Pegasys® **Roche**

alfapeginterferona 2a

Agente Antiviral

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Nome do produto: Pegasys®
Nome genérico: alfapeginterferona 2a
Forma farmacêutica, via de administração e apresentação:
Solução injetável. Via subcutânea.
Caixa com 1 seringa preenchida contendo dose única 180 mcg de alfapeginterferona 2a em 0,5 mL.

USO ADULTO

Composição

Cada seringa preenchida de 0,5 mL de **Pegasys® 180 mcg** contém:
Ingrediente ativo:
(alfapeginterferona 2a*)..... 180 mcg

* Alfainterferona 2a recombinante produzida por engenharia genética a partir da *Escherichia coli* conjugada com o bis-monometoxipolietilenoglicol com peso molecular de 40 KD.

Excipientes: cloreto de sódio, polissorbato 80, álcool benzílico, acetato de sódio, ácido acético, água para injeção.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações abaixo. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, favor informar ao seu médico.

1. AÇÃO DO MEDICAMENTO

Pegasys® possui as atividades antivirais e antiproliferativas *in vitro* da alfainterferona 2a. A interferona efetua sua ligação aos receptores específicos sobre a superfície da célula, iniciando um caminho complexo de sinalização intracelular e a rápida iniciação da transcrição de genes. Os genes estimulados pela interferona modulam muitos efeitos biológicos, incluindo inibição da multiplicação do vírus em células infectadas, inibição da proliferação celular e modulação do sistema imunológico (sistema de defesa). O tempo estimado para o início da ação farmacológica de **Pegasys®** é entre 24 e 36 horas após sua aplicação.

2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

Pegasys® está indicado para:

Hepatite Crônica B: Pegasys® está indicado para o tratamento de hepatite crônica B tanto na forma HBeAg-positiva como HBeAg-negativa em pacientes não-cirróticos e em pacientes cirróticos com doença hepática compensada e com evidência de replicação viral e inflamação hepática.

Hepatite Crônica C: Pegasys® isolado ou em combinação com ribavirina está indicado para o tratamento de hepatite crônica C em pacientes não-cirróticos e em pacientes cirróticos com doença hepática compensada. A combinação de **Pegasys®** e ribavirina está indicada em pacientes sem tratamento prévio e em pacientes que falharam ao tratamento prévio com alfainterferona (peguilada ou não-peguilada) combinada ou não a terapia com ribavirina.

Co-infecção HCV-HIV: Pegasys® isolado ou em combinação com ribavirina está indicado para o tratamento de hepatite crônica C em pacientes não-cirróticos e em pacientes cirróticos com doença hepática compensada co-infectados pelo HIV e clinicamente estáveis.

3. RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações:
Pegasys® é contra-indicado em:

- **Pacientes com hipersensibilidade conhecida às alfainterferonas, a produtos derivados de *Escherichia coli*, ao polietilenoglicol ou a qualquer componente do produto;**
- **Pacientes com hepatite auto-imune;**
- **Pacientes com cirrose descompensada;**
- **Pacientes cirróticos com HIV e HCV e escore *Child-Pugh* igual ou superior a 6;**
- **Neonatos e crianças até 3 anos de idade.**

A terapia de combinação com Pegasys® e ribavirina não deve ser usada em mulheres que estejam grávidas. Favor consultar as informações de bula da ribavirina quando Pegasys® for usado em combinação com ribavirina.

Precauções e Advertências
O tratamento com Pegasys® isolado ou em terapia de combinação Pegasys® e ribavirina deve ser realizado sob a supervisão de um médico qualificado e poderá causar efeitos adversos moderados a graves sendo necessária redução de dose, interrupção temporária ou descontinuação permanente da terapia.

Antes do início do tratamento com Pegasys® ou da terapia de combinação Pegasys® e ribavirina, recomenda-se que todos os pacientes sejam submetidos a testes laboratoriais padrão. Após o início da terapia, estes testes devem ser realizados periodicamente a intervalos regulares.

Os tratamentos com Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina associaram-se à diminuição tanto da contagem total de glóbulos brancos como da contagem de neutrófilos (subtipo de glóbulo branco), iniciando-se geralmente dentro das duas primeiras semanas de tratamento. Nos estudos clínicos, a diminuição progressiva após 4 a 8 semanas de tratamento foi pouco frequente. A redução da dose ou interrupção da terapia é

recomendada, a critério médico, quando houver uma queda significativa do número de glóbulos brancos. Assim, o acompanhamento do tratamento por um médico é fundamental. Os tratamentos com Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina associaram-se também à diminuição da contagem de plaquetas. Estas retornaram aos níveis pré-tratamento durante o período de observação após a interrupção da medicação. A redução de dose ou interrupção da terapia é recomendada, a critério médico, quando houver uma queda significativa do número de plaquetas. Assim, o acompanhamento do tratamento por um médico é fundamental.

Anemia foi observada em 13% dos pacientes tratados em estudos com Pegasys® e ribavirina 1.000 mg ou 1.200 mg/dia durante 48 semanas e 3% dos pacientes tratados em estudos com Pegasys® e ribavirina 800 mg/dia durante 24 semanas. A queda máxima nos glóbulos vermelhos ocorreu dentro das quatro primeiras semanas de terapia com ribavirina. Em caso de qualquer alteração do estado cardiovascular, a terapia com ribavirina deve ser interrompida. Favor consultar as informações de bula da ribavirina.

O uso da terapia combinada Pegasys® e ribavirina em pacientes com hepatite crônica C que falharam ao tratamento prévio não foi avaliado adequadamente nos pacientes que descontinuaram a terapia prévia por eventos adversos hematológicos. Os médicos que considerarem a terapia nestes pacientes devem avaliar cuidadosamente os riscos e os benefícios do re-tratamento.

Febre pode estar associada com uma síndrome semelhante à gripe comumente relatada durante a terapia com interferona. No entanto, outras causas de febre persistente devem ser descartadas, particularmente em pacientes com baixa contagem de glóbulos brancos. Infecções sérias têm sido relatadas (bacterianas, virais, fúngicas) durante o tratamento com alfainterferonas, incluindo Pegasys®. Deve-se iniciar imediatamente uma terapia anti-infecciosa apropriada e, a critério médico, considerar a descontinuação da terapia.

Exacerbação de doença auto-imune foi observada em pacientes que receberam alfainterferona. Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina devem ser usados com cautela em pacientes com doenças auto-imunes.

O uso de alfainterferonas tem sido associado à exacerbação ou desencadeamento de psoríase. Pegasys® isolado ou em combinação com ribavirina deve ser usado com cautela em pacientes com psoríase e, no caso de aparecimento ou piora de lesões psoriáticas, deve-se considerar a interrupção da terapia a critério médico.

De forma semelhante ao constatado com outras interferonas, Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina podem causar ou agravar doença na tireóide. A interrupção da terapia deve ser considerada, a critério médico, em pacientes cuja anormalidade da tireóide não pode ser tratada adequadamente. Foram observadas alterações na taxa de glicose do sangue e *diabetes mellitus* em pacientes tratados com alfainterferonas. Os pacientes com estas condições que não conseguem ser efetivamente controlados através da medicação não devem iniciar Pegasys® isoladamente nem terapia combinada Pegasys® e ribavirina. Os pacientes que desenvolvem estas condições durante o tratamento e não conseguem ser controlados através de medicação específica, a critério médico, devem interromper a terapia com Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina.

Reações psiquiátricas graves podem ocorrer nos pacientes recebendo terapia com interferonas, incluindo Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina. Pacientes devem ser informados

quanto à possibilidade de desenvolvimento de depressão antes do início da terapia com Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina e devem relatar imediatamente qualquer sinal ou sintoma de depressão. Em casos graves e a critério médico, a terapia deve ser interrompida devendo ser procurada uma avaliação psiquiátrica.

De forma semelhante ao constatado com outras interferonas, alterações na retina (parte posterior do olho e essencial à visão), que podem resultar em perda de visão, foram relatadas após o tratamento com Pegasys®. Pacientes com doenças oculares pré-existentes devem realizar exame oftalmológico periódico durante o tratamento com alfainterferonas. Todo paciente que apresentar queixa de diminuição ou perda da visão deve ser submetido a exame oftalmológico imediato. A critério médico, Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina devem ser descontinuados em pacientes que desenvolvam um novo distúrbio oftalmológico ou o agravamento de um distúrbio já existente.

Ocorrências cardiovasculares como pressão alta, arritmia, falha da função do coração, dor no peito e infarto têm sido associados às terapias com interferonas, incluindo Pegasys® e Pegasys® e ribavirina. Caso seja constatada qualquer deterioração do estado cardiovascular, a critério médico, a terapia deve ser interrompida. Favor consultar as informações de bula da ribavirina.

Reações alérgicas agudas e sérias foram raramente observadas durante a terapia com alfainterferona. Caso tal reação ocorra durante o tratamento com Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina, deve-se interromper o tratamento e instituir imediatamente tratamento medicamentoso adequado.

De forma semelhante ao constatado com outras alfainterferonas, sintomas pulmonares, incluindo casos fatais, foram relatados durante a terapia com Pegasys® isolado ou terapia combinada à ribavirina. Nestes casos e a critério médico, o tratamento deve ser descontinuado.

Pacientes que desenvolvem evidência de piora do funcionamento do fígado durante o tratamento com Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina devem descontinuar a terapia.

Hepatite crônica C: como no caso de outras alfainterferonas, elevação nos níveis de enzimas hepáticas acima dos valores observados no início do tratamento foi verificada em pacientes tratados com Pegasys® ou com Pegasys® e ribavirina, incluindo pacientes com sucesso na terapia. Quando o aumento nos níveis dessas enzimas for progressivo (apesar da redução de dose) ou acompanhado por elevação de bilirrubina, a terapia deve ser descontinuada a critério médico.

Hepatite crônica B: diferentemente do que ocorre na hepatite C, exacerbações da doença durante a terapia não são incomuns e são caracterizadas por aumentos transitórios e potencialmente significativos dos níveis de enzimas hepáticas no sangue. Em estudos com Pegasys® em hepatite B, grandes aumentos dessas enzimas foram acompanhados por alterações leves em outros parâmetros também usados para avaliar o fígado, mas sem evidência de piora do seu funcionamento.

Co-infecção com HCV-HIV: pacientes co-infectados com cirrose grave que receberam terapia anti-HIV altamente ativa concomitantemente tiveram um risco aumentado de piora da função do fígado e, possivelmente, morte quando tratados com ribavirina em combinação com alfainterferonas, incluindo Pegasys®. Durante o tratamento, os pacientes

co-infectados devem ser monitorados avaliando-se periodicamente o estado de funcionamento do fígado, devendo interromper imediatamente a terapia se apresentarem piora.

Gravidez e Amamentação
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Pegasys® não deve ser usado em mulheres grávidas. **Pegasys®** não foi estudado quanto a seu efeito na fertilidade de mulheres e homens (capacidade de reprodução) nem quanto ao seu efeito teratogênico (má formação fetal, defeitos ao nascimento e possibilidade de aborto). De forma semelhante ao recomendado com outras alfainterferonas, as mulheres em idade fértil recebendo terapia de **Pegasys®** devem ser advertidas para usar um método efetivo de contracepção durante a terapia.

A terapia com ribavirina é contra-indicada em mulheres que estejam grávidas e em parceiros masculinos de mulheres que estejam grávidas. Deve-se ter extremo cuidado para evitar gravidez em pacientes do sexo feminino ou em parceiras de pacientes do sexo masculino que estejam recebendo ribavirina. Favor consultar as informações de bula de ribavirina.

Não é conhecido se **Pegasys®** ou ribavirina são excretados pelo leite humano. Devido ao fato de muitos medicamentos serem excretados no leite humano e para evitar qualquer reação não desejada nas crianças lactentes decorrentes de **Pegasys®** ou ribavirina, a decisão de interromper o aleitamento ou o tratamento deve ser baseada na importância da terapia para a mãe. Favor consultar as informações de bula de ribavirina.

Pegasys® não foi testado quanto ao seu potencial de provocar câncer. Favor consultar as informações de bula de ribavirina.

Efeitos na capacidade de dirigir e usar máquinas
Pacientes que desenvolvem tontura, confusão, sonolência ou cansaço devem ser avisados para evitar dirigir ou operar máquinas.

Interações Medicamentosas
Não houve superposição desfavorável de efeitos entre **Pegasys®** e ribavirina nos estudos em pacientes com hepatite crônica C nos quais **Pegasys®** foi usado em combinação com ribavirina. Semelhantemente, a lamivudina não interferiu negativamente o efeito de **Pegasys®** nos estudos em pacientes com hepatite crônica B nos quais **Pegasys®** foi usado em combinação com lamivudina.

As concentrações de teofilina no sangue devem ser monitoradas e devem ser feitos ajustes apropriados na dose de teofilina para pacientes que recebem terapia concomitante de teofilina e **Pegasys®** ou **Pegasys®** e ribavirina. Os pacientes que utilizam metadona devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de toxicidade por este medicamento.

A ribavirina não parece ser afetada pela administração concomitante de lamivudina, zidovudina ou estavudina. Por outro lado, a administração concomitante de ribavirina e didanosina é contra-indicada. Foram relatados casos graves fatais em pacientes que utilizaram esta combinação.

Este medicamento é contra-indicado em neonatos e crianças até 03 anos de idade.

Informe ao seu médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

4. MODO DE USO

Produtos para uso injetável devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas antes de sua administração sempre que a solução e o recipiente permitirem.

Dosagem Padrão:

Hepatite Crônica B

A dose recomendada de **Pegasys®** para hepatite crônica B HBeAg-positiva e HBeAg-negativa é de 180 mcg uma vez por semana através da administração subcutânea no abdômen ou na coxa. A duração recomendada da terapia é de 48 semanas.

