEGASYS N = 177
	EOT1	EOF2	EOF2	EOT1	EOF2	EOF2
HBeAg La seroconversión (%)	20	19	32	N / A	N / A	N / A
HBV Respuesta de ADN (%) 3	62	22	32	85	29	43
ALT Normalización (%)	62	28	41	73	44	59
HBsAg La seroconversión (%)	0	0	3	1	0	3
	N = 184		N = 207	N = 125		N = 143
Mejoría histológica (%) 4	DAK OTA DEL NOR TE	40	41	DAK OTA DEL NOR TE	41	48
Los cambios en la fibrosis índice de Ishak en comparación con la línea base (%): - Improved5 - Sin alterar - Worsened5	DAK OTA DEL NOR TE	32 20 diecis éis	25 25 26	DAK OTA DEL NOR TE	31 23 15	32 30 19

[1] Final del tratamiento (semana 48)
[2] Fin de seguimiento - 24 semanas después del tratamiento (semana 72)
[3] Menos de 100.000 copias / mL para HBeAg positivo y menos de 20.000 copias / mL para los sujetos HBeAg negativo
[4] Mayor que o igual a disminución de 2 puntos en Ishak puntuación necro-inflamatoria de la línea de base sin empeoramiento de la puntuación de fibrosis Ishak. No todos los sujetos proporcionaron tanto inicial como final de biopsias de seguimiento (falta tasas de biopsia: 19% a 24% en el PEGASYS y 31% a 32% en los brazos lamivudina)
[5]Cambio de 1 punto o más en Ishak puntuación de fibrosis

PEGASYS co-administrado con lamivudina no dio lugar a ninguna respuesta sostenida adicional comparado con PEGASYS monoterapia.

Conclusiones sobre la eficacia comparativa de PEGASYS y tratamiento con lamivudina en base al final del seguimiento de los resultados están limitados por los diferentes mecanismos de acción de los dos compuestos. La mayoría de los efectos del tratamiento de lamivudina es poco probable que persistir 24 semanas después de la terapia es retirada.

16 PRESENTACIÓN / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Uso individual Vial: Cada PEGASYS (peginterferón alfa-2a) 180 de un solo uso mcg, vial de vidrio transparente proporciona 1 ml que contienen 180 mcg peginterferón alfa-2a para inyección subcutánea. Cada paquete contiene 1 vial (NDC 0004 0350-09).

Las jeringas precargadas mensual prácticos Pack: Cuatro jeringas precargadas de Pegasys (peginterferón alfa-2a), 180 de un solo uso mcg, se graduaron, jeringas de vidrio precargada claras, en una caja con 4 agujas y 4 hisopos con alcohol (NDC 0004-0352-39) o sin hisopos con alcohol (NDC 0004- 0357-30). Cada jeringa es una jeringa el volumen de 0,5 ml (½ cc) suministrado con una de calibre 27, de agujas ½ pulgadas con dispositivo de protección por pinchazo de aguja.

Almacenamiento y manipulación

Almacenar en el refrigerador a 2□C a 8□C (36 ° F a 46 ° F). No congelar o agitar. Proteger de la luz. Viales y jeringas precargadas son para un solo uso. Desechar cualquier porción no utilizada.

Instrucciones para la eliminación

Si el uso doméstico se prescribe, un recipiente resistente a los pinchazos para la eliminación de las agujas y

jeringas usadas debe ser suministrada a los pacientes. Los pacientes deben ser instruidos a fondo en la importancia de la correcta eliminación y advirtieron contra cualquier reutilización de las agujas y jeringas. El envase completo debe desecharse de acuerdo con las instrucciones proporcionadas por el médico [ver FDA Guía del medicamento aprobado].

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

- "Ver el etiquetado aprobado por la FDA paciente (Guía del medicamento y las instrucciones de uso)"

17.1Information de Los pacientes

Los pacientes que recibieron PEGASYS solo o en combinación con COPEGUS deben ser dirigidas en su uso apropiado, informado de los beneficios y riesgos asociados con el tratamiento, y se refirieron a la PEGASYS y, si procede, COPEGUS (ribavirina) Guías medicación.

