

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Pegasys, 180 y 135 microgramos, solución inyectable en jeringa precargada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada jeringa precargada contiene peginterferón alfa-2a* 180 y 135 microgramos. Cada vial de 1 ml de solución contiene 180 y 135 microgramos de peginterferón alfa-2a*. Esta cantidad se refiere a la parte de interferón alfa-2a del peginterferón alfa-2a, sin considerar la pegilación.

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

La potencia de este producto no debería compararse con la de otra proteína pegilada o no pegilada de la misma clase terapéutica. Para más información, ver sección 5.1. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. Excipiente: Alcohol Bencilico (10 mg / 1 ml).

3. FORMA FARMACÉUTICA. Solución inyectable (inyectable) en jeringa precargada. La solución es transparente y de incolora a amarilla pálida. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Hepatitis B crónica: Pegasys está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica con antígeno HBe positivo o antígeno HBe negativo en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada y evidencia de replicación viral, ALT aumentada e inflamación del hígado comprobada histológicamente y/o fibrosis (ver secciones 4.4 y 5.1).

Hepatitis C crónica: Pegasys está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica con VHC-ARN sérico del virus, incluidos aquellos con cirrosis compensada y/o coinfectados con VIH clínicamente estable (ver sección 4.4). En los pacientes con hepatitis C crónica, el modo óptimo en que debe utilizarse Pegasys es en combinación con ribavirina. La combinación de Pegasys y ribavirina está indicada en pacientes que no han sido tratados previamente y en pacientes en los que fracasó el tratamiento previo con interferón alfa (pegilado o no pegilado) en monoterapia o en terapia de combinación con ribavirina. La monoterapia está indicada fundamentalmente en caso de intolerancia o contraindicaciones frente a la ribavirina. **4.2 Posología y forma de administración.** El tratamiento sólo debe ser iniciado por un especialista con experiencia en el tratamiento de pacientes con hepatitis B o C. Cuando Pegasys se utilice en combinación con ribavirina, deberá consultarse también la Ficha Técnica de la ribavirina. **Dosis a administrar y duración del tratamiento. Hepatitis B crónica:** La dosis recomendada y la duración de Pegasys en hepatitis B crónica, tanto para AgHBe-positivo como para AgHBe-negativo, es de 180 microgramos una vez por semana durante 48 semanas por administración subcutánea en el abdomen o muslo. **Hepatitis C crónica – pacientes no tratados previamente:** La dosis recomendada de Pegasys es de 180 microgramos una vez a la semana administrada por vía subcutánea en el abdomen o en el muslo, en combinación con ribavirina por vía oral o en monoterapia. La dosis de ribavirina debe ser usada en combinación con Pegasys como se muestra en la Tabla 1. La dosis de ribavirina se debe administrar con alimentos. **Duración del tratamiento.** La duración del tratamiento combinado con ribavirina en la hepatitis C crónica depende del genotipo viral. Los pacientes infectados con genotipos del VHC-1, que tengan ARN-VHC detectable en la semana 4 independientemente de la carga viral antes del tratamiento, deben recibir 48 semanas de tratamiento. Se puede considerar un tratamiento de 24 semanas en pacientes infectados por - genotipo 1 con baja carga viral basal (≤ 800.000 IU/mL) o - genotipo 4 que sean ARN-VHC negativos en la semana 4 y que permanezcan ARN-VHC negativos en la semana 24 de tratamiento. No obstante, la duración de 24 semanas en total de tratamiento puede estar asociado a un mayor riesgo de recaída que con un tratamiento de 48 semanas de duración (ver sección 5.1). Para decidir la duración del tratamiento en estos pacientes, se debe tener en cuenta la tolerabilidad de la terapia combinada y factores pronósticos adicionales, como el grado de fibrosis. En pacientes con genotipo 1 y alta carga viral basal (HVL) >800.000 IU/mL que sean ARN-VHC negativo en la semana 4 y que permanezcan ARN-VHC negativos en la semana 24, se debe considerar incluso con mayor precaución el acortar la duración del tratamiento, ya que los escasos datos disponibles sugieren que esto puede impactar negativamente de forma significativa en la respuesta viral sostenida. Los pacientes infectados con genotipo del VHC 2 o 3 con ARN-VHC detectable en la semana 4 deben recibir tratamiento durante 24 semanas independientemente de la carga viral antes del tratamiento. Puede considerarse un tratamiento durante solamente 16 semanas en pacientes seleccionados infectados con el genotipo 2 o 3 con baja carga viral basal (≤ 800.000 IU/mL) que sean VHC negativos hacia la semana 4 de tratamiento y permanezcan VHC negativos hacia la semana 16. En general, un tratamiento de 16 semanas puede asociarse a una posibilidad más baja de respuesta y está asociado a un riesgo más elevado de recaída que un tratamiento de 24 semanas de duración (ver sección 5.1). En estos pacientes, debe tenerse en cuenta la tolerabilidad del tratamiento de combinación y la presencia de factores pronósticos o clínicos adicionales tales como el grado de fibrosis, cuando se consideren desviaciones en la duración del tratamiento de 24 semanas estándar. Debe considerarse con mayor precaución la reducción de la duración del tratamiento en pacientes infectados con el genotipo 2 o 3 con alta carga viral basal (> 800.000 IU/mL) que sean VHC negativos hacia la semana 4 de tratamiento, ya que esto podría repercutir de forma significativamente negativa en la respuesta viral sostenida (ver Tabla 1). Los datos disponibles para pacientes infectados con genotipo 5 ó 6 son limitados, por consiguiente se recomienda el tratamiento combinado con 1000 mg/1200 mg de ribavirina durante 48 semanas.

Tabla 1: Recomendaciones Posológicas para el Tratamiento Combinado en Pacientes con VHC.

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

*RVR = Respuesta viral rápida (ARN-VHC indetectable) en la semana 4 y ARN-VHC indetectable en la semana 24; **RVR = respuesta viral rápida (ARN-VHC negativo) hacia la semana 4. LVL: ≤ 800.000 IU/mL, HVL: > 800.000 IU/mL.

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

Se desconoce la repercusión clínica última de un tratamiento inicial reducido de 16 semanas frente al de 24 semanas, teniendo en cuenta la necesidad de retratamiento en pacientes no respondedores y en los que han recaído. La duración recomendada de Pegasys en monoterapia es de 48 semanas. **Hepatitis C crónica – pacientes tratados previamente:** La dosis recomendada de Pegasys en combinación con ribavirina es 180 microgramos una vez a la semana administrada por vía subcutánea. En pacientes de <75 kg y ≥75 kg deben administrarse, respectivamente e independientemente del genotipo, 1000 mg y 1200 mg diarios de ribavirina. Los pacientes que tienen virus detectable en la semana 12 deben interrumpir la terapia. La duración total recomendada de la terapia es 48 semanas. Si se considera el tratamiento de pacientes infectados con el genotipo 1 del virus, no respondedores a tratamiento previo con peginterferón y ribavirina, la duración total recomendada de la terapia es 72 semanas (ver sección 5.1).

Co-infección VIH-VHC. La dosis recomendada de Pegasys, solo o en combinación con ribavirina, es de 180 microgramos una vez por semana por vía subcutánea durante 48 semanas. En pacientes de <75 kg y ≥75 kg infectados con el genotipo 1 del VHC se deben administrar, respectivamente, 1.000 mg diarios y 1.200 mg diarios de ribavirina. Los pacientes infectados por otros genotipos del VHC que no sean el genotipo 1 deben recibir 800 mg diarios de ribavirina. No ha sido estudiado suficientemente una duración de tratamiento inferior a 48 semanas. **Predicción de la respuesta y de la falta de respuesta – pacientes no tratados previamente.** La respuesta virológica temprana en la semana 12, definida por una disminución de la carga viral de 2 log o niveles indetectables de VHC-ARN ha mostrado ser predictiva de una respuesta sostenida (ver Tablas 2 y 6).

Tabla 2: Valor Predictivo de la Respuesta Viroológica al Régimen de Dosis Recomendado en Tratamiento Combinado con Pegasys en la Semana 12.

