

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	PEG-HEBERON® (Interferón alfa 2b hu-rec conjugado a polietilenglicol).
Forma farmacéutica:	Solución para inyección SC.
Fortaleza:	0,18 mg/mL.
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro. Estuche con 10 estuches individuales de 1 bulbo de vidrio incoloro cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad país:	CENTRO DE INGENIERÍA GENÉTICA Y BIOTECNOLOGÍA, La Habana, Cuba.
Fabricante del producto terminado, ciudad, país:	CENTRO DE INGENIERÍA GENÉTICA Y BIOTECNOLOGÍA, La Habana, Cuba.
Número de Registro Sanitario:	B-09-234-L03.
Fecha de Inscripción:	3 de diciembre de 2009.
Composición:	
Cada mL contiene:	
Interferón alfa 2b hu- rec conjugado a Polietilenglicol	0.18 mg
Polisorbato 80	
EDTA	
Cloruro de sodio	
Hidrogenofosfato de disodio (Na_2HPO_4)	
Dihidrogenofosfato de sodio dihidratado ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$)	
Agua para inyección	
Plazo de validez:	36 meses.
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C.
Indicaciones terapéuticas:	
El uso de PEG-HEBERON® debe realizarse bajo prescripción facultativa. Su utilización es beneficiosa para pacientes en las circunstancias patológicas siguientes:	
Hepatitis C crónica	
Su empleo es dirigido a obtener respuesta virológica sostenida (RVS), definida como no recurrencia de partículas virales detectables en suero o plasma a los 6 meses de finalizado el tratamiento. Este criterio puede interpretarse como la remisión o el control de la enfermedad viral hepática y puede alcanzarse	

incluso en individuos con riesgo de complicaciones asociadas a cirrosis hepática o hepatocarcinoma celular.

El PEG-HEBERON® tiene indicado su uso en pacientes adultos no cirróticos y cirróticos con enfermedad hepática compensada. Esta indicación incluye individuos previamente no tratados y sujetos sin respuesta o con recaída luego de tratamiento en monoterapia con interferón alfa convencional o su combinación con ribavirina. También puede ser empleado en pacientes coinfectados con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o virus de la hepatitis B (VHB), así como en pacientes que hayan recibido un trasplante hepático.

Los porcentajes más elevados de RVS se alcanzan al emplear el PEG-HEBERON® en combinación con la ribavirina. Este tratamiento combinado se considera una de las opciones más ventajosas en la actualidad para cualquier paciente diagnosticado con hepatitis C crónica. Aproximadamente entre 70 - 85 % de los pacientes infectados con genotipos 2 ó 3 del virus logran RVS con 24 semanas de tratamiento. En cambio, solo se logra RVS en el 50 % de los infectados con genotipos 1 ó 4 tratados durante 48 semanas. Es posible la ocurrencia de inferiores porcentajes de RVS en subpoblaciones especiales de pacientes, como los coinfectados con VIH.

La duración y esquema de dosificación de la combinación PEG-HEBERON® y ribavirina puede individualizarse por paciente sobre la base del genotipo, carga viral basal y respuesta virológica en la semana 12 de tratamiento.

La monoterapia con PEG-HEBERON® está esencialmente indicada en caso de intolerancia a la ribavirina o cuando ésta esté contraindicada.

Hepatitis B crónica

Su empleo es dirigido a obtener seroconversión al antígeno e (AgHBe) o RVS definida como no recurrencia de partículas virales detectables en suero o plasma a los 6 meses de finalizado el tratamiento. Estos criterios pueden interpretarse como la remisión o el control de la enfermedad viral hepática.

El PEG-HEBERON® está indicado en monoterapia para el tratamiento de la hepatitis B crónica con AgHBe positivo o AgHBe negativo en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada y evidencia de replicación viral, cifras de alanina aminotransferasa aumentadas y comprobada actividad necroinflamatoria con o sin fibrosis.

En ambos casos la duración recomendada del tratamiento es 48 semanas. Es posible obtener 32 % de RVS y seroconversión para AgHBe, mientras que 43 % de RVS se obtiene en pacientes AgHBe negativos.

La combinación de PEG-HEBERON® con antivirales no ha demostrado un incremento significativo de la respuesta terapéutica en los pacientes.