Hepatite Crônica C

A dose recomendada de **Pegasys®**, isolado ou em combinação com ribavirina, em pacientes virgens de tratamento, é de 180 mcg uma vez por semana através da administração subcutânea no abdômen ou na coxa. A ribavirina deve ser administrada junto com a alimentação.

A duração da terapia combinada com ribavirina para hepatite crônica C depende do genótipo viral. Pacientes infectados com HCV genótipo 1 com HCV RNA detectável na 4ª semana do tratamento, independente da carga viral pré-tratamento, devem receber 48 semanas de terapia. Pacientes infectados com genótipo 1 com carga viral baixa (CVB) (≤ 800.000 UI/mL) na linha de base ou genótipo 4 que se tornaram HCV RNA negativo na semana 4 da terapia e que permaneceram HCV RNA negativo na semana 24, pode-se considerar um tratamento de 24 semanas. Entretanto, um tratamento de duração total de 24 semanas pode estar associado a um risco maior de recidiva que um tratamento de duração de 48 semanas. Nestes pacientes, a tolerabilidade à terapia combinada e fatores adicionais de prognóstico, tais como grau de fibrose, devem ser considerados na decisão da duração do tratamento. A redução na duração do tratamento em pacientes com genótipo 1 e carga viral alta (CVA) (> 800.000 UI/mL) na linha de base, que se tornaram HCV RNA negativos na semana 4 e que permaneceram HCV RNA negativos na semana 24 deve ser ainda mais cuidadosa, visto que dados limitados disponíveis sugerem que isto pode impactar negativamente e de modo significativo a resposta virológica sustentada (vide Tabela 1).
Os pacientes infectados com HCV genótipo 2 ou 3 que tiveram HCV RNA detectável na 4ª semana, independente da carga viral pré-tratamento devem receber 24 semanas de terapia. O tratamento para 16 semanas pode ser considerado em pacientes com genótipo 2 ou 3 com CVB na linha de base que tornaram HCV RNA negativos na semana 4 de tratamento. Um total de 16 semanas de tratamento pode estar associado a um risco maior de recidiva que um tratamento de duração de 24 semanas. Nestes pacientes, a tolerabilidade à terapia combinada e presença de fatores adicionais de prognóstico ou clínicos, tais como grau de fibrose, devem ser considerados na decisão da duração do tratamento. A redução na duração do tratamento em pacientes infectados com genótipo 2 e 3 com CVA na linha de base que se tornou HCV negativo na semana 4 deve ser ainda mais cautelosa, visto que isto pode impactar de modo significativo a resposta virológica sustentada.

Os dados disponíveis para pacientes infectados com genótipo 5 ou 6 são limitados. Portanto, recomenda-se o tratamento combinado com 1.000/1.200 mg de ribavirina por 48 semanas.

Tabela 1. Recomendações de doses para terapia combinada de pacientes HCV

Genótipo	Dose semanal de **Pegasys®**	Dose diária de ribavirina	Duração
Genótipo 1 CVB com RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	24 semanas ou 48 semanas
Genótipo 1 CVA com RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	48 semanas
Genótipo 4 com RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	24 semanas ou 48 semanas
Genótipo 1 ou 4 sem RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	48 semanas
Genótipo 2 ou 3 CVB com RVR**	180 mcg	800 mg	16 semanas ou 24 semanas
Genótipo 2 ou 3 CVA com RVR**	180 mcg	800 mg	24 semanas
Genótipo 2/3 sem RVR**	180 mcg	800 mg	24 semanas

*RVR = resposta virológica rápida (HCV RNA não-detectável) na semana 4 e HCV RNA não-detectável na semana 24
**RVR = resposta virológica rápida (HCV RNA negativo) na semana 4
CVB = ≤800.000 UI/mL; CVA = > 800.000 UI/mL

Hepatite Crônica C em pacientes com falha ao tratamento prévio
A dose recomendada de **Pegasys®** em combinação com ribavirina é 180 mcg uma vez por semana através da administração subcutânea no abdômen ou na coxa. A ribavirina deve ser administrada com alimento. Em pacientes com < 75 Kg e ≥ 75 Kg , 1.000 mg e 1.200 mg respectivamente, de ribavirina, devem ser administrados. A duração recomendada de terapia são 72 semanas em pacientes com genótipo 1 ou 4 e 48 semanas em pacientes com genótipo 2 ou 3.

Co-infecção HCV-HIV
A dose recomendada de **Pegasys®**, isolado ou em combinação com 800 mg/dia de ribavirina, é de 180 mcg uma vez por semana por via subcutânea por 48 semanas, independentemente do genótipo. A segurança e a eficácia da terapia combinada com doses de ribavirina superiores a 800 mg diariamente ou com a duração da terapia inferior a 48 semanas ainda não foram estudadas.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

5. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas observadas com outras alfainterferonas, sozinhas ou em combinação com ribavirina podem ser esperadas com Pegasys® ou terapia combinada Pegasys® e ribavirina, respectivamente.

A frequência e a gravidade das reações adversas mais comumente relatadas são semelhantes nos pacientes tratados com Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina e com alfainterferonas ou alfainterferonas com ribavirina, respectivamente.

As reações adversas relatadas com maior frequência com Pegasys® e Pegasys® e ribavirina foram, em sua maioria, de intensidade leve a moderada, podendo ser tratadas sem a necessidade de modificação de dose ou interrupção da terapia.

As reações adversas que ocorreram nos estudos para tratamento da hepatite crônica B em ≥ 10% dos pacientes que receberam Pegasys® foram: febre, dor muscular, dor de cabeça, cansaço, queda de cabelo, falta de apetite, fraqueza, dor nas articulações, irritação no local da injeção, insônia, calafrio, tontura, náusea, diarréia, coceira, emagrecimento, depressão, dor abdominal, irritabilidade, ansiedade, diminuição da concentração, tosse, falta de ar, pele seca, dor e irritação da pele. As reações adversas que ocorreram, nos estudos para tratamento da hepatite crônica C em ≥ 10% dos pacientes que receberam Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina foram: cansaço, dor de cabeça, dor muscular, febre, calafrio, insônia, náusea, queda de cabelo, irritabilidade, dor nas articulações, perda de apetite, irritação no local da injeção, depressão, coceira, tontura, fraqueza, diarréia, irritação na pele, pele seca, dor abdominal, falta de ar, diminuição da concentração, dor, ansiedade, tosse e emagrecimento. As reações adversas que ocorreram, nos estudos clínicos para tratamento da co-infecção HCV-HIV em ≥ 10% dos pacientes que receberam Pegasys® e ribavirina foram: febre, cansaço, dor de cabeça, dor muscular, fraqueza, náuseas, perda de apetite, depressão, insônia, emagrecimento, diarréia, dor nas articulações, calafrios, irritabilidade, queda de cabelo, irritação no local da injeção, ansiedade, tontura, falta de ar, dor abdominal, dor, coceira, pele seca, tosse, diminuição da concentração e irritação da pele.

As reações adversas relatadas em ≥ 1%, mas < 10%, na combinação de Pegasys® e ribavirina ou monoterapia com Pegasys® em pacientes com hepatite crônica B, hepatite crônica C e co-infecção pelos vírus da hepatite crônica C e HIV foram: herpes simples, infecção urinária, bronquite, candidíase oral, alteração nos nódulos linfáticos, diminuição na contagem dos glóbulos vermelhos, diminuição na contagem das plaquetas, hipotireoidismo, hipertireoidismo, comprometimento de memória, distúrbio de paladar, formigamento, diminuição da sensibilidade da pele, tremores, distúrbios emocionais, alteração do humor, nervosismo, agressividade, redução da libido, enxaqueca, sonolência, aumento da sensibilidade da pele, pesadelos, desmaio, borramento da visão, ressecamento dos olhos, inflamação ocular, dor ocular, vertigem, dor de ouvido, palpitações, edema periférico, batimento cardíaco acelerado, ruborização, garganta irritada, inflamação nasal, nasofaringite, congestão do seio da face, falta de ar ao esforço, sangramento nasal, vômito, dor abdominal, flatulência, boca seca, ulceração oral, sangramento da gengiva, estomatite, dificuldade para engolir, inflamação da língua, distúrbios de pele, vermelhidão, irritação cutânea, psoríase, inflamação da pele, reação de sensibilidade a luz, aumento do suor, suor noturno, dor óssea, dor nas costas, dor no pescoço, cãimbras musculares, fraqueza muscular, dor músculo-esquelética, inflamação da articulação, impotência, sintomas semelhantes à gripe, mal estar, sonolência, fogachos, dor no peito e sede.

Outras reações adversas relatadas em ≥ 1 a ≤ 2% dos pacientes com HCV-HIV que receberam a combinação Pegasys® e ribavirina incluíram: elevação do ácido láctico no sangue, gripe, pneumonia, instabilidade emocional, apatia, zumbido nos ouvidos, dor de garganta, inflamação no canto da boca, defeito no metabolismo da gordura e alteração na coloração da urina.

De forma semelhante ao constatado com outras terapias com alfainterferonas, foram relatados casos raros dos seguintes efeitos adversos sérios em pacientes recebendo Pegasys® isoladamente ou terapia de combinação de Pegasys® e ribavirina durante os estudos: infecção do trato respiratório inferior, infecção da pele, otite externa, inflamação do coração, suicídio, superdosagem do medicamento, diminuição da atividade do fígado, fígado gorduroso, inflamação dos canais biliares, câncer hepático maligno, úlcera gastrointestinal, sangramento gastrointestinal, inflamação pancreática reversível, irregularidade do batimento cardíaco, inflamação do pericárdio, vertigem, manifestações de auto-imunidade, inflamação do músculo, doença dos terminais nervosos das extremidades, sarcoidose, inflamação do pulmão com resultado fatal, embolia pulmonar, úlcera da córnea, coma e hemorragia do cérebro, púrpura trombocitopênica trombótica, desordem psicológica e alucinação.

Raramente, a alfainterferona (incluindo Pegasys®), usada em combinação com ribavirina, pode estar associada com diminuição do nível de todas as células do sangue.

Pós-comercialização: **Durante o período pós-comercialização, muito raramente, foram relatados eritema multiforme, Síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica na terapia combinada Pegasys® e ribavirina. Desidratação tem sido raramente relatada na terapia combinada de Pegasys® e ribavirina. Assim como ocorre com outras alfainterferonas, foi relatado grave descolamento da retina na terapia combinada de Pegasys® e ribavirina.**

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe ao seu médico.

6. CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Foram relatadas superdosagens com **Pegasys®** envolvendo pelo menos duas injeções em dias seguidos (em vez de intervalo semanal) até injeções diárias por uma semana (ou seja, 1.260 mcg/semana). Nenhum dos pacientes apresentou eventos incomuns, sérios ou limitantes ao tratamento. Doses semanais de até 540 e 630 mcg foram administradas em estudos clínicos de câncer de células renais e leucemia crônica, respectivamente. As toxicidades limitantes de dose foram cansaço, elevação das enzimas do fígado, diminuição no número de glóbulos brancos e plaquetas compatíveis com terapia com alfainterferona. Nos estudos clínicos não foram relatados casos de superdosagem com ribavirina. Favor consultar as informações de bula de ribavirina.

7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

O produto deve ser mantido sob refrigeração (entre 2º e 8ºC). Não congelar nem agitar. Deve ser protegido da luz.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A conjugação do reagente PEG (bis-monometoxipolietilenoglicol) com alfainterferona 2a forma a alfapeginterferona 2a. A alfainterferona 2a é produzida biossinteticamente usando-se a tecnologia de DNA recombinante sendo produto de um gene de interferon leucocitário humano clonado, inserido e expresso em *Escherichia coli*. A estrutura da porção PEG afeta diretamente a farmacologia clínica do **Pegasys®**. Especificamente, o tamanho e a ramificação da porção PEG de 40 KD definem as características de absorção, distribuição e eliminação de **Pegasys®**. Favor consultar as informações de bula de ribavirina para as propriedades farmacodinâmicas da ribavirina.

Mecanismo de Ação

Pegasys® possui as atividades antivirais e antiproliferativas *in vitro* da alfainterferona 2a. A interferona se conjuga aos receptores específicos na superfície da célula, iniciando um caminho complexo de sinalização intracelular e rápida iniciação da transcrição gênica. Os genes estimulados pela interferona modulam vários efeitos biológicos, incluindo a inibição da replicação viral em células infectadas, inibição da proliferação celular e imunomodulação.

Os níveis de HCV RNA declinam de maneira bifásica nos pacientes respondedores com hepatite C que receberam **Pegasys®**. A primeira fase do declínio ocorre dentro de 24 a 36 horas após a primeira dose de **Pegasys®** e a segunda fase do declínio ocorre durante as próximas 4 a 16 semanas em pacientes que alcançam a resposta sustentada. **Pegasys®** na dose de 180 mcg por semana intensifica o processo de eliminação do vírus e melhora as respostas virológicas no final do tratamento em comparação ao tratamento com alfainterferonas convencionais.

Pegasys® estimula a produção de proteínas efetoras como a neopterina sérica e 2,'5'-oligoadenilato sintetase de maneira dose-dependente. A estimulação da 2',5'-oligoadenilato sintetase é máxima após doses únicas de 135 mcg até 180 mcg de **Pegasys®** e permanece sendo máxima durante o intervalo de dose de uma semana. A magnitude e a duração da atividade da 2',5'-oligoadenilato sintetase induzida pelo **Pegasys®** foi reduzida em indivíduos maiores de 62 anos de idade e em indivíduos com insuficiência renal significativa (eliminação da creatinina de 20 a 40 mL/min). A relevância clínica destes resultados é desconhecida.

Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética do **Pegasys®** foi estudada em voluntários saudáveis e pacientes infectados com o vírus da hepatite C. Os resultados em pacientes com hepatite crônica B foram semelhantes aos dos pacientes com hepatite crônica C.