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

El valor predictivo negativo de la respuesta sostenida en pacientes tratados con Pegasys en monoterapia fue del 98 %. Se ha observado un valor predictivo negativo similar en pacientes coinfectados con VIH-VHC tras haber sido tratados con Pegasys

en monoterapia o en combinación con ribavirina (100 % (130/130) o 98 % (83/85), respectivamente). Se observaron valores predictivos positivos del 45 % (50/110) y 70 % (59/84) en pacientes que recibieron tratamiento combinado, coinfectados con VIH-VHC con genotipo 1 y genotipos 2/3. **Predicción de la respuesta y de la falta de respuesta – pacientes tratados previamente.** En pacientes no respondedores re-tratados durante 48 o 72 semanas, se ha demostrado que la supresión viral en la semana 12 (ARN VHC indetectable definido como <50 IU/mL) predice una respuesta virológica sostenida. Las probabilidades de no alcanzar una respuesta virológica sostenida con 48 o 72 semanas de tratamiento cuando la supresión viral no se alcanzó en la semana 12 fueron del 96 % (363 de 380) y 96 % (324 de 339), respectivamente. Las probabilidades de alcanzar una respuesta virológica sostenida con 48 o 72 semanas de tratamiento cuando la supresión viral se alcanzó en la semana 12 fueron del 35 % (20 de 57) y 57 % (57 de 100), respectivamente. **Ajuste de dosis ante reacciones adversas. Aspectos generales.** Si fuera necesario ajustar la dosis debido a la aparición de reacciones adversas moderadas o graves (clínicas y/o de laboratorio) se recomienda reducir la dosis inicial a 135 microgramos. Sin embargo, en algunos casos, puede ser necesaria la reducción a 90 ó 45 microgramos. Se puede considerar aumentar la dosis hasta la dosis inicial o cercana a ella una vez que disminuye la gravedad de la reacción adversa (Ver secciones 4.4 y 4.8). **Hematológicas (ver también Tabla 3).** Se recomienda reducir la dosis si el recuento de neutrófilos es $<750/mm^3$. En pacientes con Recuento Absoluto de Neutrófilos (ANC) $<500/mm^3$ se debe suspender el tratamiento hasta que los valores de ANC vuelvan a ser $>1000/mm^3$. En principio, se debe reiniciar el tratamiento con 90 microgramos de Pegasys y monitorizar el recuento de neutrófilos. Se recomienda reducir la dosis a 90 microgramos si el recuento de plaquetas es $< 50.000/mm^3$. Se recomienda interrumpir la terapia si el recuento de plaquetas disminuye a niveles $< 25.000/mm^3$. Recomendaciones especiales para el tratamiento de la anemia surgida durante el tratamiento: la dosis de ribavirina se reducirá a 600 miligramos/día (200 miligramos por la mañana y 400 miligramos por la noche) en las siguientes situaciones: 1) pacientes sin cardiopatía grave que experimenten un descenso de la hemoglobina <10 g/dl pero $\geq 8,5$ g/dl ó 2) pacientes con enfermedad cardiovascular estable que experimenten un descenso de la hemoglobina de ≥ 2 g/dl durante al menos 4 semanas consecutivas, en cualquier momento del tratamiento. No se recomienda volver a administrar la dosis original. La administración de ribavirina se retirará en cualquiera de estos casos: 1) pacientes sin enfermedad cardiovascular grave que experimenten un descenso de la hemoglobina $<8,5$ g/dl; 2) pacientes con enfermedad cardiovascular estable cuyos valores de hemoglobina se mantienen <12 g/dl a pesar de administrar una dosis reducida durante 4 semanas. Si la anemia revierte, se puede reanudar el tratamiento con ribavirina a dosis de 600 miligramos al día e incrementarla hasta 800 miligramos al día a juicio del médico. Se desaconseja volver a administrar la posología original.

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

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

En caso de intolerancia a la ribavirina, se continuará la monoterapia con Pegasys. **Función hepática.** Es habitual que los pacientes con hepatitis C crónica tengan anomalías de las pruebas de función hepática y que estas anomalías sufran fluctuaciones. Como ocurre con otros interferones alfa, se han observado aumento de niveles de ALT por encima de los niveles basales (NB) en algunos pacientes tratados con Pegasys, incluyendo pacientes con respuesta virológica. En los ensayos clínicos de hepatitis C crónica, se han observado aumentos aislados de ALT $\geq 10x$ LSN, $\geq 2x$ NB para pacientes con unos NB de ALT $\geq 10x$ LSN) en 8 de 451 pacientes tratados con la terapia de combinación que se resolvieron sin modificación de la dosis. Si el aumento de ALT es progresivo o persistente, se debe reducir la dosis inicialmente a 135 microgramos. Se debe interrumpir la terapia cuando el aumento de los niveles de ALT sea progresivo, a pesar de la reducción de dosis, o se acompañe de aumento de bilirrubina o evidencia de descompensación hepática (ver sección 4.4). En pacientes con hepatitis B crónica, no son raras las subidas transitorias de niveles de ALT excediendo en ocasiones 10 veces el límite superior de la normalidad, y pueden reflejar aclaración inmune. Normalmente, no se debe iniciar el tratamiento si la ALT es >10 veces el límite superior normal. Se debería considerar la continuación del tratamiento con una monitorización más frecuente de la función hepática durante las subidas transitorias de ALT. Si se reduce la dosis, o si se retira Pegasys, se puede continuar con la terapia una vez que el pico disminuya (ver sección 4.4). **Poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada.** El tratamiento de pacientes de edad avanzada con Pegasys no requiere modificar la posología recomendada de 180 microgramos una vez por semana (ver sección 5.2). **Niños y adolescentes.** Sólo se dispone de datos limitados de eficacia y seguridad en niños y adolescentes (6-18 años) (ver sección 5.1). Pegasys está contraindicado en neonatos y niños de hasta 3 años debido a que contiene alcohol bencilico como excipiente (ver secciones 4.3 y 4.4). **Pacientes con insuficiencia renal.** En pacientes con enfermedad renal terminal, se debe utilizar una dosis inicial de 135 microgramos (ver sección 5.2). Con independencia de la dosis inicial o del grado de insuficiencia renal, estos pacientes deben ser monitorizados así como deben llevarse a cabo reducciones pertinentes de la dosis de Pegasys si en el transcurso del tratamiento aparecen reacciones adversas. **Pacientes con insuficiencia hepática.** Se ha demostrado la eficacia y la inocuidad de Pegasys para los enfermos con cirrosis compensada (p.ej. Child-Pugh A). No se ha evaluado, sin embargo, Pegasys entre pacientes con cirrosis descompensada (p.ej. Child-Pugh B o C o varices esofágicas hemorrágicas) (ver sección 4.3). La clasificación de Child-Pugh divide a los pacientes en grupos A, B y C, o "Leve", "Moderado" y "Grave" correspondiendo a puntuaciones de 5-6, 7-9 y 10-15, respectivamente.

Evaluación modificada.

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

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

4.3 Contraindicaciones. Hipersensibilidad al principio activo, a los interferones alfa o a alguno de los excipientes.

• Hepatitis autoinmune. • Disfunción hepática grave o cirrosis descompensada. • Recién nacidos y niños de hasta 3 años a causa del alcohol bencilico contenido como excipiente (ver sección 4.4 para alcohol bencilico).

• Historia de enfermedad cardíaca previa grave, incluida la cardiopatía inestable o no controlada durante los seis meses previos (ver sección 4.4). • Está contraindicado iniciar el tratamiento con Pegasys en pacientes VIH-VHC con cirrosis y un índice Child-

Pugh ≥ 6 , excepto si sólo se debe a hiperbilirrubinemia indirecta causada por fármacos como atazanavir e indinavir. En caso de que Pegagys se utilice en combinación, consulte también la ficha técnica de la ribavirina si desea obtener información sobre sus contraindicaciones. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.**