Contraindicaciones:

PEG-HEBERON® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a interferón alfa, a los productos derivados de *Escherichia coli*, al polietilenglicol (macrogol) o a cualquiera de las sales presentes en la preparación. Así mismo en cualquiera de las condiciones siguientes:

- Hepatitis autoinmune.
- Insuficiencia hepática severa o cirrosis descompensada.
- Antecedentes de cardiopatía severa, incluyendo cardiopatía inestable o no controlada en el transcurso de los últimos 6 meses.

- Lactancia
- Hemoglobinopatías.

No está demostrada su eficacia y toxicidad en los pacientes menores de 18 años.

En administración asociada con la ribavirina, consultar también la información profesional sobre este fármaco.

Precauciones:

Sistema cardiovascular

Aunque no se ha demostrado algún efecto cardiotóxico directo, es posible que alguno de los efectos secundarios (p.e., fiebre, escalofríos, malestar general) frecuentemente asociados con la administración de PEG-HEBERON®, exacerben una alteración cardíaca anterior.

Sistema hematológico

El tratamiento con PEG-HEBERON® se ha asociado con una disminución del recuento total de leucocitos, del recuento absoluto de neutrófilos y del recuento de plaquetas, que generalmente comienzan dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento. Estas disminuciones son reversibles al reducir la dosis o al interrumpir la terapia.

Debido a que uno de los efectos tóxicos asociados con el uso de PEG-HEBERON® puede ser leucopenia, se debe ser muy cuidadoso al administrarlo a pacientes con mielosupresión.

En el 15 % de los pacientes en tratamiento combinado con ribavirina se ha observado la disminución de las cifras de hemoglobina hasta valores inferiores a 100 g/L.

Sistema renal

Como el riñón es el sitio donde se metaboliza el principio activo, se debe tener cuidado al usar PEG-HEBERON® en pacientes con función renal comprometida, debiendo considerarse reducción de la dosis si es necesario.

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 interferón alfa e incluso tras la interrupción del tratamiento, principalmente durante el período 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), confusión y alteraciones del estado mental. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con el fin de detectar cualquier signo o síntoma de trastornos psiquiátricos. Si estos síntomas aparecen, el médico debe tener en cuenta la gravedad potencial de estas reacciones adversas y 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 PEG-HEBERON® y controlar al paciente, con el tratamiento psiquiátrico apropiado.

Pacientes con existencia o antecedentes de acontecimientos psiquiátricos graves

Si se considera necesario el tratamiento con PEG-HEBERON® en pacientes con existencia o con antecedentes de acontecimientos psiquiátricos graves, éste solamente se debe iniciar tras haber garantizado un diagnóstico individualizado apropiado y un tratamiento terapéutico de los acontecimientos psiquiátricos.

Sistema endocrino

Con el empleo de interferones alfa, se han observado anormalidades de la función tiroidea o empeoramiento de enfermedades tiroideas preexistentes. Los pacientes con estas alteraciones que no puedan ser controlados de manera efectiva con la medicación, no deben comenzar el tratamiento con PEG-HEBERON® en monoterapia ni en combinación con ribavirina. Los pacientes que desarrollen estas alteraciones durante el tratamiento y que no puedan ser controlados con la medicación, deben interrumpir la terapia.

Enfermedades autoinmunes

El uso de diferentes preparaciones de interferón alfa ha sido asociado a un incremento de manifestaciones alérgicas o autoinmunes como broncoconstricción, lupus eritematoso, psoriasis, dermatitis atópica o tiroiditis. Se debe mantener una vigilancia periódica en los pacientes con uso de PEG-HEBERON® y antecedentes de cualquiera de estas manifestaciones. Los pacientes que desarrollen o exacerben estas alteraciones durante el tratamiento y que no puedan ser controlados la medicación, debe interrumpir la terapia.

Cambios oculares

Al igual que con otras formulaciones de interferones alfa, se han observado también con interferón pegilado en raras ocasiones, retinopatías, incluyendo hemorragias retinianas, manchas algodinosas, edema de papila, neuropatía óptica y obstrucción de las arterias o venas de la retina, que pueden ocasionar una pérdida de la capacidad visual. Los pacientes que desarrollen estas alteraciones durante el tratamiento y que no puedan ser controlados con la medicación, deben interrumpir la terapia con PEG-HEBERON®.