El embarazo

la terapia de combinación con PEGASYS y COPEGUS no debe ser utilizado por mujeres que están embarazadas o por los hombres cuyas parejas están embarazadas. La terapia COPEGUS no debe iniciarse hasta que se haya obtenido un informe de una prueba de embarazo negativa inmediatamente antes de comenzar la terapia. Las pacientes en edad fértil y los posibles pacientes varones con parejas mujeres en edad fértil deben ser advertidos de los riesgos teratogénicos / embriocidales y deben ser instruidos para practicar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con COPEGUS y durante 6 meses después de la terapia. Se debe advertir a los pacientes a notificar al proveedor de atención médica inmediata en caso de un embarazo [véase Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones (5.1)].

Las mujeres en edad fértil y los hombres deben usar dos métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 6 meses después del tratamiento se ha detenido; Las pruebas de embarazo mensuales se deben efectuar durante este tiempo [véase Contraindicaciones (4) y COPEGUS prospecto].

Para supervisar los resultados maternos y fetales de mujeres embarazadas expuestas a COPEGUS, el Registro de embarazo La ribavirina se ha establecido. Los pacientes deben ser alentados a inscribirse llamando al 1-800-593-2214.

Laboratorio Las evaluaciones y la hidratación

Los pacientes deben ser advertidos de que se requieren evaluaciones de laboratorio antes de iniciar la terapia y después periódicamente [ver Advertencias y precauciones (5.16)]. Los pacientes deben ser instruidos para mantenerse bien hidratado, especialmente durante las etapas iniciales del tratamiento. Los pacientes deben ser advertidos de tomar COPEGUS con los alimentos.

Información general

Los pacientes deben ser interrogados sobre antecedentes de abuso de drogas antes de iniciar COPEGUS / PEGASYS; como la recaída de la adicción a las drogas y sobredosis de drogas han sido reportados en pacientes tratados con interferones.

Los pacientes deben ser informados de que no se sabe si la terapia con PEGASYS evitará la transmisión de la infección por el VHB a otros o prevenir la cirrosis, insuficiencia hepática o cáncer de hígado que pudiera resultar de la infección por VHB.

Los pacientes deben ser informados de que el efecto del tratamiento de la infección por hepatitis C en la transmisión no se conoce, y que las precauciones apropiadas para prevenir la transmisión del virus de la hepatitis C durante el tratamiento o en caso de fracaso del tratamiento debe ser tomada.

Los pacientes que desarrollan mareos, confusión, somnolencia y fatiga deben ser advertidos para evitar conducir o manejar maquinaria.

Los pacientes deben ser advertidos de evitar el consumo de alcohol para reducir la posibilidad de sufrir más lesiones en el hígado.

Los pacientes no deben cambiar a otra marca de interferón sin consultar a su profesional de la salud.

Las instrucciones de dosificación

Los pacientes deben ser advertidos de tomar su dosis prescrita de PEGASYS en el mismo día y aproximadamente el mismo tiempo cada semana. Los pacientes también deben saber que si se olvida una dosis, pero recuerde dentro de 2 días, para tomar su dosis olvidada tan pronto como se acuerde y luego de tomar su próxima dosis en el día lo hacen normalmente. Si recuerdan cuando más de 2 días han pasado, los pacientes

deben ser aconsejados para consultar a su profesional de la salud.

Los pacientes deben ser instruidos en el uso de técnicas asépticas cuando se administran PEGASYS. Una formación adecuada para la preparación utilizando el vial o jeringa debe ser administrado por un profesional de la salud, incluyendo una cuidadosa revisión de la Guía del medicamento PEGASYS y guía de la medicación Apéndice: Instrucciones para la preparación y administración de una dosis con un apéndice PEGASYS jeringuilla precargada y: instrucciones de uso Solución inyectable Vial PEGASYS.