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

Cuando Pegagys se combine con la ribavirina, deberá consultarse también la Ficha Técnica de la ribavirina. A todos los pacientes de los ensayos de hepatitis C crónica, se les practicó una biopsia hepática antes de su inclusión, pero en ciertos casos (p.ej. pacientes con genotipo 2 ó 3) el tratamiento puede ser posible sin confirmación histológica. Se deben consultar las guías actuales de tratamiento sobre si es necesario realizar una biopsia hepática antes del tratamiento. En pacientes con niveles normales de transaminasas, la progresión de la fibrosis ocurre como media a una velocidad más lenta que en los pacientes con niveles elevados de transaminasas. Esto se debería considerar junto con otros factores, tales como el genotipo del VHC, la edad, manifestaciones extrahepáticas, riesgo de transmisión, etc., los cuales influyen en la decisión de tratar o no. **Explicite:** Alcohol Benílico. Pegagys está contraindicado en recién nacidos y niños de hasta 3 años por contener alcohol benílico como excipiente. **Pruebas de laboratorio antes y durante el tratamiento.** Antes de comenzar la terapia con Pegagys, se recomienda la realización de pruebas de laboratorio hematológicas y bioquímicas estándar en todos los pacientes. Los siguientes valores se pueden considerar como basales para iniciar el tratamiento: - Recuento de plaquetas $\geq 90.000/mm^3$. - Recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1.500/mm^3$. - Función tiroidea adecuadamente controlada (TSH y T4). Las pruebas hematológicas se deben repetir a las 2 y a las 4 semanas y las bioquímicas a las 4 semanas. Durante la terapia se deben realizar pruebas adicionales periódicamente. En los ensayos clínicos el tratamiento con Pegagys se ha asociado tanto con una disminución del recuento total de leucocitos (WBC) como del recuento absoluto de neutrófilos (ANC), que generalmente comienza dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento (ver sección 4.8). Disminuciones posteriores a la octava semana de tratamiento fueron poco frecuentes. La disminución del ANC fue reversible al reducir la dosis o al interrumpir la terapia (ver sección 4.2), en la mayoría de los pacientes se alcanzaron valores normales en la semana octava y todos los pacientes recuperaron los niveles basales después de la semana 16 aproximadamente. El tratamiento con Pegagys se ha asociado con una disminución del recuento de plaquetas, el cual retornó a los niveles previos al tratamiento durante el periodo de observación post-tratamiento (ver sección 4.8). En algunos casos es necesario modificar la dosis (ver sección 4.2). En el 15 % de los pacientes con hepatitis C crónica en ensayos clínicos en tratamiento combinado de Pegagys con ribavirina se ha observado la aparición de anemia (hemoglobina $<10 g/dl$). La frecuencia depende de la duración y dosis del tratamiento con ribavirina (ver sección 4.8). El riesgo de desarrollar anemia es más alto en la población femenina. Como ocurre con otros interferones se recomienda prudencia cuando se administre Pegagys junto con otros fármacos con efecto potencialmente mielosupresor. Se ha descrito en la literatura que tras la administración de peginterferón α y ribavirina en combinación con azatioprina puede producirse pancitopenia y supresión de la médula ósea entre la 3ª y la 7ª semana. Esta mielotoxicidad fue reversible en un plazo de 4 a 6 semanas tras la retirada del tratamiento antineoplásico del VHC junto con la azatioprina y no volvió a aparecer tras la reinstauración de cada tratamiento por separado (ver sección 4.5). El uso de Pegagys y ribavirina en tratamiento combinado en pacientes con hepatitis C crónica en los que fracasó el tratamiento previo no se ha estudiado suficientemente en pacientes que interrumpieron el tratamiento anterior debido a acontecimientos adversos hematológicos. Los profesionales sanitarios que consideren el tratamiento de estos pacientes deberán sopesar detenidamente los riesgos respecto a los beneficios del tratamiento. **Sistema endocrino.** Con el empleo de interferones alfa, incluido Pegagys, se han observado anomalías de la función tiroidea o empeoramiento de enfermedades tiroideas preexistentes. Antes de comenzar la terapia con Pegagys, deberán medirse los niveles de TSH y T4. El tratamiento con Pegagys podrá iniciarse o continuarse si los niveles de TSH se pueden mantener en los rangos normales mediante medicación. Los niveles de TSH deberán determinarse durante el curso del tratamiento si el paciente desarrolla síntomas clínicos consistentes con una posible disfunción tiroidea (ver sección 4.8). Como ocurre con otros interferones, se ha observado hipoglucemia, hiperglucemia y diabetes mellitus con Pegagys (ver sección 4.8). Los pacientes con estas alteraciones que no puedan ser controlados de manera efectiva con la medicación, no deben comenzar el tratamiento con Pegagys en monoterapia ni con Pegagys en combinación con ribavirina. Los pacientes que desarrollen estas alteraciones durante el tratamiento y que no puedan ser controlados con la medicación deben interrumpir el tratamiento con Pegagys o con Pegagys en combinación con ribavirina. **Sistema cardiovascular.** El tratamiento con interferones alfa, Pegagys incluido, se ha asociado con la aparición de hipertensión, arritmias supraventriculares, insuficiencia cardíaca congestiva, dolor torácico e infarto de miocardio. Se recomienda efectuar un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento con Pegagys si el enfermo sufre alteraciones cardíacas. Si se observa un deterioro de la función cardiovascular se suspenderá el tratamiento de forma pasajera o definitiva. En pacientes con enfermedad cardiovascular, la anemia puede requerir reducción de la dosis o suspensión de la ribavirina (ver sección 4.2). **Función hepática.** Se debe considerar la retirada de Pegagys en aquellos pacientes con signos de descompensación hepática durante el tratamiento. Al igual que otros interferones alfa, se ha observado aumento de los niveles de ALT por encima del nivel basal en pacientes tratados con Pegagys, incluyendo pacientes con respuesta virológica. Se debe interrumpir la terapia cuando el aumento de los niveles de ALT sea progresivo y clínicamente significativo, a pesar de la reducción de dosis, o se acompañe de aumento de la bilirrubina directa (ver secciones 4.2 y 4.8). En la hepatitis B crónica, a diferencia de la hepatitis C crónica, no son poco frecuentes las exacerbaciones de la enfermedad durante el tratamiento y se caracterizan por incrementos transitorios y potencialmente significativos de ALT sérica. En ensayos clínicos con Pegagys en VHB, las elevaciones pronunciadas de transaminasas se acompañaron de leves cambios en otros parámetros de la función hepática y sin evidencia de descompensación hepática. Aproximadamente en la mitad de los casos de elevación que excedieron 10 veces el límite superior normal, la dosis de Pegagys se redujo o el tratamiento fue retirado hasta que las elevaciones de transaminasas disminuyeron, mientras que en el resto de casos no se modificó el tratamiento. Se recomendó una monitorización más frecuente de la función hepática en todos los casos. **Hipersensibilidad.** Se han descrito de manera esporádica reacciones de hipersensibilidad inmediata graves (p.ej., urticaria, angioedema, broncoespasmo, anafilaxia) durante el tratamiento con interferón alfa. En este caso, se debe interrumpir el tratamiento e instituir inmediatamente la terapia médica apropiada para estos casos. El exantema pasajero no obliga a suspender el tratamiento. **Enfermedad autoinmune.** Durante el tratamiento con interferón alfa se ha comunicado el desarrollo de auto-anticuerpos y trastornos autoinmunes. Los pacientes predispuestos al desarrollo de trastornos autoinmunes pueden presentar un mayor riesgo. Los pacientes con signos o síntomas compatibles con trastornos autoinmunes deben ser cuidadosamente evaluados, así como el beneficio-riesgo del tratamiento continuado con interferón (ver también **Sistema Endocrino** en las secciones 4.4 y 4.8). Se han notificado casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) en pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón. Este síndrome es un trastorno inflamatorio granulomatoso que afecta a los ojos, sistema auditivo, meninges y piel. En caso de sospecha de síndrome VKH se debe suspender el tratamiento antiviral y se debe valorar el tratamiento con corticosteroides (ver sección 4.8). **Fiebre/infecciones.** Dado que la fiebre puede asociarse con el síndrome pseudo-grietal observado habitualmente durante el tratamiento con interferón, se deben excluir otras causas de fiebre persistente, en particular infecciones de tipo grave (bacterianas, víricas, fúngicas) especialmente en pacientes con neutropenia. Se han notificado infecciones graves (bacterianas, víricas, fúngicas) y sepsis durante el tratamiento con interferones alfa incluyendo Pegagys. Se debe iniciar inmediatamente un tratamiento anti-infeccioso adecuado y se debe considerar la interrupción del tratamiento. **Cambios oculares.** Al igual que con otros interferones, se han observado con Pegagys en raras ocasiones, retinopatías, incluyendo hemorragias retinianas, manchas algodonosas, edema de papila, neuropatía óptica y obstrucción de las venas o de las arterias retinianas que pueden dar lugar a pérdida de visión. A todos los pacientes se les deberá realizar un examen oftalmológico basal. Cualquier paciente que manifieste un descenso o pérdida de la visión debe someterse a examen oftalmológico rápido y completo. Los pacientes con trastornos oftalmológicos preexistentes (ej., retinopatía diabética o hipertensiva) deberán tener exámenes oftalmológicos periódicos durante el tratamiento con Pegagys. El tratamiento con Pegagys se suspenderá definitivamente si el enfermo presenta nuevas lesiones oculares o experimenta un deterioro de las mismas. **Trastornos pulmonares.** Como ocurre con otros interferones alfa, durante la terapia con Pegagys se han observado síntomas pulmonares, incluyendo disnea, infiltrados pulmonares, neumonía y neumonitis. Se debe interrumpir el tratamiento en caso de que existan infiltrados pulmonares persistentes o inexplicables o alteración de la función pulmonar. **Trastornos de la piel.** El empleo de interferones alfa se ha asociado con exacerbación o provocación de psoriasis y sarcoidosis. Pegagys debe usarse con precaución en pacientes con psoriasis, y en casos de aparición o empeoramiento de las lesiones psoriásicas, debe considerarse la retirada del tratamiento. **Trasplante.** No