Absorção

A absorção de **Pegasys®** é sustentada com picos de concentração sérica atingidos 72 a 96 horas após sua aplicação. As concentrações séricas são mensuráveis dentro de 3 a 6 horas após uma única injeção subcutânea de **Pegasys®** 180 mcg. Dentro de 24 horas, cerca de 80% do pico de concentração sérica é atingido. A biodisponibilidade absoluta de **Pegasys®** é de 84% e é semelhante à observada com a alfainterferona 2a.

Distribuição

Pegasys® é encontrado predominantemente na corrente sanguínea e no fluido extracelular, tal como visto pelo volume de distribuição em estado de equilíbrio dinâmico (V_{SS}) de 6 a 14 litros após dose intravenosa em seres humanos. Com base nos estudos em ratos, a droga é distribuída para fígado, rins e medula óssea, assim como em altas concentrações para o sangue.

Metabolismo

O metabolismo constitui o principal mecanismo de depuração de **Pegasys®**. O perfil metabólico de **Pegasys®** não está totalmente caracterizado. Em seres humanos, a depuração sistêmica de **Pegasys®** é cerca de 100 mL/h, que é 100 vezes mais baixa que a depuração da alfainterferona 2a convencional. Estudos em ratos indicam que os metabólitos de **Pegasys®** são excretados na urina e, em menor grau, na bile. Os rins eliminam menos de 10% da dose como alfapeginterferona 2a (40KD) intacta. Embora a porção PEG permaneça acoplada à alfainterferona 2a, tanto o PEG quanto a alfainterferona 2a são metabolizados.

Eliminação

Após a administração intravenosa, a meia-vida de **Pegasys®** em indivíduos sadios é de aproximadamente 60 horas comparada com 3 a 4 horas para a alfainterferona convencional. A meia-vida terminal após administração subcutânea em pacientes é mais prolongada, com valor médio de 160 horas (84 a 353 horas). A meia-vida terminal determinada após a administração subcutânea pode refletir não apenas a fase de eliminação do composto, mas também a absorção prolongada de **Pegasys®**.

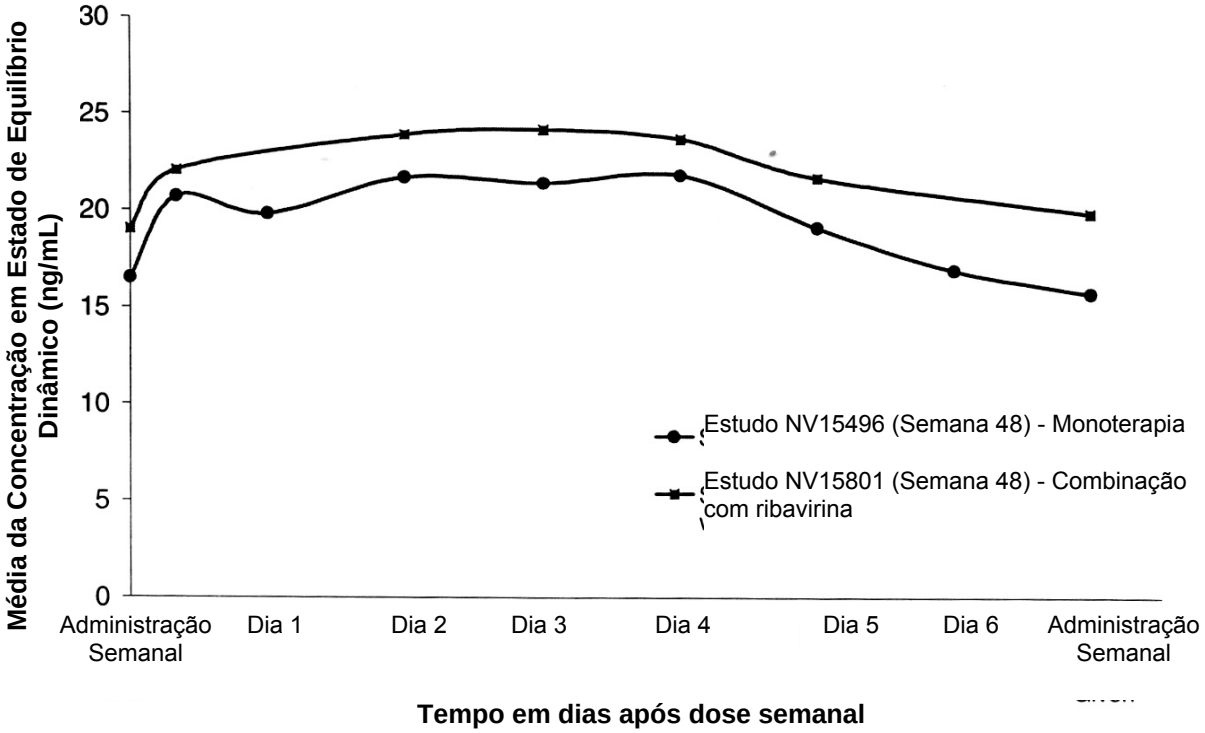
Foram observados aumentos proporcionais à dose na AUC (*area under curve*) e C_{max} em indivíduos saudáveis e em pacientes com hepatite crônica C após a dosagem de **Pegasys®** administrada uma vez por semana. Os parâmetros farmacocinéticos do **Pegasys®** para indivíduos saudáveis que receberam uma única injeção subcutânea de **Pegasys®** 180 mcg e para pacientes com hepatite crônica C que receberam 48 semanas de **Pegasys®** 180 mcg uma vez por semana encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2. Parâmetros farmacocinéticos de Pegasys® após doses únicas e múltiplas de 180 mcg

	Indivíduos saudáveis 180 mcg subcutâneo (N = 50)	Pacientes com hepatite crônica C no estudo NV15496 180 mcg subcutâneo (N = 16)	
Parâmetro farmacocinético do **Pegasys®**	Dose Única Média ± DP [Faixa]	Dose Única Média ± DP [Faixa]	Dose na Semana 48 Média ± DP [Faixa]
C_{max} (ng/mL)	14 ± 5 [6-26]	15 ± 4 [7-23]	26 ± 9 [10-40]
T_{max} (h)	92 ± 27 [48-168]	80 ± 28 [23-119]	45 ± 36 [0-97]
AUC_{1-168h} (ng.h/mL)	1.725 ± 586 [524-3.013]	1.820 ± 586 [846-2.609]	3.334 ± 994 [1.265-4.824]
Depuração/F (mL/h)	94 ± 56 [34-337]	83 ± 50 [33-186]	60 ± 25 [37-142]
Concentração de Vale Semana 48 (ng/mL)	Não aplicável	Não aplicável	16 ± 6 [4-28]
Relação Pico-Vale Semana 48	Não aplicável	Não aplicável	1,7 ± 0,4 [1,1-2,5]
Acumulação ($AUC_{Semana48}$ e $AUC_{Dose\ Única}$)	Não aplicável	Não aplicável	2,3 ± 1,0 [1,1-4,0]

Nos pacientes com hepatite crônica C, as concentrações séricas em estado de equilíbrio dinâmico aumentam 2 a 3 vezes em comparação com valores de dose única e atingem estado de equilíbrio dinâmico dentro de 5 a 8 semanas de administração semanal. Uma vez atingido estado de equilíbrio dinâmico, não há acúmulo de alfapeginterferona 2a (40KD). A relação pico-vale após 48 semanas de tratamento é cerca de 1,5 a 2,0. As concentrações séricas de alfapeginterferona 2a (40KD) mantém-se durante 1 semana inteira (168 horas) (vide Figura 1).

Figura 1. Médias das concentrações em estado de equilíbrio dinâmico da alfapeginterferona 2a (40KD) em pacientes com hepatite crônica C após monoterapia com Pegasys® 180 mcg (NV15496) e em combinação com ribavirina (NV15801)



Farmacocinética em situações clínicas especiais

Pacientes com insuficiência renal

Não foi observada relação significativa entre a farmacocinética do **Pegasys®** e a depuração de creatinina em 23 indivíduos com função renal normal a comprometimento renal significativo (depuração de creatinina de 20 a > 100 mL/min). Nos pacientes com doença renal em estágio terminal submetidos à hemodiálise, foi observada uma redução de 25 a 45% na depuração, e a dose de 135 mcg determina exposição semelhante a exposição verificada com a dose de 180 mcg em pacientes com função renal normal. Independentemente da dose inicial ou do grau de insuficiência renal, os pacientes devem ser monitorados e devem ser feitas reduções adequadas da dose do **Pegasys®** durante o curso da terapia no caso de reações adversas. Favor consultar também as informações de bula de ribavirina.

Sexo

A farmacocinética do **Pegasys®** foi comparável entre indivíduos saudáveis dos sexos masculino e feminino.

Idosos
A AUC ficou discretamente aumentada em indivíduos com mais de 62 anos, mas as concentrações de picos foram semelhantes naqueles com mais ou menos do que 62 anos de idade. Com base na exposição à droga, resposta farmacodinâmica e tolerabilidade, não é necessária a redução na dose inicial de **Pegasys®** para pacientes geriátricos.

Pacientes não-cirróticos e cirróticos
A farmacocinética do **Pegasys®** foi semelhante entre indivíduos saudáveis e pacientes com hepatite crônica B ou C. Foram observados perfis farmacocinéticos e de exposição comparáveis em pacientes com cirrose apresentando doença hepática compensada e pacientes sem cirrose.

Local de administração
A administração subcutânea de **Pegasys®** deve ser limitada ao abdômen e à coxa. A exposição ao **Pegasys®** foi reduzida nos estudos que avaliaram a administração de **Pegasys®** no braço em comparação com a administração no abdômen e coxa.

Segurança Pré-clínica
Os estudos de toxicidade pré-clínica conduzidos com **Pegasys®** foram limitados devido à especificidade dos tipos de alfainterferonas. Estudos de toxicidade aguda e crônica foram realizados em macacos *Cynomolgus* e os achados observados em animais que receberam alfapeginterferona 2a (40KD) foram semelhantes em sua natureza aos produzidos pela alfainterferona 2a.

Estudos de toxicidade reprodutiva não foram realizados com **Pegasys®**. Como no caso de outras alfainterferonas, observou-se prolongamento do ciclo menstrual após a administração de alfapeginterferona 2a (40KD) em macacas. O tratamento com alfainterferona 2a resultou em um aumento estatisticamente significativo na atividade abortiva em macacas *Rhesus*. Embora não tenham sido observados efeitos teratogênicos nos descendentes nascidos a termo, não podem ser excluídos efeitos adversos em seres humanos.

Pegasys® mais ribavirina
Quando usado em combinação com ribavirina, **Pegasys®** não causou nenhum efeito em macacos não observado anteriormente com qualquer das substâncias ativas isoladas. A principal alteração relacionada ao tratamento foi anemia leve a moderada reversível, cuja gravidade foi maior que a produzida por qualquer das substâncias ativas isoladas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Hepatite B
Os estudos clínicos demonstraram que a monoterapia com **Pegasys®** é efetiva no tratamento de pacientes com hepatite crônica B, tanto em pacientes HBeAg-positivos como em pacientes que são HBeAg-negativos e anti-HBe-positivos.

Estudos clínicos confirmatórios: todos os estudos clínicos recrutaram pacientes com hepatite crônica B que apresentavam replicação viral ativa confirmada por altas concentrações de HBV-DNA, elevação da enzima ALT e atividade histológica na biópsia hepática compatível com hepatite crônica. O estudo WV16240 recrutou pacientes HBeAg-positivos enquanto que o estudo WV16241 recrutou pacientes HBeAg-negativos e anti-HBe-positivos. Em ambos estudos, a duração do tratamento foi de 48 semanas, com 24 semanas de acompanhamento sem tratamento. Ambos estudos compararam **Pegasys®** mais placebo versus **Pegasys®** mais

lamivudina versus lamivudina isolada. Nenhum paciente co-infectado com HBV ou HIV foi incluído nesses estudos clínicos.

As taxas de resposta no final do acompanhamento para os dois estudos estão apresentadas na Tabela 3. O HBV-DNA foi medido através do ensaio HBV COBAS AMPLICOR MONITOR (limite de detecção de 200 cópias/mL).

Tabela 3. Respostas sorológicas, virológicas e bioquímicas na hepatite crônica B

	HBeAg-positivos Estudo WV16240			HBeAg-negativos e anti-HBe-positivos Estudo WV16241		
	Pegasys® 180 mcg & Placebo (N = 271)	**Pegasys® 180 mcg** & Lamivudina 100 mg (N = 271)	Lamivudina 100 mg (N = 272)	**Pegasys® 180 mcg** & Placebo (N = 177)	**Pegasys® 180 mcg** & Lamivudina 100 mg (N = 179)	Lamivudina 100 mg (N = 181)
Soroconversão de HBeAg	32% [1]	27%	19%	-	-	-
HBV-DNA*	32% [2]	34%	22%	43% [5]	44%	29%
Normalização de ALT	41% [3]	39%	28%	59% [6]	60%	44%
Soroconversão de HBsAg	3% [4]	3%	0%	3%	2%	0%

* Para pacientes HBeAg-positivos: HBV-DNA < 10^5 cópias/mL
Para pacientes HBeAg-negativos e anti-HBe-positivos: HBV-DNA < 2 x 10^4 cópias/mL
[1] Odds Ratio (IC de 95%) versus lamivudina = 2,00 (1,34-2,97) valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) < 0,001
[2] Odds Ratio (IC de 95%) versus lamivudina = 1,64 (1,12-2,42) valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,012
[3] Odds Ratio (IC de 95%) versus lamivudina = 1,77 (1,23-2,54) valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,002
[4] Odds Ratio não definido valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,004
[5] Odds Ratio (IC de 95%) versus lamivudina = 1,84 (1,17-2,89) valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,007
[6] Odds Ratio (IC de 95%) versus lamivudina = 1,86 (1,22-2,85) valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,004

Hepatite C

Estudos clínicos demonstraram que **Pegasys®** isolado ou em combinação com ribavirina é efetivo no tratamento de pacientes com hepatite crônica C, incluindo pacientes cirróticos com doença hepática compensada, bem como no tratamento de pacientes co-infectados HCV-HIV.