Trastornos pulmonares

Como sucede con otras formulaciones de interferones alfa, se han descrito síntomas pulmonares, incluyendo disnea, infiltrados pulmonares, neumonía y neumonitis durante el tratamiento con PEG-HEBERON®. En presencia de infiltrados pulmonares o de trastornos de la función pulmonar, persistentes o inexplicables, el tratamiento debe ser suspendido.

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 otras formulaciones de interferón alfa 2b pegilado en combinación con ribavirina. La sequedad bucal también podría tener un efecto perjudicial sobre los dientes y la mucosa bucal durante el tratamiento a largo plazo en combinación con ribavirina.

Transplante hepático

El PEG-HEBERON® en combinación con la ribavirina puede emplearse para el tratamiento de la hepatitis C en pacientes receptores de trasplante hepático. El tratamiento se debe iniciar tras haber garantizado un diagnóstico individualizado apropiado y responder a un análisis riesgo - beneficio por el equipo médico responsable del paciente.

Uso con ribavirina

Se evidenciaron efectos teratogénicos y/o embriogénicos significativos en todas las especies animales expuestas a la ribavirina. Por lo tanto, el uso de PEG-HEBERON® en combinación con ribavirina está contraindicado en la paciente femenina embarazada. Se deberá tener una precaución extrema tanto en las pacientes femeninas como en las parejas femeninas de pacientes masculinos tratados con PEG-HEBERON® en combinación con ribavirina, con el fin de evitar el embarazo. Tanto los pacientes como sus parejas sexuales deben emplear métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y los 6 meses posteriores al mismo. Se recomienda consultar la información profesional sobre la ribavirina.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

PEG-HEBERON® en monoterapia o en combinación con ribavirina debe administrarse bajo la supervisión de un médico especialista. El tratamiento puede provocar reacciones adversas de intensidad moderada o grave que obliguen a reducir la dosis, interrumpir de forma temporal el tratamiento o suspenderlo de forma definitiva.

Efectos indeseables:

Los efectos colaterales principales para el uso de PEG-HEBERON® son similares a los reportados para otras preparaciones de IFN alfa. Estas reacciones adversas son dependientes de la dosis y reversibles. Su intensidad generalmente es grado I (no requiere tratamiento) o II (cede al tratamiento sintomático) de la OMS. En caso de ocurrir, se deben tomar las medidas apropiadas de acuerdo con la situación del paciente. Aunque la experiencia general demuestra que los efectos colaterales disminuyen en la medida en que la terapia prosigue, su continuación o reinicio en estos casos debe ser monitoreada cuidadosamente.

En un ensayo clínico fase I aleatorizado, cruzado, a doble ciegas, que evaluó la seguridad biológica del PEG-HEBERON® y el interferón alfa-2a humano recombinante (PEGASYS) en 16 individuos, se obtuvo un perfil de eventos adversos similar para ambos productos. Con excepción del ardor en el sitio de administración, único con presencia en el 100 % para el interferón alfa-2b humano recombinante contra ningún para el interferón alfa-2a humano recombinante, los eventos adversos más frecuentes reportados por los sujetos para ambas formulaciones fueron leucopenia (87.5 %), fiebre (56.3 %), trombocitopenia (56.3 %), incremento de enzimas hepáticas (50 %) y astenia (25 %).

El uso de PEG-HEBERON® en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica ha reportado la disminución de los niveles de leucocitos y hemoglobina como los eventos hematológicos más frecuentes (48 y 44 % respectivamente). Clínicamente, los eventos adversos más comunes fueron la astenia (48 %), cefalea (26 %) y ardor en el sitio de inyección (25 %) en el momento de la administración del PEG-HEBERON®. La fiebre, artralgias y mialgias se reportaron en menos del 20 % de los pacientes tratados. La mayoría de estos eventos fueron reportados con intensidad leve, mientras que ninguno de los moderados ni severos fueron irreversibles o tuvieron consecuencias que afectaran o hicieran peligrar la integridad del paciente.

Posología y modo de administración:

El esquema terapéutico con PEG-HEBERON® debe ser establecido por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con hepatitis B o C. Cuando el PEG-HEBERON® se utilice en combinación con ribavirina, deberá consultarse también la información profesional de la ribavirina.