se ha establecido la seguridad ni la eficacia del tratamiento con Pegagys y ribavirina en pacientes sometidos a trasplante de hígado o de otros órganos. Se han notificado casos de rechazo de injerto hepático y renal con Pegagys, sólo o en combinación con ribavirina. **Confección VIH-VHC.** Por favor consulte la Ficha Técnica de aquellos medicamentos antirretrovirales que se tomen de forma concomitante con el tratamiento para VHC con el fin de conocer y manejar las toxicidades específicas de cada producto y el potencial de toxicidades solapadas con Pegagys, con o sin ribavirina. En el estudio NR15961, en pacientes tratados simultáneamente con estavudina e interferón con o sin ribavirina, la incidencia de pancreatitis y/o acidosis láctica fue del 3 % (12/398). Los pacientes coinfectados con VIH y que están en tratamiento con Terapia Anti-Retroviral de Gran Actividad (TARGA) pueden presentar un riesgo aumentado de desarrollar acidosis láctica. Por ello se deberá tener precaución cuando se añada Pegagys y ribavirina al tratamiento con TARGA (ver Ficha Técnica de ribavirina). Los pacientes coinfectados con cirrosis avanzada, en tratamiento con TARGA también pueden presentar un riesgo aumentado de descompensación hepática y posible muerte si se tratan con ribavirina en combinación con interferones, incluido Pegagys. Las variables basales que pueden asociarse con descompensación hepática en pacientes cirróticos coinfectados incluyen: bilirrubina sérica elevada, disminución de la hemoglobina, fosfatasa alcalina elevada y recuento plaquetario disminuido, y tratamiento con didanosina (ddl). No se recomienda el uso concomitante de la ribavirina con la zidovudina debido al aumento del riesgo de anemia (ver sección 4.5). Durante el tratamiento, los pacientes coinfectados deben ser estrechamente vigilados en cuanto a los signos y síntomas de descompensación hepática (incluyendo ascitis, encefalopatía, sangrado de varices, deterioro de la función sintética hepática; ej. índice de Child-Pugh 7 o mayor). El índice de Child-Pugh puede verse afectado por factores relacionados con el tratamiento (hiperbilirrubinemia indirecta, albúmina disminuida) y no ser necesariamente atribuible a la descompensación hepática. Se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Pegagys en pacientes con descompensación hepática. En pacientes coinfectados VIH-VHC, se dispone de datos limitados de eficacia y seguridad en pacientes con recuento de CD4 menor de 200 células/microlitro. Por tanto, se debe garantizar la precaución en el tratamiento de aquellos pacientes con un recuento de CD4 bajo. **Trastornos dentales y periodontales.** Se han comunicado trastornos dentales y periodontales, que pueden conducir a la pérdida de dientes, en pacientes que han recibido tratamiento con Pegagys en combinación con ribavirina. Además, la sequedad bucal podría tener un efecto perjudicial sobre los dientes y la mucosa de la boca durante el tratamiento a largo plazo con Pegagys en combinación con ribavirina. Los pacientes deben cepillarse los dientes adecuadamente dos veces al día y tener revisiones dentales de manera periódica. Además algunos pacientes pueden experimentar vómitos. Si estas reacciones ocurren, se debe aconsejar a los pacientes que después se enjuaguen la boca. **Uso de peginterferón como monoterapia de mantenimiento a largo plazo (uso no autorizado).** En un ensayo aleatorizado y controlado realizado en EEUU (HALT-C) en pacientes con VHC no respondedores con diferentes grados de fibrosis, se estudió el efecto del tratamiento durante 3,5 años con 90 microgramos/semana de Pegagys en monoterapia, no observándose reducciones significativas en la tasa de progresión de fibrosis o de acontecimientos clínicos asociados. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos. La administración de Pegagys 180 microgramos una vez por semana durante 4 semanas en varones sanos no tuvo ningún efecto sobre los perfiles farmacocinéticos de mefenitoína, dapsona, debrisoquina y tolbutamida, lo que indica que Pegagys carece de efecto in vivo sobre la actividad metabólica de las isoenzimas 3A4, 2C9, 2C19 y 2D6 del citocromo P450. En el mismo estudio, se observó un aumento del 25 % en el AUC de teofilina (marcador de la actividad del citocromo P450 1A2) lo cual demuestra que Pegagys es un inhibidor de la actividad del citocromo P450 1A2. Las concentraciones séricas de teofilina deben monitorizarse y es necesario realizar ajustes apropiados de la dosis de teofilina en aquellos pacientes que tomen teofilina y Pegagys concomitantemente. La interacción máxima entre Pegagys y teofilina se produce, probablemente, tras más de 4 semanas de tratamiento con Pegagys. **Pacientes mono-infectados con VHC y pacientes mono-infectados con VHB.** En un estudio farmacocinético de 24 pacientes con VHC que estaban recibiendo de forma concomitante terapia de mantenimiento con metadona (dosis media de 95 mg; intervalo de 30 mg a 150 mg), el tratamiento con Pegagys 180 microgramos por vía subcutánea una vez a la semana durante 4 semanas, se asoció con unos niveles medios de metadona que eran entre un 10 % y un 15 % superiores al valor basal. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho; no obstante, se debe controlar la aparición de signos y síntomas de toxicidad por metadona en estos pacientes. Especialmente en pacientes tratados con altas dosis de metadona se debe considerar el riesgo de prolongación del intervalo QT. La ribavirina, a través de un efecto inhibitorio sobre la insulina monofostato deshidrogenasa, puede interferir con el metabolismo de la azatioprina, produciendo posiblemente una acumulación de 6-metilinosina monofostato (6-MTIMP), la cual se ha asociado con la mielotoxicidad de pacientes tratados con azatioprina. Se debe evitar el uso de peginterferón alfa-2a y ribavirina concomitantemente con azatioprina. En casos individuales en los que el beneficio de la administración concomitante de ribavirina con azatioprina supera el riesgo potencial, se recomienda realizar una estrecha monitorización hematológica durante el uso concomitante de azatioprina para identificar la aparición de signos de mielotoxicidad, interrumpiéndose el tratamiento con esos fármacos en ese mismo momento (ver sección 4.4). Los resultados de los subestudios farmacocinéticos de los ensayos pivoteales de fase III no revelaron ninguna interacción farmacocinética entre lamivudina y Pegagys en pacientes VHB o entre Pegagys y ribavirina en pacientes VHC. En un ensayo clínico en el que se estudia la combinación de 600 mg diarios de telivudina con la administración subcutánea una vez a la semana de 180 microgramos de interferón pegilado alfa-2a para el tratamiento del VHB, se observa que esta combinación está asociada a un mayor riesgo de desarrollar neuropatía periférica. Se desconoce el mecanismo responsable de estos acontecimientos; por lo tanto, el tratamiento concomitante de telivudina y otros interferones (pegilado o estándar) también puede conllevar un mayor riesgo. Además, actualmente no se ha establecido el beneficio de la combinación de telivudina con interferón alfa (pegilado o estándar). **Pacientes coinfectados VIH-VHC.** No se ha observado una evidencia aparente de interacción medicamentosa en 47 pacientes coinfectados VIH-VHC que completaron un subestudio farmacocinético a 12 semanas para examinar el efecto de la ribavirina en la fosforilación intracelular de algunos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (lamivudina y zidovudina o estavudina). No obstante, debido a la alta variabilidad, los intervalos de confianza eran bastante amplios. La exposición plasmática de la ribavirina no parecía que estuviera afectada por la administración concomitante de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTIs). No se recomienda la administración conjunta de ribavirina y didanosina. La exposición a la didanosina o sus metabolitos activos (dideoxiadenosina 5'-trifostato) se ve incrementada *in vitro* cuando la didanosina se administra conjuntamente con ribavirina. Con el uso de ribavirina, se han comunicado casos graves de insuficiencia hepática fulminante así como de neuropatía periférica, pancreatitis, e hiperlactemia sintomática / acidosis láctica. Se han notificado casos de exacerbación de la anemia debido a ribavirina cuando zidovudina forma parte del tratamiento del VIH, aunque aún no se ha determinado el mecanismo exacto. No se recomienda el uso concomitante de la ribavirina con la zidovudina debido al aumento del riesgo de anemia (ver sección 4.4). Se debe considerar la sustitución de la zidovudina en el tratamiento antirretroviral combinado, si éste ha sido previamente establecido. Esto es especialmente importante en pacientes con historial conocido de anemia inducida por zidovudina. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** No se dispone de datos adecuados sobre el uso de peginterferón alfa-2a en mujeres embarazadas. Los estudios con animales tratados con interferón alfa-2a han mostrado efectos tóxicos sobre la función reproductora (ver sección 5.3); se desconoce el posible riesgo para los seres humanos. Pegagys sólo se debe utilizar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto. Se desconoce si los componentes del medicamento se excretan en la leche materna. Debido a posibles reacciones adversas en lactantes, se debe interrumpir la lactancia antes de iniciar el tratamiento. **Uso con ribavirina.** Se han demostrado efectos teratogénicos y/o embriogénicos significativos en todas las especies animales expuestas a ribavirina. El tratamiento con ribavirina está contraindicado en mujeres embarazadas. Se deberá tener una precaución extrema para evitar el embarazo en pacientes o en las parejas de pacientes masculinos que estén tomando Pegagys en combinación con ribavirina. Tanto las pacientes femeninas en edad fértil como sus parejas deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes a la finalización del mismo. Tanto los pacientes masculinos como sus parejas femeninas deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 7 meses siguientes a la finalización del mismo. Por favor lea la Ficha Técnica de ribavirina. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Pegagys sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se debe advertir a los pacientes que presenten mareos, confusión, somnolencia o fatiga que deben evitar conducir o manejar maquinaria. **4.8 Reacciones adversas.** **Experiencia obtenida en los ensayos clínicos. Hepatitis C crónica.** La frecuencia y gravedad de las reacciones adversas comunicadas más frecuentemente con Pegagys es similar a las comunicadas con interferón alfa-2a (ver Tabla 4). Las reacciones adversas comunicadas más frecuentemente con Pegagys 180 microgramos fueron en su mayoría de gravedad leve a moderada y fueron tratadas sin necesidad de modificación de dosis o interrupción del tratamiento. **Hepatitis B crónica.** En ensayos clínicos de 48 semanas de tratamiento y 24 semanas de seguimiento, el perfil de seguridad para Pegagys en hepatitis B crónica (HBC) fue similar al observado en hepatitis C crónica. Con excepción de prurito la frecuencia de la mayoría de las reacciones adversas comunicadas fue notablemente inferior en pacientes con HBC tratados con Pegagys en monoterapia en comparación con pacientes con VHC tratados también con Pegagys en monoterapia (ver Tabla 4). El 88 % de los pacientes tratados con Pegagys experimentaron reacciones adversas en comparación con el 53 % de los pacientes en el grupo comparador de lamivudina, mientras que el 6 % de los pacientes tratados con Pegagys y 4 % de los pacientes tratados con lamivudina experimentaron efectos adversos graves durante los ensayos. El 5 % de los pacientes abandonaron el tratamiento con Pegagys debido a reacciones adversas o anomalías de laboratorio, mientras que menos del 1 % abandonó el tratamiento con lamivudina por esta misma razón. Las tasas de abandono en pacientes con cirrosis fueron similares a los de la población total en cada grupo de tratamiento. **Hepatitis C crónica en pacientes no respondedores previamente.** En general, el perfil de seguridad de Pegagys en combinación con ribavirina en pacientes no respondedores previamente fue similar al de pacientes no tratados previamente. En un ensayo clínico con pacientes no respondedores previamente a interferón alfa-2b pegilado/ribavirina, en el que los pacientes fueron expuestos a 48 o 72 semanas de tratamiento, la frecuencia de retirada debido a reacciones adversas o anomalías de laboratorio por el tratamiento con Pegagys y el tratamiento con ribavirina fue 6 % y 7 % respectivamente, en los brazos de