Estudos clínicos confirmatórios em pacientes sem tratamento prévio

Os estudos clínicos inicialmente recrutaram pacientes sem tratamento prévio com alfainterferona com hepatite crônica C, confirmada pela detecção do HCV-RNA, níveis elevados de ALT e biópsia hepática compatível com hepatite crônica. O estudo NV15495 recrutou especificamente pacientes com diagnóstico histológico de cirrose (cerca de 80%) ou transição para cirrose (cerca de 20%).

Consulte as tabelas 4 e 5 para observar os regimes de tratamento, a duração da terapia e o resultado dos estudos. A resposta virológica foi definida como HCV-RNA indetectável, medido pelo Teste HCV COBAS AMPLICOR™ versão 2.0 (limite de detecção de 100 cópias/mL, equivalente a 50 Unidades Internacionais/mL), e a resposta sustentada como uma amostra negativa aproximadamente 6 meses após o final da terapia.

Tabela 4. Resposta virológica em hepatite crônica C

	Monoterapia com **Pegasys®**				Terapia combinada **Pegasys®** e ribavirina		
	Não-cirróticos e cirróticos		cirróticos		Não-cirróticos e cirróticos		
	Estudo NV15496 + NV15497 + NV15801		Estudo NV15495		Estudo NV15942	Estudo NV15801	
	Pegasys® 180 mcg (N = 701) 48 semanas	alfainterferona 2a 6 MUI /3 MUI & 3 MUI (N = 478) 48 semanas	**Pegasys®** 180 mcg (N = 87) 48 semanas	alfainterferona 2a 3 MUI (N = 88) 48 semanas	**Pegasys®** 180 mcg & ribavirina 1.000/1.200 mg (N = 436) 48 semanas	**Pegasys®** 180 mcg & ribavirina 1.000/1.200 mg (N = 453) 48 semanas	alfainterferona 2b 3 MUI & ribavirina 1.000/1.200 mg (N = 444) 48 semanas
Resposta no final do tratamento	55-69%	22-28%	44%	14%	68%	69%	52%
Resposta virológica sustentada	28-39%	11-19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**

* IC de 95% quanto a diferença: 11 a 33% valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,001
** IC de 95% quanto a diferença: 3 a 16% valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,003

A Tabela 5 resume as respostas virológicas dos pacientes tratados com terapia combinada **Pegasys®** e ribavirina com base no genótipo e carga viral. Os resultados do estudo NV15942 fornecem fundamento para a recomendação do regime de tratamento com base no genótipo (vide Tabela 1).

A diferença entre os regimes de tratamento não foi, em geral, influenciada pela carga viral ou presença ou ausência de cirrose. Portanto, as recomendações de tratamento para genótipos 1, 2 ou 3 são independentes dessas características da linha de base.

Tabela 5. Resposta virológica sustentada em pacientes com hepatite crônica C baseadas no genótipo e carga viral após terapia combinada com Pegasys® e ribavirina

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

* Pegasys® 180 mcg e ribavirina 1.000/1.200 mg por 48 semanas versus Pegasys® 180 mcg e ribavirina 800 mg por 48 semanas: Odds Ratio (IC de 95%) = 1,52 (1,07 a 2,17)
valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,020

* Pegasys® 180 mcg e ribavirina 1.000/1.200 mg por 48 semanas versus Pegasys® 180 mcg e ribavirina 1.000/1.200 mg por 24 semanas Odds Ratio (IC de 95%) = 2,12 (1,30 a 3,46)
valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,002

Também foi demonstrada eficácia superior de **Pegasys®** em comparação com a alfainterferona 2a em termos de resposta histológica, incluindo pacientes com cirrose, bem como em pacientes co-infectados HCV-HIV.

A possibilidade de considerar uma redução na duração do tratamento para 24 semanas em pacientes com genótipos 1 e 4 foi baseada na análise das taxas de resposta virológica sustentada observadas em pacientes com resposta virológica na 4ª semana do tratamento (resposta virológica rápida – RVR) nos estudos NV 15942 (vide Tabela 6).

Tabela 6. Resposta virológica sustentada baseada na resposta virológica rápida (RVR) para genótipo 1 e 4, após terapia combinada Pegasys® com ribavirina, em pacientes HCV

Estudo NV 15942		
	Pegasys® 180 mcg & ribavirina 1.000/1.200 mg 24 semanas	**Pegasys®** 180 mcg & ribavirina 1.000/1.200 mg 48 semanas
Genótipo 1 com RVR Carga viral baixa Carga viral alta	90% (28/31) 93% (25/27) 75% (3/4)	92% (47/51) 96% (26/27) 88% (21/24)
Genótipo 1 sem RVR Carga viral baixa Carga viral alta	24% (21/87) 27% (12/44) 21% (9/43)	43% (95/220) 50% (31/62) 41% (64/158)
Genótipo 4 com RVR	(5/6)	(5/5)
Genótipo 4 sem RVR	(3/6)	(4/6)

Carga viral baixa = ≤ 800,000 UI/mL; Carga viral alta = > 800.000 UI/mL
*RVR = resposta virológica rápida (HCV RNA não-detectável) na 4ª semana e HCV RNA não-detectável na 24ª semana do tratamento

No estudo NV17317 em pacientes infectados com genótipo viral 2 ou 3, todos os pacientes receberam **Pegasys®** 180 mcg sc 1 vez/semana e uma dose de ribavirina de 800 mg/dia e foram selecionados para receber um tratamento por 16 ou 24 semanas. O tratamento por 16 semanas resultou em resposta virológica sustentada mais baixa (65%) do que o tratamento por 24 semanas (76%). No entanto, análises mais detalhadas dos pacientes que eram HCV RNA negativo na semana 4 e com CVB na linha de base demonstraram que a resposta virológica sustentada realizada com 16 semanas de tratamento foi comparável àquela observada após 24 semanas de tratamento (89% e 94%, respectivamente) (vide Tabela 7).

Tabela 7. Resposta virológica sustentada baseada na resposta virológica rápida na semana 4 para genótipo 2 e 3, após terapia combinada Pegasys® com ribavirina, em pacientes HCV

Estudo NV 17317		
	Pegasys® 180 mcg & ribavirina 800 mg	**Pegasys®** 180 mcg & ribavirina 800 mg

	16 semanas	24 semanas
Genótipo 2 ou 3	65% (443/679)	76% (478/630)
Genótipo 2 ou 3 com RVR Carga viral baixa Carga viral alta	82% (378/461) 89% (147/166) 78% (231/295)	90% (370/410) 94% (141/150) 88% (229/260)
Genótipo 2 ou 3 sem RVR Carga viral baixa Carga viral alta	30% (65/218) 44% (22/50) 26% (43/168)	49% (108/220) 50% (25/50) 49% (83/170)

Carga viral baixa = ≤ 800.000 UI/mL na linha de base; Carga viral alta = > 800.000 UI/mL na linha de base
RVR = resposta virológica rápida (HCV RNA negativo) na semana 4º de tratamento

Hepatite crônica C em pacientes não-respondedores ao tratamento prévio
No estudo MV17150, pacientes que foram não-respondedores ao tratamento prévio com a alfapeginterferona 2b mais ribavirina foram selecionados aleatoriamente em quatro grupos de tratamento diferentes: **Pegasys®** 360 mcg/semana por 12 semanas, seguido por 180 mcg/semana por mais 60 semanas; **Pegasys®** 360 mcg/semana por 12 semanas, seguido por 180 mcg/semana por mais 36 semanas; **Pegasys®** 180 mcg/semana por 72 semanas; ou **Pegasys®** 180 mcg/semana por 48 semanas. Todos os pacientes receberam ribavirina (1.000 ou 1.200 mg/dia) em combinação com **Pegasys®**. Todos os braços tiveram 24 semanas de acompanhamento sem tratamento. As respostas virológicas sustentadas de uma análise agrupada comparando a duração de terapia ou dose de indução de **Pegasys®** são resumidas na Tabela 8.

Tabela 8. Resposta virológica sustentada em não-respondedores prévios a alfapeginterferona 2b/ ribavirina: comparação do tratamento agrupado

MV17150				
	Grupos de 72 semanas N = 473	Grupos de 48 semanas N = 469	Grupos de 360 mcg N = 473	Grupos de 180 mcg N = 469
RVS	16%*	8%*	13%	10%

*95% de intervalo de confiança (CI) de 1,40 para 3,52 e um valor p de 0,00061.

A taxa da resposta virológica sustentada após 72 semanas de tratamento foi superior ao tratamento de 48 semanas.

As diferenças na resposta virológica sustentada baseada na duração do tratamento e nos dados demográficos do estudo MV17150 são exibidos na Tabela 9.

Tabela 9. Resposta virológica sustentada após tratamento com terapia combinada de Pegasys® e ribavirina em não-respondedores ao tratamento prévio com alfapeginterferona 2b / ribavirina

	alfapeginterferona 2b/ ribavirina para re-tratamento de não-	**alfapeginterferona 2b/ ribavirina para re-tratamento de não-**

	respondedores por 48 semanas %(N)	respondedores por 72 semanas %(N)
Não-respondedores em geral	8% (38/469)	16% (74/473)
Genótipo 1/4	7 % (33/450)	15% (68/457)
Genótipo 2/3	25% (4/16)	33% (5/15)
Genótipo		
1	7% (31/426)	14% (60/430)
2	0 (0/4)	33% (1/3)
3	33% (4/12)	33% (4/12)
4	8% (2/24)	30% (8/27)
Carga viral basal		
CVA Maior que	7% (25/363)	12% (46/372)
CVB	13% (11/84)	31% (27/86)

No estudo HALT-C pacientes com hepatite crônica C e fibrose avançada ou cirrose que não tinham respondido anteriormente ao tratamento com alfainterferona ou alfapeginterferona em monoterapia ou em terapia combinada com ribavirina foram tratados com **Pegasys®** 180 mcg/semana e ribavirina 1.000/1.200 mg diariamente. Pacientes que alcançaram níveis indetectáveis de HCV RNA após 20 semanas de tratamento com a terapia combinada de **Pegasys®** mais ribavirina continuaram o tratamento até 48 semanas e foram então seguidos por 24 semanas após o final do tratamento. A resposta virológica sustentada variou dependendo do regime de tratamento prévio, ou seja, a taxa de resposta ao retratamento foi mais baixa entre pacientes não-respondedores a alfapeginterferona em combinação com ribavirina, identificando maior dificuldade para tratar essa subpopulação de pacientes não-respondedores, cujas taxas de resposta foram comparáveis com a taxa de resposta virológica sustentada observada no braço de 48 semanas de tratamento do estudo MV17150.
Apesar da resposta virológica sustentada ter sido maior em não-respondedores a interferona ou peginterferona em monoterapia, a eficácia nestes casos menos difíceis para o tratamento de não-respondedores é substancialmente menor do que o alcançável em pacientes sem tratamento prévio.

Tabela 10. Taxa de RVS por duração do tratamento e população não-respondedora

Duração do tratamento	interferona	peginterferona	interferona + ribavirina	peginterferona + ribavirina	
48 semanas	27% (70/255)*	34% (13/38)*	13% (90/962)*	11% (7/61)*	8% (38/469)**
72 semanas	-	-	-	-	16% (74/473)

*dados de HALT-C
* dados de MV17150

Hepatite crônica C em pacientes com recidiva ao tratamento prévio
Em um estudo de pacientes com hepatite crônica C predominantemente genótipo 1, recidivantes após 48 semanas do tratamento combinado com alfapeginterferona mais ribavirina e que foram retratados por 72 semanas com a combinação de **Pegasys®** 180 mcg/semana mais ribavirina diária com base no peso ou interferona de consenso (9 mcg) por dia mais ribavirina diária com

base no peso, a resposta virológica sustentada foi 42% no grupo de pacientes tratados com **Pegasys®** mais ribavirina por 72 semanas.

Em um outro estudo aberto, pacientes com hepatite crônica C genótipo 2 e 3 que recidivaram após tratamento por 24 semanas com **Pegasys®** e ribavirina foram retratados com **Pegasys®** 180 mcg/semana e ribavirina 1.000 ou 1.200 mg (diária e por peso) por 48 semanas e apresentaram uma taxa de resposta virológica sustentada de 64%.

Co-infecção HCV-HIV

No estudo NR 15961, 860 pacientes co-infectados HCV-HIV foram randomizados e tratados com **Pegasys®** 180 mcg/semana e placebo, **Pegasys®** 180 mcg/semana e ribavirina 800 mg/dia ou alfainterferona 2a 3 MUI três vezes por semana e ribavirina 800 mg/dia por 48 semanas seguidos por um acompanhamento de 24 semanas sem tratamento. As respostas virológicas sustentadas para os três grupos de tratamento estão resumidas por pacientes e por genótipo na Tabela 11.

Tabela 11. Resposta virológica sustentada em pacientes co-infectados com HCV-HIV

	Pegasys® [alfapeginterferona 2a (40 KD)] 180 mcg + Placebo 48 semanas	**Pegasys® [alfapeginterferona 2a (40 KD)]** 180 mcg + ribavirina 800 mg 48 semanas	Alfainterferona 2a 3 MUI + ribavirina 800 mg 48 semanas
Pacientes em geral	20% (58/286)*	40% (116/289)*	12% (33/285)*
Genótipo 1	14% (24/175)	29% (51/176)	7% (12/171)
Genótipo 2 e 3	36% (32/90)	62% (59/95)	20% (18/89)

*Pegasys® [alfapeginterferona 2a (40 KD)] 180 mcg mais ribavirina 800 mg versus alfainterferona 2a 3 MUI mais ribavirina 800 mg: IC 95% para a diferença: 22 a 35%, valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) ≤ 0,0001

*Pegasys® [alfapeginterferona 2a (40 KD)] 180 mcg mais ribavirina 800 mg versus Pegasys® [alfapeginterferona 2a (40 KD)] 180 mcg: IC 95% para a diferença: 13 a 27%, valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) ≤ 0,0001

Previsibilidade de resposta e não-resposta

A resposta virológica precoce, definida como uma redução de pelo menos 2 log na carga viral da semana 12 em relação à carga viral da linha de base (início do tratamento) ou níveis indetectáveis de HCV-RNA na semana 12, tem sido considerada como preditiva para resposta sustentada (vide Tabela 12).