Hepatitis C crónica

Se recomiendan 180 µg de PEG-HEBERON® una vez por semana, administrados por vía subcutánea en combinación con ribavirina por vía oral o en monoterapia en casos de contraindicación a la ribavirina. En pacientes con genotipos 1 ó 4, las dosis diarias estándar de ribavirina serán administradas en dependencia del peso corporal del paciente, siendo 1 200 mg para mayores de 75 kg y 1 000 mg para menores de 75 kg. En pacientes con genotipos 2 ó 3 se administran diariamente 800 mg.

Los datos disponibles para pacientes infectados con genotipos 5 ó 6 son limitados, por consiguiente, se recomienda que sean tratados con esquema similar al empleado para los genotipos 1 ó 4.

La duración del tratamiento combinado con ribavirina en la hepatitis C crónica depende del genotipo viral y la reducción de la carga viral basal en las semanas 12 y 24 de tratamiento.

Los pacientes infectados por los genotipos 1, 4, 5 ó 6, con partículas virales indetectables en la semana 12, deben ser tratados durante 48 semanas. En caso que existan partículas virales detectables en la

semana 12, pero reducción ≥ 2 log en la carga viral basal, el tratamiento se recomienda extenderlo a 72 semanas. Cuando la reducción de la carga viral basal en la semana 12 sea inferior a ≥ 2 log el paciente debe interrumpir definitivamente el tratamiento.

Los pacientes infectados por los genotipos 2 ó 3, con partículas virales indetectables en la semana 12 deben ser tratados durante 24 semanas. En caso que existan partículas virales detectables en la semana 12, pero reducción ≥ 2 log en la carga viral basal, el tratamiento se recomienda extenderlo a 48 semanas. Cuando la reducción de la carga viral basal en la semana 12 sea inferior a 2 log el paciente debe interrumpir definitivamente el tratamiento.

Independientemente del genotipo viral y la carga viral existente en la semana 12 de tratamiento, todos los pacientes con partículas virales detectables en la semana 24 de tratamiento, deberán interrumpirlo definitivamente.

Pacientes coinfectados con VHC / VIH

La dosis recomendada de PEG-HEBERON® en monoterapia o en combinación con 800 mg de ribavirina es 180 µg en una inyección subcutánea semanal, independientemente del genotipo.

Predicción de la respuesta virológica sostenida

La respuesta virológica temprana en la semana 12, definida por una disminución de la carga viral ≥ 2 log o niveles indetectables de ARN del VHC, ha mostrado tener un importante valor predictivo para lograr la respuesta virológica sostenida a los seis meses de concluido el tratamiento. El consenso terapéutico de manejo de la hepatitis C crónica reconoce que existe un 98 % de valor predictivo negativo de RVS en los pacientes con menos de 2 log de reducción de la carga viral basal en la semana 12 de tratamiento.

Hepatitis B crónica

La posología recomendada para los pacientes con hepatitis B crónica, tanto para AgHBe positivo como para AgHBe negativo, es de 180 µg de PEG-HEBERON® una vez por semana durante 48 semanas, en administración subcutánea.

Ajuste de dosis durante reacciones adversas

Como consecuencia de los efectos adversos de intensidad moderada o severa, principalmente sobre los parámetros hematológicos, se recomienda reducir la dosis de PEG-HEBERON® hasta 135 µg. Puede en ocasiones ser necesario reducir aún más hasta 90 µg ó 45 µg o interrumpir temporalmente el tratamiento. Una vez que desaparece el evento adverso, se debe considerar la posibilidad de aumentar la dosis hasta recuperar los 180 µg iniciales.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Para el caso de pacientes coinfectados con VIH, 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. 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 antecedentes de anemia inducida por la zidovudina.

No existen otras evidencias que indiquen que el tratamiento con PEG-HEBERON altere y/o modifique el metabolismo de otras drogas.

Uso en embarazo y lactancia:

No existen estudios acerca del uso de PEG-HEBERON® en mujeres embarazadas o lactantes. Por tanto, no existen elementos que impidan o establezcan su empleo seguro durante el embarazo. Su utilización debe ser únicamente bajo prescripción facultativa y responder a un análisis riesgo - beneficio del médico. Se debe interrumpir la lactancia antes de iniciar el tratamiento con PEG-HEBERON®.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

La influencia de PEG-HEBERON® sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Si el paciente presenta mareos, confusión, somnolencia o fatiga, debe advertírsele que debe evitar conducir vehículos o utilizar máquinas.