48 semanas y 12 % y 13 %, respectivamente, en los brazos de 72 semanas. De forma similar, en pacientes con cirrosis o con transición a cirrosis, las frecuencias de retirada del tratamiento con Pegasis y del tratamiento con ribavirina fueron más altas en los brazos de tratamiento de 72 semanas (13 % y 15 %) que en los brazos de 48 semanas (6 % y 6 %). Los pacientes que se retiraron del tratamiento anterior con interferón alfa-2b pegilado/ribavirina debido a toxicidad hematológica fueron excluidos del reclutamiento en este ensayo. En otro ensayo clínico, los pacientes no respondedores con fibrosis avanzada o cirrosis (valor Ishak de 3 a 6) y recuentos basales de plaquetas tan bajos como 50.000/mm³ fueron tratados durante 48 semanas. Las anomalías de laboratorio hematológicas observadas durante las primeras 20 semanas del ensayo incluyeron anemia (26 % de los pacientes tenían un nivel de hemoglobina <10 g/dL), neutropenia (30 % tenían un ANC <750/mm³) y trombocitopenia (13 % tenían un recuento de plaquetas <50.000/mm³) (ver sección 4.4). **Hepatitis C crónica y co-infección por VIH.** En pacientes coinfectados VIH-VHC, los perfiles de efectos adversos clínicos comunicados con Pegasis, solo o en combinación con ribavirina fueron similares a aquellos observados en pacientes monoinfectados con VHC. Se han comunicado reacciones adversas en $\geq 1\%$ a $\leq 2\%$ de los pacientes VIH-VHC tratados con Pegasis en combinación con ribavirina: hiperlactacidemia/acidosis láctica, gripe, neumonía, inestabilidad afectiva, apatía, tinitus, dolor faringolaríngeo, queratitis, lipodistrofia adquirida y cromaturia. El tratamiento con Pegasis se asoció a descensos en el recuento absoluto de células CD4+ durante las primeras 4 semanas sin una reducción en el porcentaje de células CD4+. El descenso en el recuento de células CD4+ fue reversible cuando se disminuyó la dosis o cesó el tratamiento. El uso de Pegasis no tuvo un impacto negativo apreciable sobre el control de la viremia de VIH durante el tratamiento o el seguimiento. Se dispone de pocos datos sobre seguridad en pacientes coinfectados con recuento de células CD4+ <200/microlitro. La Tabla 4 resume los efectos adversos comunicados con Pegasis en monoterapia en HBC o HCC y con Pegasis en combinación con ribavirina en pacientes con VHC.

Tabla 4: Efectos Adversos Comunicados con Pegasis en Monoterapia para VHB o VHC o en Combinación con Ribavirina para Pacientes con VHC.

Sistema corporal	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $<1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $1/100$	Raros $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$	Muy raros $<1/10.000$
Infecciones e infestaciones		Infección de las vías respiratorias altas, bronquitis, candidiasis oral, herpes simplex, infecciones fúngicas, virosis y bacterianas	Neumonía, infecciones de la piel	Endocarditis, otitis externa	
Neoplasias benignas y malignas			Tumor hepático		
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo		Trombocitopenia, anemia, linfadenopatía		Pancitopenia	Anemia aplásica
Trastornos del sistema inmunitario			Sarcoidosis, tiroiditis	Anafilaxia, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide	Púrpura trombocitopénica idiopática o trombótica
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo, hipertiroidismo	Diabetes	Cetoacidosis diabética	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia		Deshidratación		
Trastornos psiquiátricos	Depresión*, ansiedad, insomnio*	Trastornos emocionales, alteraciones del estado de ánimo, agresividad, nerviosismo, disminución de la libido	Ideación suicida, alucinaciones	Suicidio, trastornos psicóticos	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos*, dificultad para concentrarse	Alteración de la memoria, síncope, debilidad, migrañas, hipoestesia, hiperestesia, parestesia, temblores, alteraciones del gusto, pesadillas, somnolencia	Neuropatía periférica	Coma, convulsiones, parálisis facial	
Trastornos oculares		Visión borrosa, dolor ocular, oftalmítis, xerofalmia	Hemorragia retiniana	Neuropatía óptica, edema de papila, alteración vascular de la retina, retinopatía, úlcera corneal	Pérdida de visión
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo, otalgia	Pérdida de audición		
Trastornos cardíacos		Taquicardia, palpitaciones, edema periférico		Infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, taquicardia supraventricular, arritmia, fibrilación auricular pericarditis, miocardiopatía	
Trastornos vasculares		Sofocos	Hipertensión	Hemorragia cerebral, vasculitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, tos	Disnea de esfuerzo, epistaxis nasofaringitis, congestión sinusal, congestión nasal, rinitis, dolor de garganta	Respiración estenótica	Neumonitis intersticial con desenlace fatal, embolia pulmonar	

Sistema corporal	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $<1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $1/100$	Raros $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$	Muy raros $<1/10.000$
Trastornos gastrointestinales	Diarrea*, náuseas*, dolor abdominal*	Vómitos, dispepsia, disfagia, ulceración bucal, hemorragia gingival, glositis, estomatitis, flatulencia, sequedad de boca		Hemorragia digestiva	Úlcera péptica, pancreatitis
Trastornos hepatobiliares				Disfunción hepática	Insuficiencia hepática, colangitis, esteatosis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, dermatitis, prurito, sequedad de piel	Rash, aumento de la sudoración, psoriasis, urticaria, eczema, lesiones cutáneas, reacciones de fotosensibilidad, sudores nocturnos			Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia, artralgia	Dolor de espalda, artritis, debilidad muscular, dolores óseos, dolor de cuello, dolor musculoesquelético, calambres musculares			Miositis
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Impotencia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Pirexia, escalofríos*, dolor*, astenia, fatiga, reacción en el lugar de la inyección*, irritabilidad*	Dolor torácico, enfermedad pseudogripal, malestar general, letargia, sofocos, sed			
Exploraciones complementarias		Pérdida de peso			
Lesiones traumáticas e intoxicaciones					Sobredosis