Tabela 12. Valor preditivo da resposta virológica na semana 12 no regime de dose recomendada em pacientes com hepatite crônica C sob terapia combinada com Pegasys®

Genótipo	Negativo			Positivo		
	Sem resposta na semana 12	Sem resposta sustentada	Valor preditivo	Resposta na semana 12	Resposta sustentada	Valor preditivo
Genótipo 1 (N = 569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Genótipos 2 e 3 (N = 96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

O valor preditivo negativo para a resposta sustentada em pacientes tratados com **Pegasys®** em monoterapia foi de 98%. Observou-se um valor preditivo negativo semelhante em pacientes co-infectados HCV-HIV tratados com **Pegasys®** em monoterapia ou em terapia combinada com

ribavirina (100 ou 98%, respectivamente). Foram observados valores preditivos positivos de 45 e 70% em pacientes co-infectados HCV-HIV, respectivamente, com genótipo 1 e genótipos 2 e 3 que receberam terapia combinada.

A Tabela 13 resume os resultados dos estudos realizados para avaliar a eficácia de **Pegasys®** em combinação com ribavirina na repetição de tratamento em pacientes portadores de hepatite C crônica que apresentaram recidiva ou não responderam a tratamento prévio com alfainterferona combinada ou não a ribavirina.

Tabela 13. Índices de resposta virológica sustentada (RVS) em pacientes recidivantes ou não respondedores a tratamento antiviral prévio com alfainterferona combinada ou não a ribavirina.

Autor	Tratamento	RVS - Não respondedores n (%)	RVS - Recidivantes n (%)
Sherman M. (2005)	**Pegasys® [alfapeginterferona 2a (40 KD)]** 180 mcg & Ribavirina 800 mg/dia 24 ou 48 semanas	54/ 236 (23%)	48/119 (40%)
Yoshida E. (2005)	**Pegasys® [alfapeginterferona 2a (40 KD)]** 180 mcg & Ribavirina 800 mg/dia 24 ou 48 semanas	Genótipo 1: 20% Genótipo 2/3: 35%	Genótipo 1: 35% Genótipo 2/3: 50%
Cheinquer H. (2005)	**Pegasys® [alfapeginterferona 2a (40 KD)]** 180 mcg & Ribavirina 1.000-1.200 mg/dia & Amantadina 200 mg/dia 48 semanas	13/53 (25%)	22/40 (55%)
	Versus **Pegasys® [alfapeginterferona 2a (40 KD)]** 180 mcg & Ribavirina 1.000-1.200 mg/dia 48 semanas	16/52 (31%)	23/39 (59%)
Nevens F. (2005)	**Pegasys® [alfapeginterferona 2a (40 KD)]** 180 mcg & Ribavirina 1000-1200 mg/dia 48 semanas		43%
	Versus IFN alfa 2ª 6MIU 2X/sem. 12 sem 3MIU 2X/sem. 36 sem & Ribavirina 1000-1200 mg/dia 48 semanas		26%
Izumi N. (2006)	**Pegasys® [alfapeginterferona 2a (40 KD)]** 180 mcg & Ribavirina 600-1.000 mg/dia 48 semanas	19/40 (48%)	35/60 (58%)
Parise E.	**Pegasys® [alfapeginterferona 2a (40 KD)]** 180 mcg	25/97 (26%)	19/37 (51%)

(2006)	& Ribavirina 800 mg/dia 48 semanas		

3. INDICAÇÕES

Pegasys® está indicado em:

Hepatite Crônica B: **Pegasys®** está indicado para o tratamento de hepatite crônica B, tanto na forma HBeAg-positiva como HBeAg-negativa, em pacientes não-cirróticos e em pacientes cirróticos com doença hepática compensada, e evidência de replicação viral e inflamação hepática.

Hepatite Crônica C: **Pegasys®** isolado ou em combinação com ribavirina está indicado para o tratamento de hepatite crônica C em pacientes não-cirróticos e em pacientes cirróticos com doença hepática compensada. A combinação de **Pegasys®** e ribavirina está indicada em pacientes sem tratamento prévio e em pacientes que falharam ao tratamento prévio com alfainterferona (peguilada ou não-peguilada) combinada ou não a terapia com ribavirina.

Co-infecção HCV-HIV: **Pegasys®** isolado ou em combinação com ribavirina está indicado para o tratamento de hepatite crônica C em pacientes não-cirróticos e em pacientes cirróticos com doença hepática compensada, co-infectados pelo HIV e clinicamente estáveis.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Pegasys® é contra-indicado em:

- **Pacientes com hipersensibilidade conhecida às alfainterferonas, à produtos derivados de *Escherichia coli*, ao polietilenoglicol ou à qualquer componente do produto;**
- **Pacientes com hepatite auto-imune;**
- **Pacientes com cirrose descompensada;**
- **Pacientes cirróticos co-infectados HCV-HIV com valor ≥ 6 na classificação *Child-Pugh*;**
- **Neonatos e crianças até 3 anos de idade;**
- **A terapia de combinação com Pegasys® e ribavirina não deve ser usada em mulheres que estejam grávidas.**

Favor consultar as informações de bula da ribavirina quando Pegasys® for usado em combinação com ribavirina.

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Instruções para Uso, Manipulação e Descarte

A administração de **Pegasys®** deve ser via subcutânea e limitada ao abdômen e à coxa. A exposição ao **Pegasys®** foi reduzida nos estudos que avaliaram a administração de **Pegasys®** no braço em comparação com a administração no abdômen e coxa. Produtos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas antes de sua administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem. Em caso de uso doméstico, deve ser fornecido aos pacientes um recipiente resistente à perfurações para o descarte de seringas e agulhas usadas. Os pacientes devem ser adequadamente instruídos sobre a importância do descarte apropriado e

dos cuidados quanto à reutilização de quaisquer seringas e agulhas. O recipiente cheio deve ser descartado de acordo com as exigências locais ou com as instruções fornecidas pelo médico.

Precauções Especiais para Armazenamento
Armazenar em refrigerador com temperatura entre 2º e 8°C. Não congelar nem agitar. Armazenar na embalagem original para proteger o medicamento da luz.

Estabilidade:
Este medicamento não deve ser usado após a data de validade (EXP) exibida na embalagem externa do produto.

6. POSOLOGIA

Dosagem Padrão
Hepatite Crônica B
A dose recomendada de **Pegasys®** para hepatite crônica B HBeAg-positiva e HBeAg-negativa é de 180 mcg uma vez por semana através da administração subcutânea no abdômen ou na coxa. A duração recomendada da terapia é de 48 semanas.

Hepatite Crônica C
A dose recomendada de **Pegasys®** isolado ou em combinação com ribavirina em pacientes virgens de tratamento é de 180 mcg uma vez por semana através da administração subcutânea no abdômen ou na coxa. A ribavirina deve ser administrada com a alimentação. A duração recomendada da monoterapia com **Pegasys®** é de 48 semanas.

A duração da terapia combinada com ribavirina para hepatite crônica C depende do genótipo viral. Pacientes infectados com HCV genótipo 1 com HCV RNA detectável na semana 4, independente da carga viral pré-tratamento, devem receber 48 semanas de terapia. Pacientes infectados com genótipo 1 com carga viral baixa (CVB) (≤ 800.000 UI/mL) na linha de base ou genótipo 4 que se tornaram HCV RNA negativo na semana 4 e que permaneceram HCV RNA negativo na semana 24, pode-se considerar um tratamento de 24 semanas. Entretanto, um tratamento de duração total de 24 semanas pode estar associado a um risco maior de recidiva que um tratamento de duração de 48 semanas. Nestes pacientes, a tolerabilidade à terapia combinada e fatores adicionais de prognóstico, tais como grau de fibrose, devem ser considerados na decisão da duração do tratamento. A redução na duração do tratamento em pacientes com genótipo 1 e carga viral alta (CVA) (> 800.000 UI/mL) na linha de base que se tornaram HCV RNA negativo na semana 4 e que permaneceram HCV RNA negativo na semana 24 deve ser ainda mais cuidadosa, visto que dados limitados disponíveis sugerem que isto pode impactar negativamente e de modo significativo a resposta virológica sustentada (videTabela 14).
Os pacientes infectados com HCV genótipo 2 ou 3 que tiveram HCV RNA detectável na 4ª semana, independente da carga viral pré-tratamento devem receber 24 semanas de terapia. O tratamento para 16 semanas pode ser considerado em pacientes com genótipo 2 ou 3 com CVB na linha de base que tornaram HCV RNA negativos na semana 4 de tratamento. Um total de 16 semanas de tratamento pode estar associado a um risco maior de recidiva que um tratamento de duração de 24 semanas. Nestes pacientes, a tolerabilidade à terapia combinada e presença de fatores adicionais de prognóstico ou clínicos, tais como grau de fibrose, devem ser considerados na decisão da duração do tratamento. A redução na duração do tratamento em pacientes infectados com genótipo 2 e 3 com CVA na linha de base que se tornou HCV negativo na semana

4 deve ser ainda mais cautelosa, visto que isto pode impactar de modo significativo a resposta virológica sustentada.

Os dados disponíveis para pacientes infectados com genótipo 5 ou 6 são limitados. Portanto, recomenda-se o tratamento combinado com 1.000/1.200 mg de ribavirina por 48 semanas.

Tabela 14. Recomendações de doses para terapia combinada de pacientes HCV

Genótipo	Dose semanal de **Pegasys®**	Dose diária de ribavirina	Duração
Genótipo 1CVB com RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	24 semanas ou 48 semanas
Genótipo 1 CVA com RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	48 semanas
Genótipo 4 com RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	24 semanas ou 48 semanas
Genótipo 1 ou 4 sem RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	48 semanas
Genótipo 2 ou 3 CVB com RVR**	180 mcg	800 mg	16 semanas ou 24 semanas
Genótipo 2 ou 3 CVA com RVR**	180 mcg	800 mg	24 semanas
Genótipo 2/ 3 sem RVR**	180 mcg	800 mg	24 semanas

*RVR = resposta virológica rápida (HCV RNA não-detectável) na semana 4 e HCV RNA não-detectável na semana 24
***RVR = resposta virológica rápida (HCV RNA negativo) na semana 4
CVB = ≤ 800.000 UI/mL; CVA = > 800.000 UI/mL

Hepatite Crônica C em pacientes com falha ao tratamento prévio
A dose recomendada de **Pegasys®** em combinação com ribavirina, é 180 mcg uma vez por semana através da administração subcutânea no abdômen ou na coxa. A ribavirina deve ser administrada com alimento. Em pacientes com < 75 Kg e ≥ 75 Kg, 1.000 mg e 1.200 mg respectivamente, de ribavirina, devem ser administrados. A duração recomendada de terapia são 72 semanas em pacientes com genótipo 1 ou 4 e 48 semanas em pacientes com genótipo 2 ou 3.

Co-infecção HCV-HIV
A dose recomendada de **Pegasys®**, isolado ou em combinação com 800 mg/dia de ribavirina, é de 180 mcg uma vez por semana por via subcutânea por 48 semanas, independentemente do genótipo. A segurança e a eficácia da terapia combinada com doses de ribavirina superiores a 800 mg diariamente ou com a duração da terapia inferior a 48 semanas ainda não foram estudadas.

Previsibilidade de resposta virológica sustentada e não-resposta em pacientes sem tratamento prévio
A resposta virológica precoce, definida como uma redução de pelo menos 2 log na carga viral da semana 12 em relação a carga viral da linha de base (início do tratamento) ou níveis indetectáveis de HCV-RNA na semana 12, tem sido considerada como fator preditivo para resposta virológica sustentada (vide Tabela 15).

Tabela 15. Valor preditivo da resposta virológica sustentada na semana 12 no regime de dose recomendada em pacientes com hepatite crônica C sob terapia combinada com Pegasys®

Genótipo	Negativo			Positivo		
	Sem resposta na semana 12	Sem resposta sustentada	Valor preditivo	Resposta na semana 12	Resposta sustentada	Valor preditivo
Genótipo 1 (N = 569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Genótipos 2 e 3 (N = 96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

O valor preditivo negativo para a resposta sustentada em pacientes tratados com **Pegasys®** em monoterapia foi de 98%. Observou-se um valor preditivo negativo semelhante em pacientes co-infectados HCV-HIV tratados com **Pegasys®** em monoterapia ou em terapia combinada com ribavirina (100 ou 98%, respectivamente). Foram observados valores preditivos positivos de 45 e 70% em pacientes co-infectados HCV-HIV, respectivamente, com genótipo 1 e genótipos 2 e 3 que receberam terapia combinada.

Previsibilidade de resposta virológica sustentada e não-resposta em pacientes não-respondedores prévios

Em pacientes não-respondedores retratados por 72 semanas, o melhor fator preditivo de resposta é a supressão viral na semana 12 (HCV RNA indetectável definido como HCV RNA < 50 UI/mL). O valor preditivo negativo de supressão viral na semana 12 é 96% (324/339) e o valor preditivo positivo é 57%.

Instruções de Doses Especiais:
*Modificação de dose para **Pegasys®***

Geral: quando a modificação de dose é necessária devido a reações adversas moderadas a graves (clínicas e/ou laboratoriais), a redução da dose inicial para 135 mcg geralmente é adequada. Entretanto, em alguns casos, torna-se necessária a redução da dose para 90 ou 45 mcg. O aumento da dose ou o retorno para a dose original podem ser considerados quando a reação adversa desaparecer ou melhorar.