Sobredosis:

Se han descrito casos de sobredosis con productos similares, luego de la administración de 2 inyecciones en días consecutivos (en vez de dosis semanales) hasta inyecciones diarias durante una semana (es decir, 1.260 µg por semana).

Ninguno de estos pacientes experimentó reacciones inusuales, graves o que limitaran el tratamiento. En estudios clínicos con productos similares, se administraron dosis semanales que alcanzaron 540 µg y 630 µg a pacientes afectados de carcinoma de células renales y leucemia mieloide crónica, respectivamente. Las reacciones tóxicas limitantes de las dosis, tales como fatiga, elevación de las enzimas hepáticas, neutropenia y trombocitopenia, son efectos característicos de la terapia con interferón.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L03AB10.

Grupo farmacoterapéutico: L: agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L03: inmunoestimulantes, L03A: inmunoestimulantes, L03AB: interferones, L03AB10: interferón alfa-2β pegilado.

En las variables farmacodinámicas se observaron incrementos de casi 200 % para la neopterinina y aproximadamente un 60 % para la beta-2-microglobulina, lo que asemeja al PEG-HEBERON® con lo reportado en la literatura, una vez que se administran 180 µg de PEGASYS®. Sobresalió en estas variables su relación lineal directa y estadísticamente significativa para ambas formulaciones con los niveles sanguíneos de PEG-IFN a través de la comparación de sus respectivas áreas bajo la curva. Esto enfatizó el hecho de la posible intercambiabilidad terapéutica de ambos productos.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Desde el punto de vista farmacocinético, PEG-HEBERON® demostró cumplir con la estrategia para la que fue concebido, absorción y eliminación lentas, lo cual condujo a niveles detectables en sangre periférica hasta dos semanas después de su administración subcutánea, a una dosis única de 180 µg, que es la utilizada en la práctica clínica para el tratamiento de las hepatitis virales crónicas. Al comparar los valores de sus parámetros farmacocinéticos con los reportados para el interferón convencional (Heberon Alfa R®), resultan claras las ventajas del PEG-HEBERON®, que se presenta con un tiempo de permanencia del fármaco en el cuerpo 11 veces superior.

Por otra parte, la lenta eliminación del PEG-HEBERON® quedó demostrada con una constante de eliminación (Ke) 9 veces menor respecto al IFN convencional. Los valores medios encontrados confirman que el proceso de pegilación provoca un retardo en la absorción y eliminación del producto.

El PEG-HEBERON® demostró cumplir con las expectativas para las que fue diseñado: retrasar la absorción, reducir el volumen de distribución y reducir el aclaramiento del producto. La sumatoria de

esos tres factores condujo a un incremento significativo del tiempo de permanencia de la molécula en el organismo, aspecto que justifica la posibilidad de administración semanal del mismo.

Datos de pre-clínica y seguridad

Los resultados alcanzados en los estudios toxicológicos realizados, demostraron que en el caso del estudio de toxicidad aguda, el PEG-HEBERON® no produce efectos adversos ni evidencia signos de toxicidad en el rango de dosis empleado, aún a la dosis máxima inoculada de 130 veces la dosis terapéutica. En los estudios de toxicidad a dosis repetidas de 7 días y 6 meses de administración por vía subcutánea, los animales tratados con PEG-HEBERON® mostraron un patrón de comportamiento normal, con índices de consumo de alimentos y ganancia de peso correspondientes a animales sanos de la especie. Esto indica que la administración de esta sustancia no causó alteraciones metabólicas o conductuales que pudieran ser traducidas como efectos adversos. No se observó mortalidad a pesar de las altas dosis ensayadas. La determinación del peso relativo de los órganos de interés demostró que no existieron alteraciones funcionales y/o estructurales en los mismos que alteraran este parámetro. Por otro lado, la evaluación histopatológica demostró que la administración del producto no induce cambios en la morfología celular de los órganos estudiados, por lo que se constató que con el espectro de dosis estudiados el PEG-HEBERON® no es tóxico a nivel sistémico. Se demostró además que el PEG-HEBERON® es bien tolerado al ser administrado reiteradamente por vía subcutánea.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Una vez aplicado el medicamento, eliminar el bulbo vacío. En caso de observarse impurezas en la formulación, desechar el producto.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2019-03-14.