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

Valores de laboratorio. El tratamiento con Pegasis se asoció con valores de laboratorio anormales: incremento de ALT, incremento de la bilirrubina, alteraciones de electrolitos, hipocalcemia, hipopotasemia, hipofosfatemia y elevación de triglicéridos (ver sección 4.4). Tanto con Pegasis en monoterapia, como en tratamiento combinado con ribavirina, un 2 % de los pacientes experimentaron incremento de los niveles de ALT que condujeron a una modificación de la dosis o interrupción del tratamiento. El tratamiento con Pegasis se asoció con una disminución de los valores hematológicos (leucopenia, neutropenia, linfocitopenia, trombocitopenia y de la hemoglobina), que generalmente mejoran al modificar la dosis, y vuelven a los valores previos al tratamiento entre 4-8 semanas tras cesar la terapia (ver secciones 4.2 y 4.4). Se ha observado neutropenia de carácter moderado (ANC: 0,749 - 0,5 x 10⁹/l) y grave (ANC: <0,5 x 10⁹/l) en el 24 % (216/887) y en el 5 % (41/887) de los enfermos que recibieron 180 microgramos de Pegasis y 1.000/1.200 miligramos de ribavirina durante 48 semanas respectivamente. Anticuerpos antiinterferón. El 1-5 % de los enfermos tratados con Pegasis presentaron anticuerpos neutralizantes antiinterferón. Como con otros interferones, se vio una mayor incidencia de anticuerpos neutralizantes en hepatitis B crónica. Sin embargo en ninguna de las enfermedades se correlacionó con una falta de respuesta terapéutica. Función tiroidea. El tratamiento con Pegasis se ha asociado con anomalías clínicamente significativas en los valores de laboratorio de la función tiroidea que requirieron intervención clínica (ver sección 4.4). La frecuencia observada (4,9 %) entre los enfermos que recibieron Pegasis/ribavirina (NV15801) se asemeja a la descrita con otros interferones. Valores de laboratorio en pacientes coinfectados con VIH-VHC. Aunque se dieron con más frecuencia toxicidades hematológicas por neutropenia, trombocitopenia y anemia en pacientes con VIH-VHC, la mayoría se pudieron controlar mediante la modificación de la dosis, el uso de factores de crecimiento y de forma poco frecuente la interrupción prematura del tratamiento. Se observó un descenso en los niveles de ANC por debajo de 500 células/mm³ en el 13 % y 11 % de los pacientes que recibieron Pegasis en monoterapia y en combinación, respectivamente. También se observó una disminución de las plaquetas por debajo de 50.000/mm³ en el 10 % y 8 % de los pacientes que recibieron Pegasis en monoterapia y en combinación, respectivamente. Se comunicaron casos de anemia (hemoglobina < 10g/dL) en el 7 % y 14 % de los pacientes tratados con Pegasis en monoterapia o en combinación, respectivamente. **Acontecimientos adversos post-comercialización.** Infecciones e infestaciones: Sepsis: frecuencia desconocida. Al igual que sucede con otros interferones alfa, se han notificado casos de sepsis con Pegasis. Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Aplasia eritrocitaria pura: frecuencia desconocida. Al igual que sucede con otros interferones alfa, se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura con Pegasis. Trastornos del sistema inmunológico: Rechazo de injerto hepático y renal: frecuencia desconocida. Se han notificado casos de rechazo de injerto hepático y renal con Pegasis, solo o en combinación con ribavirina. Se ha notificado una amplia variedad de trastornos autoinmunes e inmunomediados con interferones alfa incluyendo trastornos de tiroides, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide (de nueva aparición o empeoramiento), púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, vasculitis, neuropatías incluyendo mononeuropatías y enfermedad Vogt-Koyanagi-Harada (ver también sección 4.4, Enfermedad autoinmune). Trastornos psiquiátricos: Manía, trastornos bipolares: frecuencia desconocida. Al igual que sucede con otros interferones alfa, se han notificado casos de manía y trastornos bipolares con Pegasis. Ideación homicida: frecuencia desconocida. Trastornos del Sistema Nervioso: Isquemia cerebral: frecuencia desconocida. Trastornos Oculares: Desprendimiento de retina seroso: frecuencia desconocida. Al igual que sucede con otros interferones alfa, se han notificado casos de desprendimiento de retina seroso con Pegasis. Trastornos vasculares: Isquemia periférica: frecuencia desconocida. Al igual que sucede con otros interferones alfa, se han notificado casos de isquemia periférica con Pegasis. Trastornos gastrointestinales: Colitis isquémica: frecuencia desconocida. Al igual que sucede con otros interferones alfa, se han notificado casos de colitis isquémica con Pegasis. Trastornos musculoesqueléticos del tejido conjuntivo u óseos: Rabdomiólisis: frecuencia desconocida. **4.9 Sobredosis.** Se han observado casos de sobredosis que consistieron en la administración de dos inyecciones en días consecutivos (en vez de dosis semanales) hasta inyecciones diarias durante 1 semana (es decir, 1260 microgramos/semana). Ninguno de estos pacientes experimentó reacciones inusuales, graves o que limitaran el tratamiento. Se han administrado dosis semanales de hasta 540 y 630 microgramos en ensayos clínicos en las indicaciones de carcinoma de células renales y leucemia mieloide crónica, respectivamente. La toxicidad limitante de dosis consistió en fatiga, elevación de enzimas hepáticas, neutropenia y trombocitopenia, de forma consecutiva con la terapia con interferón. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Agente inmunostimulante/ Citoquina, código ATC: L03AB11. La conjugación del reactivo PEG (bis-monometoxipoli(etilenglicol)) con el interferón alfa-2a da lugar a un interferón alfa-2a pegilado (Pegasis). Pegasis posee una actividad antiviral y antiproliferativa *in vitro* característica del interferón alfa-2a. El interferón alfa-2a se conjuga con bis-(monometoxipoli(etilenglicol)) con un

grado de sustitución de un mol de polímero/mol de proteína. El peso molecular medio es de aproximadamente 60.000 Da, de los que la porción proteínica constituye aproximadamente 20.000 Da. Los valores de ARN del VHC disminuyen de manera bifásica entre los enfermos con hepatitis C que responden al tratamiento con 180 microgramos de Pegasis. La primera fase tiene lugar 24 a 36 horas después de la administración de la primera dosis de Pegasis y es seguida por la segunda que continúa en las 4 a 16 semanas posteriores si el enfermo alcanza una respuesta sostenida. La ribavirina no ejerce un efecto significativo sobre la cinética vírica inicial en las primeras 4 a 6 semanas de tratamiento entre los enfermos que reciben la asociación de ribavirina e interferón alfa-2a pegilado o interferón alfa simple. Hepatitis B crónica: **Resultados de los ensayos clínicos.** Todos los ensayos clínicos reclutaron pacientes con hepatitis B crónica que tuvieron replicación viral activa medida por el ADN del VHB, niveles elevados de ALT y una biopsia hepática consistente con hepatitis crónica. El estudio WV16240 reclutó pacientes que eran positivos para AgHBe, mientras que el estudio WV16241 reclutó pacientes que eran negativos para AgHBe y positivos para anti-HBe. En ambos estudios la duración del tratamiento fue 48 semanas, con un seguimiento de 24 semanas sin tratamiento. Ambos estudios comparaban Pegasis más placebo vs. Pegasis más lamivudina vs. lamivudina sola. No se incluyeron pacientes coinfectados VHB-VIH en estos ensayos clínicos. Las tasas de respuesta al final del seguimiento de los dos estudios se presentan en la Tabla 5. En el estudio WV16240, los parámetros de eficacia primarios fueron la seroconversión del AgHBe y el ADN del VHB por debajo 10⁶ copias/ml. En el estudio WV16241, los parámetros de eficacia primarios fueron la normalización de ALT y el ADN del VHB por debajo de 2 x 10⁴ copias/ml. El ADN del VHB fue medido por el ensayo COBAS AMPLICOR HBV MONITOR™ (límite de detección 200 copias/ml). Un total de 283/1351 (21 %) pacientes tenían fibrosis avanzada o cirrosis, 85/1351 (6 %) tenían cirrosis. No hubo diferencia en la tasa de respuesta entre estos pacientes y aquellos sin fibrosis avanzada o cirrosis.

Tabla 5: Respuesta Serológica, Viroológica y Bioquímica en Hepatitis B Crónica.

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

* Para pacientes AgHBe-positivos: ADN VHB < 10⁶ copias/ml. Para pacientes AgHBe-negativo / anti-HBe-positivo: ADN HBV < 2 x 10⁴ copias/ml.
valor de p (vs lamivudina) < 0.01 (Test estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel).

La respuesta histológica fue similar en los tres grupos de tratamiento en cada estudio, sin embargo, los pacientes que mostraban una respuesta sostenida 24 semanas después del fin del tratamiento fueron también los que significativamente tenían más probabilidad de mostrar una mejora histológica. Todos los pacientes que completaron los estudios de fase III fueron elegibles para participar en un estudio de seguimiento a largo plazo (WV16866). Entre pacientes del estudio WV16240, que recibieron Pegasis en monoterapia y participaron en el estudio de seguimiento a largo plazo, la tasa de seroconversión del AgHBe sostenida 12 meses después de finalizar el tratamiento fue del 48 % (73/153). En los pacientes que recibieron Pegasis en monoterapia en el estudio WV16241, las tasas de respuesta del ADN VHB y de la normalización de ALT 12 meses después de finalizar el tratamiento fueron respectivamente 42 % (41/97) y 59 % (58/99). **Hepatitis C crónica. Predicción de la respuesta.** Para la predictibilidad de la falta de respuesta, por favor consultar el apartado 4.2, en la Tabla 2. **Dosis-respuesta en monoterapia.** En pacientes con cirrosis, la dosis de 180 microgramos se asoció con una respuesta virológica sostenida superior, en una comparación directa con la de 90 microgramos, pero en un estudio en pacientes no cirróticos se obtuvieron resultados muy similares con dosis de 135 microgramos y 180 microgramos. **Ensayos clínicos de soporte en pacientes no tratados previamente.** En todos los ensayos clínicos se reclutaron pacientes no tratados previamente con interferón, con hepatitis C confirmada por niveles de VHC ARN detectables en suero, niveles elevados de ALT (con excepción del estudio NR16071) y biopsia hepática confirmando hepatitis crónica. El estudio NV15495 reclutó de forma específica pacientes con un diagnóstico histológico de cirrosis (alrededor del 80 %) o transición hacia cirrosis (sobre el 20 %). En el estudio NR15961, se incluyeron solamente pacientes coinfectados con VIH-VHC (ver Tabla 14). Estos pacientes tenían la enfermedad de VIH estable y el recuento medio de células T-CD4 fue de alrededor de 500 células/µL. Para ver los regímenes de tratamiento, duración y resultados del estudio en pacientes mono-infectados con VHC y pacientes coinfectados con VIH-VHC consultar las Tablas 6, 7, 8 y Tabla 14, respectivamente. La respuesta virológica se definió por VHC ARN indetectable, medido por el test de COBAS AMPLICOR® HCV, versión 2.0 (límite de detección 100 copias/ml equivalente a 50 Unidades Internacionales/ml) y una respuesta sostenida de una muestra negativa aproximadamente 6 meses después del final del tratamiento.

Tabla 6: Respuesta virológica en Pacientes con VHC.

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

* 95 % CI for difference: 11 % a 33 % p-value (stratified Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0.001

** 95 % CI for difference: 3 % a 16 % p-value (stratified Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0.003

Las respuestas virológicas de pacientes mono-infectados con VHC tratados con Pegasis en monoterapia y con Pegasis en combinación con ribavirina en relación al genotipo y la carga viral antes del tratamiento y en relación al genotipo, carga viral antes del tratamiento y respuesta virológica rápida en la semana 4 se resumen en la Tabla 7 y Tabla 8, respectivamente. Los resultados del estudio NV15942 proporcionan la justificación para recomendar el régimen de tratamiento en base al genotipo, carga viral basal y respuesta virológica en la semana 4 (ver Tablas 1, 7 y 8). La diferencia entre las dosis del tratamiento no se vieron influenciadas por la presencia/ausencia de cirrosis, por lo tanto las recomendaciones para los genotipos 1, 2 ó 3 son independientes de esta característica basal.