Hematológica: recomenda-se redução da dose quando a contagem absoluta dos neutrófilos (CAN) for inferior a 750 células/mm^3. Recomenda-se interrupção da terapia quando a CAN for inferior a 500 células/mm^3 podendo ser reinstituída, inicialmente com 90 mcg de **Pegasys®**, quando os valores absolutos de neutrófilos retornarem para mais de 1.000 células/mm^3 sendo que sua contagem deve ser monitorada. Recomenda-se redução da dose para 90 mcg quando a contagem de plaquetas for inferior a 50.000/mm^3. Recomenda-se interrupção da terapia quando a contagem de plaquetas for inferior a 25.000/mm^3.

Função hepática: flutuações nos resultados dos testes de função hepática são comuns em pacientes com hepatite crônica. Entretanto, como observado com outras alfainterferonas, aumentos dos níveis da alanina aminotransferase (ALT) acima da linha de base foram observados em pacientes tratados com **Pegasys®**, incluindo pacientes com resposta virológica. No caso de pacientes com HCV, a dose deve ser inicialmente reduzida para 135 mcg na presença de aumentos progressivos de ALT acima dos valores basais. Quando o aumento nos níveis de ALT

for progressivo, apesar da redução de dose, ou acompanhado por aumento de bilirrubina ou evidência de descompensação hepática, a terapia deve ser interrompida.

No caso de pacientes com HBV, aumentos transitórios nos níveis de ALT (algumas vezes excedendo 10 vezes o limite superior da normalidade) não são incomuns e podem refletir o clareamento imune. Deve-se considerar continuar o tratamento com monitoração mais freqüente da função hepática durante os aumentos de ALT. Se a dose de **Pegasys®** for reduzida ou suspensa, pode-se restaurar a terapia quando os níveis de ALT estiverem decrescendo.

Modificação de dose da ribavirina quando administrada em terapia combinada
Para o manejo do tratamento da anemia aguda, a dose de ribavirina deve ser reduzida para 600 mg ao dia (200 mg pela manhã e 400 mg à noite), caso seja confirmada uma das seguintes situações:

- Paciente sem doença cardiovascular significativa que apresente queda da hemoglobina para < 10 g/dL e ≥ 8,5 g/dL;
- Paciente com doença cardiovascular estável que apresente uma queda da hemoglobina ≥ 2 g/dL durante quaisquer 4 semanas de tratamento.

Ribavirina deve ser descontinuada nas seguintes circunstâncias:

- Paciente sem doença cardiovascular significativa que apresente redução confirmada da hemoglobina para valores < 8,5 g/dL;
- Paciente com doença cardiovascular estável que mantiver um valor de hemoglobina < 12 g/dL, apesar de 4 semanas sob dose reduzida.

Quando a dose de ribavirina tiver sido suspensa devido à manifestação clínica ou anormalidade laboratorial, pode-se fazer uma tentativa de reiniciá-la com 600 mg ao dia, e a seguir, aumentar a dose para 800 mg ao dia, dependendo do julgamento do médico. Entretanto, não se recomenda que a ribavirina seja aumentada até sua dosagem inicial (1.000 ou 1.200 mg).
Em caso de intolerância à ribavirina, a monoterapia com **Pegasys®** pode ser continuada.
Favor consultar as informações de bula de ribavirina.

Populações Especiais
Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal terminal, deve-se usar uma dose inicial de **Pegasys®** de 135 mcg uma vez por semana. Independentemente da dose inicial ou do grau de comprometimento renal, os pacientes devem ser monitorados, devendo ser realizadas reduções adequadas da dose de **Pegasys®** durante o curso de terapia se houver reações adversas. Favor consultar as informações de bula de ribavirina para informações relacionadas ao uso em pacientes com insuficiência renal.

Uso pediátrico: a segurança e a eficácia não foram estabelecidas em pacientes com idade inferior a 18 anos. Adicionalmente, as soluções injetáveis de **Pegasys®** contêm álcool benzílico. Foram relatados raros casos de morte em neonatos e crianças associados à exposição excessiva ao álcool benzílico. Não se conhece a quantidade de álcool benzílico em que pode ocorrer toxicidade ou efeitos adversos em neonatos ou crianças. Portanto, não se deve usar o **Pegasys®** em neonatos ou crianças.

Uso geriátrico: não é necessária modificação especial na dosagem de **Pegasys®** para pacientes idosos com base nos dados de farmacocinética, farmacodinâmica, tolerabilidade e segurança dos estudos clínicos.

Insuficiência hepática: **Pegasys®** demonstrou ser eficaz e seguro em pacientes com cirrose compensada (*Child-Pugh* A). **Pegasys®** não foi estudado em pacientes com cirrose descompensada (*Child-Pugh* B e C ou varizes esofágicas hemorrágicas).

A classificação de *Child-Pugh* divide os pacientes nos grupos A, B e C ou *Leve, Moderado* e *Grave*, correspondendo aos valores de 5-6, 7-9 e 10-15, respectivamente.

Avaliação Modificada

Avaliação	Grau de anormalidade	Valor
Encefalopatia	Nenhuma Grau 1-2 Grau 3-4*	1 2 3
Ascite	Ausente Pequena Moderada	1 2 3
Bilirrubina sérica (mg/dL) Unidade SI = mcmol e L	< 2 2-3 > 3 < 34 34-51 > 51	1 2 3 1 2 3
Albumina sérica (g/dL)	> 3,5 3,5-2,8 < 2,8	1 2 3
INR	< 1,7 1,7-2,3 > 2,3	1 2 3

* Graduação de acordo com Trey, Burns e Saunders (1966)

7. ADVERTÊNCIAS

Precauções e Advertências

O tratamento com Pegasys® em monoterapia ou terapia combinada Pegasys® e ribavirina deve ser administrado sob supervisão de um médico qualificado e poderá causar eventos adversos moderados a graves que exijam redução de dose, interrupção temporária ou descontinuação permanente da terapia.

Testes Laboratoriais

Antes de iniciar-se a monoterapia com Pegasys® ou a terapia combinada Pegasys® e ribavirina, recomenda-se que todos os pacientes realizem testes laboratoriais hematológicos e bioquímicos convencionais. Após o início da terapia, os testes hematológicos devem ser realizados em 2 e 4 semanas e os testes bioquímicos em 4 semanas. Testes laboratoriais adicionais devem ser realizados periodicamente durante a terapia.

Os critérios de inclusão usados para os estudos clínicos de Pegasys® isolado ou em combinação com ribavirina podem ser considerados como uma orientação para determinação dos valores basais para início do tratamento:

- **Contagem de plaquetas ≥ 90.000/mm^3;**
- **Contagem absoluta dos neutrófilos (ANC) ≥ 1.500 células/mm^3;**
- **TSH e T_4 dentro dos limites da normalidade ou função tireoidiana adequadamente controlada;**
- **Co-infecção HCV-HIV: CD4$^+$ ≥ 200/mcL ou CD4$^+$ ≥ 100/mcL < 200/mcL e HIV-RNA < 5.000 cópias/mL, usando-se o Amplicor HIV Monitor Test, v 1.5.**

Favor consultar as informações de bula da ribavirina em relação aos outros critérios laboratoriais de inclusão.

Os tratamentos com Pegasys® e Pegasys® e ribavirina foram associados a diminuições na contagem dos leucócitos e na contagem absoluta dos neutrófilos (CAN), geralmente iniciando-se dentro das 2 primeiras semanas de tratamento. Nos estudos clínicos, reduções progressivas após 4 a 8 semanas de tratamento foram infrequentes. A redução de dose é recomendada quando a CAN diminui para níveis abaixo de 750 células/mm^3. No caso de pacientes com valores absolutos de neutrófilos abaixo de 500 células/mm^3, o tratamento deve ser suspenso até que os valores retornem para mais de 1.000 células/mm^3. Nos estudos clínicos com Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina, houve aumento na contagem absoluta de neutrófilos após a redução de dose ou a interrupção da terapia.

Os tratamentos com Pegasys® e Pegasys® e ribavirina associaram-se a reduções na contagem de plaquetas, que retornaram aos níveis pré-tratamento (basais) durante o período de observação pós-tratamento. A redução da dose é recomendada quando a contagem de plaquetas diminuir para níveis abaixo de 50.000/mm^3 e a interrupção da terapia é recomendada quando a contagem de plaquetas diminuir abaixo de 25.000/mm^3.

Anemia (hemoglobina ≤ 10 g/dL) foi observada em 13% dos pacientes tratados em estudos clínicos com Pegasys® e ribavirina 1.000 ou 1.200 mg durante 48 semanas e em 3% dos pacientes tratados com Pegasys® e ribavirina 800 mg por 24 semanas. A queda máxima na hemoglobina ocorreu dentro das 4 primeiras semanas de terapia com ribavirina. Deve-se obter hemograma completo pré-tratamento nas semanas 2 e 4 de terapia e, periodicamente, depois disso. Em caso de qualquer alteração do estado cardiovascular, a terapia com ribavirina deve ser interrompida. Favor consultar também as informações de bula da ribavirina.

O uso da terapia combinada Pegasys® e ribavirina em pacientes com hepatite crônica C que falharam ao tratamento prévio não foi estudado adequadamente em pacientes que descontinuaram a terapia prévia por eventos adversos hematológicos. Os médicos que considerarem a terapia nestes pacientes devem avaliar cuidadosamente os riscos e os benefícios do re-tratamento.

Aconselha-se que seja obtido um hemograma completo pré-tratamento e, adicionalmente, hemogramas de rotina durante a terapia. A monoterapia com Pegasys® ou a terapia combinada Pegasys® e ribavirina devem ser usadas com cautela em pacientes com contagem basal de neutrófilos < 1.500 células/mm^3, com contagem basal de plaquetas < 90.000/mm^3 ou hemoglobina basal < 12 g/dL. Como no caso de outras interferonas, deve-se ter cautela ao administrar Pegasys® em combinação com outros agentes potencialmente mielossupressores.

Infecções
A febre pode estar associada com um quadro sindrômico semelhante à gripe, chamado síndrome gripal, comumente relatado durante a terapia com interferona. No entanto, outras causas de febre persistente devem ser descartadas, particularmente em pacientes com neutropenia. Infecções sérias têm sido relatadas (bacterianas, virais e fúngicas) durante o tratamento com alfainterferonas, incluindo Pegasys®. Deve-se iniciar imediatamente uma terapia anti-infecciosa apropriada e considerar a descontinuação do tratamento.

Distúrbios auto-imunes

Exacerbação de doença auto-imune foi relatada em pacientes que receberam terapia com alfainterferona. Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina devem ser usados com cautela em pacientes com distúrbios auto-imunes.
O uso de alfainterferonas tem sido associado com exacerbação ou indução de psoríase. Pegasys® isolado ou em combinação com ribavirina deve ser usado com cautela em pacientes com psoríase e, no caso de aparecimento ou piora de lesões psoriáticas, deve-se considerar a interrupção da terapia.

Distúrbios endócrinos
De forma semelhante ao constatado com outras interferonas, Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina podem causar ou agravar o hipertireoidismo e o hipotireoidismo. A descontinuação da terapia deve ser considerada em pacientes cujas anormalidades tireoidianas não podem ser tratadas adequadamente. Hiperglicemia, hipoglicemia e *diabetes mellitus* têm sido observados em pacientes tratados com alfainterferonas. Os pacientes com essas afecções que não conseguem ser efetivamente controlados através da medicação, não devem iniciar a monoterapia com Pegasys® nem a terapia combinada Pegasys® e ribavirina. Os pacientes que desenvolvem essas condições durante o tratamento e não conseguem ser controladas com medicação, devem interromper a terapia com Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina.

Distúrbios neuropsiquiátricos
Reações adversas psiquiátricas graves podem manifestar-se nos pacientes que recebem terapia com interferonas, incluindo Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina. Depressão, ideação suicida e tentativa de suicídio podem ocorrer em pacientes com e sem doença psiquiátrica prévia. Pegasys® em monoterapia e terapia combinada Pegasys® e ribavirina devem ser usadas com cuidado em pacientes que relatam história de depressão. Os médicos devem monitorar todos os pacientes quanto à evidência de depressão. Os médicos devem informar os pacientes quanto à possibilidade de desenvolvimento de depressão previamente ao início da terapia com Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina e os pacientes devem relatar imediatamente qualquer sinal ou sintoma de depressão. Em casos graves, a terapia deve ser interrompida e deve-se procurar intervenção psiquiátrica.

Distúrbios oftalmológicos
De forma semelhante ao constatado com outras interferonas, retinopatias (incluindo hemorragias retinianas, manchas algodonosas, papiledema, neuropatia óptica e obstrução de artéria ou veia retiniana) que podem resultar em perda de visão, foram reportadas após o tratamento com Pegasys®. Todos os pacientes devem ter um exame ocular basal. Pacientes com distúrbios oftalmológicos pré-existentes (por exemplo, retinopatia diabética ou hipertensiva) devem realizar exames oftalmológicos periódicos durante o tratamento com alfainterferona. Qualquer paciente que se queixar de redução ou perda de visão deve receber um exame ocular completo e imediato. Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina devem ser descontinuados em pacientes que desenvolvem um novo distúrbio oftalmológico ou um agravamento daquele já existente.

Distúrbios cardiovasculares
Como as doenças cardíacas podem piorar devido à anemia induzida pela ribavirina, pacientes com HCV e história de doença cardíaca significativa ou instável nos seis meses prévios não devem usar ribavirina. Eventos cardiovasculares como hipertensão, arritmias supraventriculares, insuficiência cardíaca congestiva, dor torácica e infarto do miocárdio têm sido associados com terapias com interferona, incluindo Pegasys® e Pegasys® e ribavirina. Recomenda-se que pacientes com anormalidades cardíacas pré-existentes

tenham um eletrocardiograma prévio ao início da terapia. Se houver alguma deterioração do estado cardiovascular, a terapia deve ser interrompida. Favor consultar as informações de bula de ribavirina.