Tabla 7: Respuesta Viroológica Sostenida Basada en el Genotipo y la Carga Viral antes del tratamiento en Pacientes con VHC después de ser Tratados con Pegasis en Combinación con Ribavirina.

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

Baja carga viral= < 800.000 IU/mL; Alta carga viral= > 800.000 IU/mL

* Pegasis 180 µg ribavirina 1.000/1.200 mg, 48 semanas vs Pegasis 180 µg ribavirina 800 mg, 48 semanas: Odds Ratio (95 % CI) = 1.52 (1.07 a 2.17) P-value (stratified Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0.020.

* Pegasis 180 µg ribavirina 1.000/1.200 mg, 48 semanas vs Pegasis 180 µg ribavirina 1.000/1.200 mg, 24 semanas: Odds Ratio (95 % CI) = 2.12 (1.30 a 3.46) P-value (stratified Cochran-Mantel-Haenszel test) = 0.002.

La posibilidad de considerar acortar la duración del tratamiento a 24 semanas en pacientes con genotipo 1 y 4 se estudió en base a la respuesta virológica sostenida observada en pacientes con respuesta virológica rápida en la semana 4, en los estudios NV15942 y ML17131 (ver Tabla 8).

Tabla 8: Respuesta Viroológica Sostenida Basada en una Respuesta Viral Rápida en la semana 4 en Pacientes con VHC Genotipo 1 y 4 después de ser Tratados con Pegasis en Combinación con Ribavirina.

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

Carga viral baja= < 800.000 IU/mL; Carga viral alta= > 800.000 IU/mL. RVR= Respuesta viral rápida (ARN-VHC indetectable) en la semana 4 y ARN-VHC indetectable en la semana 24.

Aunque limitado, los datos indicaron que una disminución del tratamiento a 24 semanas podría estar asociado con un mayor riesgo de recaída (ver Tabla 9).

Tabla 9: Recaída de la Respuesta Viroológica al final del Tratamiento en Pacientes con Respuesta Viroológica Rápida.

	Ensayo NV15942		Ensayo NV15801
	Pegasis 180 µg y Ribavirina 1.000/1.200 mg 24 semanas	Pegasis 180 µg y Ribavirina 1.000/1.200 mg 48 semanas	Pegasis 180 µg y Ribavirina 1.000/1.200 mg 48 semanas
Genotipo 1 RVR	6.7 % (2/30)	4.3 % (2/47)	0 % (0/24)
Carga viral baja	3.8 % (1/26)	0 % (0/25)	0 % (0/17)
Carga viral alta	25 % (1/4)	9.1 % (2/22)	0 % (0/7)
Genotipo 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0 % (0/4)

Se examinó la posibilidad de reducir la duración del tratamiento a 16 semanas en pacientes con genotipo 2 ó 3 sobre la base de una respuesta virológica sostenida observada en pacientes con respuesta virológica rápida hacia la semana 4 en el ensayo NV17317 (ver Tabla 10). En el ensayo NV17317 en pacientes infectados con genotipo viral 2 ó 3, todos los pacientes recibieron Pegasis 180 µg por vía subcutánea semanalmente y una dosis de ribavirina de 800 mg y se distribuyeron aleatoriamente para recibir tratamiento durante 16 o 24 semanas. En general, el tratamiento durante 16 semanas dio lugar a una respuesta viral sostenida más baja (65 % que el tratamiento durante 24 semanas (76 %) (p < 0.0001). La respuesta viral sostenida alcanzada con 16 semanas de tratamiento y con 24 semanas de tratamiento fue también examinada en un análisis retrospectivo de subgrupo de pacientes que eran ARN-VHC negativos hacia la semana 4 y tenían una carga viral baja en el estado basal (ver Tabla 10).

Tabla 10: Respuesta Viroológica Sostenida General y Basada en una Respuesta Viral Rápida en la Semana 4 en Pacientes con VHC Genotipo 2 ó 3 después de ser Tratados con Pegasis en Combinación con Ribavirina.

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

Carga viral baja= < 800.000 IU/mL; Carga viral alta= > 800.000 IU/mL. RVR= respuesta viral rápida (ARN VHC indetectable) en la semana 4.

Actualmente no está claro si cuando se reduce el tratamiento a 16 semanas se alcanzan mayores tasas de RVS con dosis más altas de ribavirina (p.ej. 1.000/1.200 mg/día según el peso corporal) que con 800 mg/día. Los datos indicaron que la reducción del tratamiento a 16 semanas está asociado a un mayor riesgo de recaída (ver Tabla 11).

Tabla 11: Recaída de la Respuesta Viroológica al final del Tratamiento en Pacientes con Genotipo 2 ó 3 con una Respuesta Viral Rápida.

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

Carga viral baja= < 800.000 IU/mL; Carga viral alta= > 800.000 IU/mL. RVR= respuesta viral rápida (ARN VHC indetectable) en la semana 4.

La eficacia superior de Pegasys comparado con interferón alfa-2a se demostró también en términos de respuesta histológica, incluyendo pacientes con cirrosis y/o coinfección con VIH-VHC. **Pacientes con hepatitis C crónica no respondedores a tratamiento previo.** En el ensayo MV17150, los pacientes no respondedores a tratamiento previo con interferón alfa-2b pegilado más ribavirina fueron distribuidos aleatoriamente en cuatro tratamientos diferentes: • 360 microgramos/semana de Pegasys durante 12 semanas, seguido por 180 microgramos/semana durante otras 60 semanas. • 360 microgramos/semana de Pegasys durante 12 semanas, seguido por 180 microgramos/semana durante otras 36 semanas. • 180 microgramos/semana de Pegasys durante 72 semanas. • 180 microgramos/semana de Pegasys durante 48 semanas. Todos los pacientes recibieron ribavirina (1.000 o 1.200 mg/día) en combinación con Pegasys. En todos los brazos de tratamiento hubo un período de seguimiento sin tratamiento de 24 semanas. En los análisis de regresión múltiple y de grupo realizados para evaluar la influencia de la duración del tratamiento y el uso de la dosis de inducción se identificó claramente que una duración de tratamiento de 72 semanas es el principal indicador para conseguir una respuesta virológica sostenida. La Tabla 12 muestra las diferencias en respuesta virológica sostenida sobre la base de la duración del tratamiento, la demografía y las mejores respuestas al tratamiento previo.

Tabla 12: Respuesta Viroológica (RV) y Respuesta Viroológica Sostenida (RVS) en Pacientes con Respuesta Viroológica en la Semana 12 después del Tratamiento con Pegasys y Ribavirina en Terapia de Combinación en No Respondedores a Peginterferón alfa-2b más Ribavirina.

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

Carga viral alta = > 800.000 IU/mL, carga viral baja = ≤ 800.000 IU/mL.

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

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

En el ensayo HALT-C, pacientes con hepatitis C crónica y fibrosis avanzada o cirrosis no respondedores a tratamiento previamente con interferón alfa o interferón alfa pegilado en monoterapia o en tratamiento combinado con ribavirina fueron tratados con 180 µg/semana de Pegasys y 1.000/1.200 mg de ribavirina diariamente. Los pacientes en los que se alcanzaron niveles indetectables de ARN VHC después de 20 semanas de tratamiento continuaron el tratamiento combinado con Pegasys más ribavirina durante un total de 48 semanas y posteriormente fueron observados durante 24 semanas tras finalizar el tratamiento. La probabilidad de alcanzar una respuesta virológica sostenida varió dependiendo del régimen de tratamiento previo; ver Tabla 13.

Tabla 13: Respuesta Viroológica Sostenida en HALT-C por Régimen de Tratamiento Previo en Población No Respondedora.

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

Pacientes co-infectados con VIH-VHC.

La respuesta virológica en pacientes tratados con Pegasys en monoterapia y con Pegasys en combinación con ribavirina basado en el genotipo y la carga viral antes del tratamiento para pacientes co-infectados con VIH-VHC se resume abajo en la Tabla 14.

Tabla 14: Respuesta Viroológica Sostenida basada en el Genotipo y la Carga Viral antes del tratamiento, en Pacientes Coinfectados con VIH-VHC después de ser Tratados con Pegasys en Combinación con Ribavirina.

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

Carga viral baja = ≤ 800.000 IU/mL; Carga viral alta = > 800.000 IU/mL.

* Pegasys 180 µg ribavirina 800 mg vs Interferón alfa-2a 3MU ribavirina 800 mg; Odds Ratio (95 % CI) = 5.40 (3.42 a 8.54), P-value (stratified Cochran-Mantel-Haenszel test) = < 0.0001 . * Pegasys 180 µg ribavirina 800 mg vs Pegasys 180 µg; Odds Ratio (95 % CI) = 2.89 (1.93 a 4.32), P-value (stratified Cochran-Mantel-Haenszel test) = < 0.0001 .

† Interferón alfa-2a 3MU ribavirina 800 mg vs Pegasys 180µg; Odds Ratio (95 % CI) = 0.53 (0.33 a 0.85), P-value (stratified Cochran-Mantel-Haenszel test) = < 0.0084 .