Hipersensibilidade
Reações de hipersensibilidade agudas e sérias (por exemplo, urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia) foram raramente observadas durante a terapia com alfainterferona. Se tal reação se desenvolver durante o tratamento com Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina, deve-se interromper o tratamento e instituir imediatamente terapia medicamentosa adequada. Exantemas transitórios não necessitam de interrupção do tratamento.

Distúrbios pulmonares
De forma semelhante ao constatado com outras alfainterferonas, sintomas pulmonares incluindo dispnéia, infiltrados pulmonares, pneumonia e pneumonite, incluindo casos fatais, têm sido relatados durante a terapia com Pegasys® isolado ou em combinação com ribavirina. Se houver evidência de infiltrados pulmonares persistentes ou inexplicados ou comprometimento de função pulmonar, o tratamento deve ser descontinuado.

Função hepática
Os pacientes que desenvolvem evidência de descompensação hepática durante o tratamento com Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina devem ser descontinuados.

<u>HCV</u>: como no caso de outras alfainterferonas, têm sido observadas elevações nos níveis de ALT acima da linha de base em pacientes tratados com Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina, incluindo pacientes com resposta virológica. Quando o aumento nos níveis de ALT for progressivo (apesar de redução de dose) ou acompanhado por elevação de bilirrubina, a terapia deve ser descontinuada.

<u>HBV</u>: diferentemente do HCV, exacerbações da doença durante a terapia não são incomuns e são caracterizadas por aumentos transitórios e potencialmente significativos da ALT sérica. Em estudos clínicos com Pegasys® em HBV, aumentos importantes de transaminases têm sido acompanhados por alterações leves em outros parâmetros da função hepática e sem evidência de descompensação hepática. Em aproximadamente metade dos casos que cursaram com elevações de ALT que excederam 10 vezes o limite superior da normalidade, a dose de Pegasys® foi reduzida ou suspensa até que as elevações de transaminases diminuíssem, enquanto que no restante, a terapia foi mantida sem alterações. Em todos os casos, recomendou-se uma monitoração mais frequente da função hepática.

<u>Co-infecção com HCV-HIV</u>: pacientes co-infectados com cirrose avançada que recebem terapia anti-viral altamente ativa concomitantemente podem ter um risco aumentado de descompensação hepática e, possivelmente, morte quando tratados com ribavirina em combinação com alfainterferonas, incluindo Pegasys®. Durante o tratamento, os pacientes co-infectados devem ser monitorados com cautela, avaliando-se periodicamente o estado clínico e a função hepática e, se apresentarem descompensação (valor de *Child-Pugh* ≥ 7), devem imediatamente descontinuar a terapia.

Uso adequado da medicação
A administração de Pegasys® deve ser via subcutânea e limitada ao abdômen e à coxa. A exposição ao Pegasys® foi reduzida nos estudos que avaliaram a administração de Pegasys® no braço em comparação com a administração no abdômen e coxa.

Gestação e Lactação
Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Pegasys® não deve ser usado em mulheres grávidas. Ele não foi estudado quanto a seu efeito na fertilidade. Como no caso de outras alfainterferonas, prolongamento do ciclo menstrual acompanhado por redução e atraso no pico dos níveis de 17β-estradiol e progesterona foram observados durante a administração de alfapeginterferona 2a (40KD) em macacas fêmeas. A descontinuação do tratamento foi acompanhada de retorno ao ritmo menstrual normal.

Pegasys® não foi estudado quanto a seu efeito na fertilidade masculina. Entretanto, o tratamento com alfainterferona 2a não afetou a fertilidade de macacos *Rhesus* machos tratados por 5 meses com doses de até 25 x 10^6 UI/kg/dia.

Pegasys® não foi estudado quanto a seu efeito teratogênico. O tratamento com alfainterferona 2a resultou em aumento estatisticamente significativo na atividade abortiva das macacas *Rhesus*. Não foram observados efeitos teratogênicos em descendentes nascidos a termo. Entretanto, como no caso de outras alfainterferonas, mulheres com potencial reprodutivo que estiverem recebendo terapia com **Pegasys®** devem ser aconselhadas a usar contracepção efetiva durante terapia.

Uso com ribavirina
Efeitos teratogênicos e/ou embriocidas significativos têm sido demonstrados em todas as espécies animais expostas a ribavirina. A terapia com ribavirina é contra-indicada em mulheres que estejam grávidas e em parceiros masculinos de mulheres que estejam grávidas. Deve-se ter extremo cuidado para evitar gravidez em pacientes do sexo feminino ou em parceiras de pacientes do sexo masculino que estejam recebendo ribavirina. Qualquer método de controle de natalidade pode falhar. Portanto, é muito importante que mulheres com potencial reprodutivo e seus parceiros usem simultaneamente 2 formas de contracepção efetiva, durante o tratamento e por 6 meses após o tratamento ter sido concluído.
Favor consultar também as informações de bula da ribavirina quando **Pegasys®** for utilizado em combinação com ribavirina.

Lactação
Não se sabe se **Pegasys®** ou ribavirina são excretados no leite humano. Como muitas drogas são excretadas no leite humano e para se evitar qualquer potencial de reações adversas sérias em crianças lactentes decorrentes de **Pegasys®** ou ribavirina, a decisão de descontinuar a amamentação ou o tratamento deve ser feita com base na importância da terapia para a mãe.

Carcinogênese e mutagênese
Pegasys® não foi testado quanto a seu potencial carcinogênico. **Pegasys®** não foi mutagênico e nem clastogênico quando foi testado no ensaio *Ames* de mutagenicidade bacteriana e no ensaio *in vitro* de aberração cromossômica em linfócitos humanos, na presença ou na ausência de ativação metabólica. Favor consultar também as informações de bula da ribavirina.

8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal terminal, deve-se usar uma dose inicial de **Pegasys®** de 135 mcg uma vez por semana. Independentemente da dose inicial ou do grau de comprometimento renal, os pacientes devem ser monitorados, devendo ser realizadas reduções adequadas da dose de **Pegasys®** durante o curso de terapia se houver reações adversas. Favor consultar as informações de bula de ribavirina para informações relacionadas ao uso em pacientes com insuficiência renal.

Uso pediátrico: a segurança e a eficácia não foram estabelecidas em pacientes com idade inferior a 18 anos. Adicionalmente, as soluções injetáveis de **Pegasys®** contêm álcool benzílico. Foram relatados raros casos de morte em neonatos e crianças associados à exposição excessiva ao álcool benzílico. Não se conhece a quantidade de álcool benzílico em que pode ocorrer toxicidade ou efeitos adversos em neonatos ou crianças. Portanto, não se deve usar **Pegasys®** em neonatos ou crianças.

Uso geriátrico: não é necessária modificação especial na dosagem de **Pegasys®** para pacientes idosos com base nos dados de farmacocinética, farmacodinâmica, tolerabilidade e segurança dos estudos clínicos.

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não têm sido observadas interações farmacocinéticas entre **Pegasys®** e ribavirina nos estudos clínicos em pacientes com hepatite crônica C nos quais **Pegasys®** foi usado em combinação com ribavirina. Semelhantemente, a lamivudina não apresentou efeito na farmacocinética do **Pegasys®** nos estudos clínicos em pacientes com hepatite crônica B nos quais **Pegasys®** foi usado em combinação com lamivudina.

O tratamento com **Pegasys®** 180 mcg uma vez por semana por 4 semanas não teve efeito no perfil farmacocinético da tolbutamida (CYP 2C9), da mefenitoína (CYP 2C19), da debrisoquina (CYP 2D6) e da dapsona (CYP 3A4) em sujeitos saudáveis do sexo masculino. **Pegasys®** é um fraco inibidor do citocromo P450 1A2, com um aumento de 25% na AUC da teofilina observado no mesmo estudo. Efeitos comparáveis na farmacocinética da teofilina têm sido observados após tratamento com alfainterferona convencional. As alfainterferonas têm demonstrado afetar o metabolismo oxidativo de algumas drogas por reduzirem a atividade das enzimas hepáticas microssomais do citocromo P450. As concentrações séricas de teofilina devem ser monitoradas e devem ser feitos ajustes apropriados na dose de teofilina para pacientes que recebem terapia concomitante de teofilina e **Pegasys®** ou **Pegasys®** e ribavirina.

Em um estudo farmacocinético de 24 pacientes com HCV que receberam concomitantemente terapia de manutenção com metadona (dose média de 95 mg; variação de 30 a 150 mg), o tratamento com **Pegasys®** 180 mcg s.c. uma vez por semana por 4 semanas associou-se com níveis médios de metadona 10 a 15% maiores que os níveis médios basais. Desconhece-se a importância clínica desse achado. No entanto, os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de toxicidade por metadona.

Não foram observadas evidências de interação entre drogas em 47 pacientes co-infectados HCV-HIV que completaram um subestudo farmacocinético de 12 semanas para examinar o efeito da ribavirina na fosforilação intracelular de alguns nucleosídeos inibidores de transcriptase reversa (lamivudina, zidovudina ou estavudina). A exposição plasmática de ribavirina não pareceu ser afetada por administração concomitante destes nucleosídeos. A co-administração de ribavirina e

didanosina não é recomendada. A exposição à didanosina ou seus metabólitos ativos (5'-trifosfato de dideoxiadenosina) é aumentada quando a didanosina é co-administrada com ribavirina. Relatos de falência hepática fatal, bem como de neuropatia periférica, pancreatite, hiperlactatemia e acidose láctica sintomática têm sido reportados com o uso de ribavirina.

Em um estudo clínico, investigando a combinação de telbivudina 600 mg/dia com alfapeginterferona 2a 180 mcg uma vez por semana por via subcutânea, indica que a combinação está associada a um aumento do risco de neuropatia periférica. O mecanismo deste tipo de evento não é conhecido. Desta maneira, o aumento do risco não pode ser excluído para outros interferons (peguilado ou padrão). Além disso, atualmente o benefício da combinação de telbivudina com alfainterferona (peguilada ou padrão) não está estabelecida.

10. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas observadas com outras alfainterferonas, sozinhas ou em combinação com ribavirina, podem ser esperadas com Pegasys® ou terapia combinada Pegasys® e ribavirina.

Experiência a partir de experimentos clínicos

A frequência e a gravidade das reações adversas mais comumente relatadas são semelhantes em pacientes tratados com Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina e alfainterferona ou alfainterferona e ribavirina, respectivamente.

As reações adversas mais frequentemente relatadas com Pegasys® e Pegasys® e ribavirina foram predominantemente de intensidade leve a moderada e foram tratadas sem a necessidade de modificação de dose ou interrupção da terapia.

Hepatite Crônica B

Nos estudos clínicos de tratamento por 48 semanas e acompanhamento por 24 semanas, o perfil de segurança de Pegasys® em hepatite crônica B foi semelhante ao observado em hepatite crônica C, embora a frequência de eventos adversos relatados tenha sido notavelmente menor nos casos de hepatite crônica B. Oitenta e oito por cento dos pacientes tratados com Pegasys® sofreram eventos adversos comparado com 53% dos pacientes do grupo controle com lamivudina, enquanto que 6% dos pacientes tratados com Pegasys® e 4% dos tratados com lamivudina sofreram eventos adversos sérios durante os estudos. Cinco por cento dos pacientes foram retirados do tratamento com Pegasys® devido a eventos adversos ou anormalidades laboratoriais, enquanto que menos de 1% foi retirado do tratamento com lamivudina por razões de segurança. As taxas de descontinuação para pacientes com cirrose foram semelhantes às da população geral em cada grupo de tratamento. A adição de lamivudina não teve efeito no perfil de segurança do Pegasys®.

Hepatite Crônica C

Em ensaios clínicos, a incidência de descontinuação do tratamento para todos os pacientes devido a eventos adversos e anormalidades laboratoriais foi de 9% no grupo monoterapia com Pegasys® e 13% no grupo Pegasys® combinado à ribavirina 1.000/1.200 mg administrados por 48 semanas. Respectivamente, apenas 1 ou 3% dos pacientes foram descontinuados do tratamento com Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina por anormalidades laboratoriais. As taxas de descontinuação para pacientes com cirrose foram semelhantes às da população geral. Em comparação ao tratamento com Pegasys® e ribavirina 1.000/1.200 mg por 48 semanas, a redução da exposição que ocorre durante tratamento por 24 semanas com dose diária de ribavirina de 800 mg resultou em redução dos eventos

adversos sérios (11 contra 3%), descontinuação prematura por razões de segurança (13 contra 5%) e necessidade de modificação de dose de ribavirina (39 contra 19%).

Hepatite Crônica C em pacientes não-respondedores prévios
Em um estudo clínico que avaliou o impacto de 48 ou 72 semanas de tratamento para pacientes não-respondedores à alfapeginterferona 2b mais ribavirina, a frequência da descontinuação do re-tratamento com Pegasys® foi 12% e com a ribavirina foi 13%, devido a eventos adversos ou anormalidades laboratoriais, para pacientes no braço de 72 semanas. Em comparação, no braço de tratamento de 48 semanas, no que se refere à descontinuação do tratamento, 6% estavam relacionados à Pegasys® e 7% à ribavirina. Semelhantemente para pacientes com cirrose, as taxas de descontinuação do tratamento de Pegasys® e ribavirina foram mais altas nos braços de 72 semanas de tratamento (13% e 15%), comparado com os braços que foram tratados por 48 semanas (6% e 6%). Os pacientes que descontinuaram as medicações durante a terapia prévia devido à toxicidade hematológica foram excluídos neste estudo.

Em outro estudo clínico, pacientes com fibrose avançada ou cirrose (contagem *Ishak* de 3 a 6) que não tinham respondido ao tratamento prévio e que apresentavam contagem de plaquetas na linha de base próximo a 50.000/mm^3 foram tratados por 48 semanas. Devido a um predomínio alto do estado avançado de cirrose/fibrose e a baixa contagem de plaquetas da linha de base dos pacientes neste estudo, a frequência de anormalidades laboratoriais hematológicas nas primeiras 20 semanas do estudo foram: hemoglobina < 10 g/dL, 26,3%; ANC < 750/mm^3, 30%; e plaqueta < 50.000/ mm^3, 13%.

<u>Co-infecção com HCV-HIV</u>
Em pacientes co-infectados HCV-HIV, os eventos adversos clínicos relatados com Pegasys®, isolado ou em combinação com ribavirina, foram semelhantes aos observados em pacientes monoinfectados com HCV. Dados limitados de segurança (N = 31) estão disponíveis em pacientes co-infectados com contagens de células CD4$^+$ < 200/mcL. No estudo NR15961, a incidência de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos clínicos, anormalidades laboratoriais ou eventos definidores de AIDS foram de 16% no grupo monoterapia com Pegasys® e 15% no grupo Pegasys® combinado a ribavirina 800 mg, administrados por 48 semanas. Respectivamente, 4 e 3% dos pacientes foram descontinuados do tratamento com Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina devido a anormalidades laboratoriais. Na terapia combinada, ocorreu modificação da dose de Pegasys® em 39% e modificação da dose de ribavirina em 37% dos pacientes co-infectados. Eventos adversos sérios foram relatados em 21% e 17% dos que receberam monoterapia com Pegasys® ou em combinação com ribavirina, respectivamente.
O tratamento contendo Pegasys® foi associado à redução na contagem absoluta de células CD4$^+$, sem redução no seu percentual, durante o tratamento. A contagem das células CD4$^+$ retornou aos valores basais durante o período de acompanhamento do estudo. O tratamento com Pegasys® não teve impacto negativo aparente no controle da viremia do HIV durante a terapia ou acompanhamento.
A Tabela 16 mostra as reações adversas que ocorreram em ≥ 10% dos pacientes que receberam Pegasys®, Pegasys® mais ribavirina ou alfainterferona 2b mais ribavirina em diferentes indicações.

Tabela 16. Reações adversas (incidência de ≥ 10% em qualquer grupo de tratamento)

	HBV	HCV	HCV-HIV	HCV não-respondedores à alfapeginterferona -2b

Sistema Orgânico	alfapeginterferona 2a (40KD) 180 mcg* 48 semanas (WV16240 + WV16241)	alfapeginterferona 2a (40KD) 180 mcg 48 semanas (NV15801 + programa de monoterapia)	alfapeg interferona 2a (40KD) 180 mcg + 800 mg de ribavirina 24 semanas (NV15942)	alfapeg interferona 2a (40KD) 180 mcg + 1.000 ou 1.200 mg de ribavirina 48 semanas (NV15801 + NV15942)	alfainterferona 2b + 1000 ou 1.200 mg de ribavirina 48 semanas (NV15801)	alfapeg interferona 2a (40KD) 180 mcg + 800 mg de ribavirina 48 semanas (NV15961)	alfapeg interferona 2a (40KD) 180 mcg + 1.000 ou 1.200 mg de ribavirina 72 semanas (MV17150)
	N = 448	N = 827	N = 207	N = 887	N = 443	N = 288	N = 156
	%	%	%	%	%	%	%
Distúrbios metabólicos e nutricionais							
Anorexia	13	16	20	27	26	23	15
Redução de peso	4	5	2	7	10	16	9
Distúrbios psiquiátricos							
Insônia	6	20	30	32	37	19	29
Depressão	4	18	17	21	28	22	16
Irritabilidade	3	17	28	24	27	15	17
Comprometimento de concentração	2	9	8	10	13	2	5
Ansiedade	3	6	8	8	12	8	6
Distúrbios do sistema nervoso							
Cefaléia	23	52	48	47	49	35	32
Tontura (excluindo vertigem)	6	15	13	15	14	7	10
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais							
Dispnéia	1	5	11	13	14	7	11
Tosse	2	4	8	13	7	3	17
Distúrbios gastrointestinais							
Náusea	6	24	29	28	28	24	24
Diarréia	6	16	15	14	10	16	13
Dor abdominal	4	15	9	10	9	7	9
Distúrbios cutâneos e tecido subcutâneo							
Alopécia	17	23	25	24	33	10	18
Prurido	6	13	25	21	18	5	22
Dermatite	< 1	9	15	16	13	1	1
Pele seca	1	5	13	12	13	4	17
Distúrbios ósseos, músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo							
Mialgia	25	37	42	38	49	32	22
Artralgia	10	26	20	22	23	16	15
Distúrbios gerais e condições do local de administração							
Fadiga	21	49	45	49	53	40	36
Febre	52	35	37	39	54	41	20
Calafrios	6	30	30	25	34	16	12
Reação no local de injeção	7	22	28	21	16	10	12
Dor	1	11	9	10	9	6	6
Astenia	11	7	18	15	16	26	30

*Em ensaios clínicos, 450 pacientes receberam **Pegasys®** em combinação com lamivudina. A adição de lamivudina não teve efeito no perfil de segurança do **Pegasys®.**

As reações adversas relatadas em ≥ 1%, mas < 10%, na combinação de Pegasys® e ribavirina ou monoterapia com Pegasys® em pacientes com HBV, HCV e HCV-HIV foram:
Infecções: herpes simples, infecção urinária, bronquite, candidíase oral;
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático: linfadenopatia, anemia, trombocitopenia;
Distúrbios endócrinos: hipotireoidismo, hipertireoidismo;
Distúrbios neuropsiquiátricos: comprometimento de memória, distúrbio de paladar, parestesia, hipoestesia, tremores, fraqueza, distúrbios emocionais, alteração de humor, nervosismo, agressão, redução da libido, enxaqueca, sonolência, hiperestesia, pesadelos, síncope;
Distúrbios oculares: borramento da visão, xeroftalmia, inflamação ocular, dor ocular;
Distúrbios do ouvido e de labirinto: vertigem, dor de ouvido;
Distúrbios cardíacos: palpitações, edema periférico, taquicardia;
Distúrbios vasculares: ruborização;
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: dor de garganta, rinite, nasofaringite, congestão sinusal, dispnéia por esforço, epistaxe;
Distúrbios gastrointestinais: vômito, dispepsia, flatulência, boca seca, ulceração oral, sangramento gengival, estomatite, disfagia, glossite;
Distúrbios cutâneos e de tecido subcutâneo: exantema, eczema, psoríase, urticária, reação de fotossensibilidade, aumento de sudorese, sudorese noturna;
Distúrbios músculo-esqueléticos, ósseos e de tecidos conjuntivos: dor óssea, dor nas costas, dor cervical, câimbras musculares, fraqueza muscular, dor músculo-esquelética, artrite;
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamários: impotência;
Distúrbios gerais e condições do local de administração: síndrome semelhante a gripe, mal-estar, letargia, ruborizações, dor torácica, sede.

Outras reações adversas relatadas em ≥ 1 a ≤ 2% dos pacientes com HCV-HIV que receberam a combinação Pegasys® e ribavirina incluíram: hiperlactatemia e acidose láctica, gripe, pneumonia, instabilidade emocional, apatia, zumbido, dor faringolaringiana, queilite, lipodistrofia adquirida e cromatúria.

Como no caso de outras terapias com alfainterferona, casos incomuns a raros dos seguintes eventos adversos sérios têm sido relatados em pacientes que receberam a combinação de Pegasys® e ribavirina ou monoterapia com Pegasys® durante os ensaios clínicos: infecção no trato respiratório baixo, infecção cutânea, otite externa, endocardite, suicídio, superdosagem da substância, disfunção hepática, esteatose hepática, colangite, neoplasia hepática maligna, úlcera péptica, sangramento gastrointestinal, pancreatite, arritmia, fibrilação atrial, pericardite, fenômeno auto-imune (por exemplo, PTI, tireoidite, psoríase, artrite reumatóide, LES), miosite, neuropatia periférica, sarcoidose, pneumonite intersticial com resolução fatal, embolia pulmonar, úlcera de córnea, coma, hemorragia cerebral, púrpura trombocitopênica trombótica, desordem psicológica e alucinação.

Raramente, a alfainterferona (incluindo Pegasys®), usada em combinação com ribavirina, pode estar associada com pancitopenia, e muito raramente, tem sido relatada anemia aplásica.

Pós-comercialização

Durante o período pós-comercialização, muito raramente, foram relatados eritema multiforme, Síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica na terapia

combinada Pegasys® e ribavirina. Desidratação tem sido raramente relatada na terapia combinada de Pegasys® e ribavirina. Assim como ocorre com outras alfainterferonas, foi relatado grave descolamento da retina na terapia combinada de Pegasys® e ribavirina.

Desidratação tem sido raramente relatada na terapia combinada de Pegasys® e ribavirina.

<u>Valores dos testes laboratoriais</u>
Para terapia combinada em pacientes HCV, favor consultar também as informações de prescrição aprovadas da ribavirina quanto aos efeitos desta nos parâmetros laboratoriais.

Hematologia: como no caso de outras alfainterferonas, o tratamento com Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina esteve associado a reduções em parâmetros hematológicos, que geralmente melhoraram com modificação de dose e retornaram aos níveis pré-tratamento dentro de 4 a 8 semanas após interrupção da terapia. Embora a toxicidade hematológica (neutropenia, trombocitopenia e anemia) tenha ocorrido mais frequentemente em pacientes com HCV-HIV, a maioria pôde ser tratada por meio da modificação da dose e do uso de fatores de crescimento e infrequentemente necessitaram de descontinuação prematura do tratamento.

Hemoglobina e hematócrito: embora o tratamento com Pegasys® em monoterapia tenha sido associado com pequenas reduções graduais na hemoglobina e hematócrito, menos de 1% de todos os pacientes (incluindo aqueles com cirrose) necessitaram de modificação da dose devido à anemia. Aproximadamente 10% dos pacientes em terapia combinada Pegasys® e ribavirina 1.000 e 1.200 mg por 48 semanas necessitaram de modificação da dose devido à anemia. Anemia (hemoglobina < 10 g/dL) foi relatada em 7 e 14% dos pacientes co-infectados HCV-HIV tratados com Pegasys® em monoterapia ou em combinação com ribavirina, respectivamente.

Leucócitos: o tratamento com Pegasys® esteve associado com reduções nos leucócitos totais e no número absoluto de neutrófilos. Aproximadamente 4% dos pacientes com HBV ou HCV que receberam Pegasys® e 5% dos pacientes com HCV que receberam Pegasys® e ribavirina apresentaram reduções transitórias no número absoluto de neutrófilos para níveis inferiores a 500 células/mm^3 em algum momento durante a terapia. No estudo de indivíduos co-infectados HCV-HIV, 13 e 11% dos pacientes que receberam Pegasys® em monoterapia e terapia combinada, respectivamente, apresentaram reduções no número absoluto de neutrófilos abaixo de 500 células/mm^3.

Contagem de plaquetas: o tratamento com Pegasys® esteve associado a reduções nas plaquetas. Em ensaios clínicos, aproximadamente 5% dos pacientes apresentaram reduções para níveis abaixo de 50.000/mm^3, principalmente em pacientes com cirrose e naqueles que entraram no estudo com cerca de 75.000/mm^3 plaquetas na linha de base. Em ensaios clínicos para a hepatite B, 14% dos pacientes apresentaram reduções nas plaquetas abaixo de 50.000/mm^3, principalmente os pacientes que entraram no estudo com baixas contagens na linha de base. No estudo de indivíduos co-infectados HCV-HIV, 10 e 8% dos pacientes que receberam monoterapia com Pegasys® e terapia combinada, respectivamente, apresentaram reduções nas plaquetas abaixo de 50.000/mm^3.

Função tireoidiana: o tratamento com Pegasys® esteve associado a anormalidades clinicamente significativas nos parâmetros laboratoriais de avaliação da tireóide, necessitando de intervenção clínica. As frequências observadas com Pegasys® foram semelhantes às observadas com outras interferonas.

Triglicerídeos: foram encontrados níveis de triglicerídeos elevados em pacientes que receberam terapia com alfainterferona, incluindo Pegasys®.

Anticorpos anti-interferona: três por cento dos pacientes com HCV (25/835) que receberam Pegasys® com ou sem ribavirina desenvolveram baixos títulos de anticorpo neutralizante anti-interferona. Não é conhecida a importância clínica e patológica do aparecimento dos anticorpos neutralizantes séricos. Não foi observada correlação aparente entre o desenvolvimento de anticorpos e a resposta clínica ou eventos adversos.

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe ao seu médico.

11. SUPERDOSE

Têm sido relatadas superdosagens com **Pegasys®** envolvendo pelo menos duas injeções em dias consecutivos (em vez de intervalo semanal) até injeções diárias por uma semana (ou seja, 1.260 mcg/semana). Nenhum desses pacientes sofreu eventos incomuns, sérios ou limitadores do tratamento. Têm sido administradas doses semanais de até 540 e 630 mcg em ensaios clínicos de carcinoma de células renais e leucemia mielógena crônica, respectivamente. As toxicidades limitantes de dose foram fadiga, elevação de enzimas hepáticas, neutropenia e trombocitopenia compatíveis com terapia com interferona. Não têm sido relatados casos de superdosagem de ribavirina em estudos clínicos. Favor consultar a bula de ribavirina.

12. ARMAZENAGEM

O produto deve ser mantido sob refrigeração (entre 2º e 8ºC). Não congelar e nem agitar. Deve ser protegido da luz.

MS-1.0100.0565
Farm. Resp.: Guilherme N. Ferreira - CRF-RJ nº 4288

Fabricado na Suíça por F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basiléia
Embalado por: F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça

Importado e distribuído no Brasil por:
Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22710-104 - Rio de Janeiro - RJ
CNPJ: 33.009.945/0023-39

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289
www.roche.com.br

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº do lote, data de fabricação, prazo de validade: vide cartucho.

CDS 8.0B