En un estudio posterior (NV18209) en pacientes coinfectados con VHC del genotipo 1 y VIH se comparó el tratamiento utilizando Pegasys 180 µg/semana bien con 800 mg o con 1.000 mg (< 75 kg) 1.200 mg (≥ 75 kg) de ribavirina al día durante 48 semanas. El estudio no tenía la potencia suficiente para determinar aspectos de eficacia. Los perfiles de seguridad en ambos grupos de ribavirina fueron acordes con el perfil de seguridad conocido del tratamiento de combinación de Pegasys más ribavirina y no indicaron ninguna diferencia relevante, con la excepción de un ligero incremento de anemia en el brazo de la dosis alta de ribavirina. **Pacientes con virus de la hepatitis C con niveles normales de transaminasas.** En el estudio NR16071, se randomizaron pacientes con virus de la hepatitis C y con valores normales de transaminasas, para recibir 180 microgramos/semana de Pegasys y 800 mg/día de ribavirina durante 24 ó 48 semanas seguido de un período de seguimiento libre de tratamiento de 24 semanas o sin tratamiento durante 72 semanas. Los datos de respuesta virológica sostenida notificados en los brazos de tratamiento de este estudio fueron similares a los brazos de tratamiento correspondiente del estudio NV15942. **Niños y adolescentes.** En el estudio CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study) promovido por un investigador, se trató a 65 niños y adolescentes (6-18 años) con infección crónica por VHC con 100 microgramos/m² de peginterferón alfa-2a por vía subcutánea una vez a la semana y ribavirina 15 mg/kg/día, durante 24 semanas (genotipos 2 y 3) ó 48 semanas (resto de genotipos). Los datos limitados de seguridad preliminares no mostraron una desviación evidente del perfil de seguridad conocido de esta combinación en adultos con infección crónica por VHC pero, es importante destacar, que no se ha descrito el posible impacto en el crecimiento. Los resultados de eficacia fueron similares a los descritos para adultos. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** Tras la administración de una inyección subcutánea única de 180 microgramos de Pegasys a individuos sanos, las concentraciones séricas de peginterferón alfa-2a son medibles entre las 3 a 6 horas, alcanzándose dentro de las 24 horas alrededor del 80 % de la concentración sérica máxima. La absorción de Pegasys es sostenida con concentraciones séricas máximas que se alcanzan entre las 72 a 96 horas tras la administración de la dosis. La biodisponibilidad absoluta de Pegasys es del 84 % y es similar a la observada con interferón alfa-2a. El peginterferón alfa-2a se encuentra predominantemente en el flujo sanguíneo y en el fluido extracelular según se ha determinado por el volumen de distribución en el estado de equilibrio (V_d) de 6 a 14 litros en el ser humano tras la administración intravenosa. De acuerdo con los estudios realizados de balance de masas, de distribución tisular y de autoradioluminografía corporal total llevados a cabo en ratas, el peginterferón alfa-2a se distribuye en el hígado, riñón y médula ósea además de encontrarse en concentración alta en la sangre. No se ha caracterizado totalmente el metabolismo de Pegasys, sin embargo, los estudios en ratas indican que el riñón es el órgano principal de excreción del material radiomarcado. En humanos, el aclaramiento sistémico de peginterferón alfa-2a es alrededor de 100 veces menor que el del interferón alfa-2a nativo. Tras administración intravenosa, la semivida terminal de peginterferón alfa-2a en sujetos sanos es aproximadamente de 60 a 80 horas mientras que los valores para el interferón convencional son de 3-4 horas. La semivida terminal tras administración subcutánea en pacientes es más larga con un valor medio de 160 horas (de 84 a 353 horas). La semivida terminal puede reflejar no sólo la fase de eliminación del compuesto sino que puede ser también una consecuencia de la absorción sostenida de Pegasys. En individuos sanos y en pacientes con hepatitis B o C crónica se han observado incrementos de la exposición a Pegasys proporcionales a la dosis al ser tratados una vez por semana. En pacientes con hepatitis B o C crónica, las concentraciones séricas de peginterferón alfa-2a se acumularon 2 a 3 veces tras 6 a 8 semanas de dosificación semanal, comparados con los valores de dosis únicas. No existió acumulación posterior tras 8 semanas de dosificación semanal. La proporción pico-valle tras 48 semanas de tratamiento es de alrededor de 1,5 a 2. Las concentraciones séricas de peginterferón alfa-2a se mantienen durante una semana completa (168 horas). **Pacientes con insuficiencia renal.** La insuficiencia renal se asocia con un CL/F ligeramente disminuido y una semivida prolongada. En 3 pacientes con CL_{crea} entre 20 y 40 ml/min, el CL/F medio se redujo un 25 % comparado con el de pacientes con función renal normal. En pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a hemodiálisis, el aclaramiento se redujo de un 25 % a un 45 %, y las dosis de 135 microgramos comportan una exposición semejante a la de 180 microgramos que se administra a los enfermos con función renal conservada (ver sección 4.2). Cuando Pegasys se utilice en combinación con ribavirina, deberá consultarse también la Ficha Técnica de ribavirina. **Género.** La farmacocinética de Pegasys tras inyecciones subcutáneas únicas fue comparable entre varones y mujeres sanos. **Pacientes de edad avanzada.** La absorción de Pegasys tras inyección subcutánea única de 180 microgramos a sujetos mayores de 62 años fue sostenida, aunque más lenta, que la de individuos sanos jóvenes (t_{max} de 115 horas vs 82 horas, mayores de 62 años vs jóvenes, respectivamente). El AUC estuvo ligeramente aumentada (1.663 vs 1.295 ng·h/ml) pero las concentraciones máximas (9,1 vs 10,3 ng/ml) fueron similares en mayores de 62 años. Teniendo en cuenta la exposición al fármaco, así como la respuesta farmacodinámica y la tolerabilidad, no es necesario administrar dosis más bajas de Pegasys a los enfermos geriátricos (ver sección 4.2). **Insuficiencia hepática.** La farmacocinética de Pegasys fue similar entre individuos sanos y pacientes con hepatitis B o C. Se ha observado que la exposición y los perfiles farmacocinéticos fueron comparables en pacientes cirróticos (Child-Pugh Grado A) y no cirróticos. **Lugar de administración.** La administración subcutánea de Pegasys debe limitarse al abdomen y al muslo ya que la cuantía de la absorción, basándose en el AUC, fue de aproximadamente un 20 % a un 30 % más alta tras la inyección en el abdomen y el muslo. La exposición a Pegasys se redujo en los estudios donde éste se administró en el brazo en lugar del abdomen o el muslo. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los estudios de toxicidad con Pegasys han sido limitados debido a la especificidad de especie de los interferones. Se han efectuado estudios de toxicidad aguda y crónica en monos *cynomolgus* y los resultados hallados en los animales que recibieron peginterferón se asemejaron, en su naturaleza, a aquellos observados entre los tratados con interferón alfa-2a. No se han llevado a cabo estudios de toxicidad con Pegasys sobre la función reproductora. Como ocurre con otros interferones alfa, se ha descrito una prolongación del ciclo menstrual tras la administración de peginterferón alfa-2a a monas. El tratamiento con interferón alfa-2a provocó un incremento estadísticamente significativo de la actividad abortiva de los monos *rhesus*. Aunque no se han observado efectos teratogénicos en la descendencia nacida a término, no se pueden descartar efectos adversos en el ser humano. **Pegasys más ribavirina.** Cuando se combinó con ribavirina, Pegasys no indujo ningún efecto que no fuera ya conocido de esta sustancia en los monos. Las alteraciones principales relacionadas con el tratamiento consistieron en una anemia reversible, de grado leve a moderado, cuya gravedad fue mayor que la obtenida con cualquiera de los principios activos por separado. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Cloruro sódico. Polisorbato 80. Alcohol bencilico (10 mg/1 ml). Acetato sódico. Ácido acético. Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3 Período de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Jeringas precargadas (vidrio siliconizado de tipo I) con 0,5 ml de solución inyectable, dotadas de un tapón de tipo émbolo y capuchón (goma butílica laminada en el lado del producto en contacto con la fluororesina) y de una aguja. Disponible en envases de 1, 4 ó 12 unidades. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** La solución inyectable es solamente para uso único. Debe ser inspeccionada visualmente para detectar la presencia de partículas y decoloración antes de su administración. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Roche Registration Limited, 6 Falcon Way/Share Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Reino Unido. **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/02/221/005. EU/1/02/221/006. EU/1/02/221/009. EU/1/02/221/007. EU/1/02/221/008. EU/1/02/221/010. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 20 de Junio de 2002/20 de Junio de 2007. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Julio 2010. **PRECIOS AUTORIZADOS.** PEGASYS 135 mcg 4 Jer. Pr 135 mcg PVL: 638,11 €; PVP: 694,02 €; PVP IVA: 721,78 €. Pegasys 180 mcg. 4 Jer. Pr 180 mcg. PVL:765,71 €; PVP: 821,62 €; PVP IVA 854,48 €. Condiciones de dispensación. Especialidad farmacéutica de diagnóstico hospitalario sin cupón preimpreso. Para más información dirigirse a Roche Farma S.A./ Eucalpto, 33- 28016 Madrid. Teléfono 913248350, Fax 913247761. www.roche.es.