

Pegasys[®]

(alfapeginterferona 2a)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Solução injetável
180 mcg / 0,5 mL

Agente antiviral

APRESENTAÇÕES

Solução injetável. Caixa com 1 seringa preenchida que contém dose única de 180 mcg de alfa-peginterferona 2a em 0,5 mL.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida de 0,5 mL de **Pegasys® 180 mcg** contém:

Princípio 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 tri-hidratado, ácido acético, água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

As informações disponíveis nesta bula aplicam-se exclusivamente a **Pegasys®**.

1. INDICAÇÕES

Hepatite crônica B: **Pegasys®** está indicado para o tratamento de hepatite crônica B, tanto na forma HBeAg-positivo como HBeAg-negativo, 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 (pegilada ou não-pegilada) combinada ou não à terapia com ribavirina.

Coinfecção 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, infectados pelo HIV e clinicamente estáveis.

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-positivo como em pacientes que são HBeAg-negativo e anti-HBe-positivo.

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 positivo enquanto que o estudo WV16241 recrutou pacientes HBeAg negativo e anti-HBe positivo. Nos dois estudos, a duração do tratamento foi de 48 semanas, com 24 semanas de acompanhamento sem tratamento. Os dois estudos compararam **Pegasys®** mais placebo *versus* **Pegasys®**

mais lamivudina *versus* lamivudina isolada. Nenhum paciente coinfetado com HBV ou HIV foi incluído nesses estudos clínicos.¹

As taxas de resposta no final do acompanhamento para os dois estudos estão apresentadas na Tabela 1. O HBV-DNA foi medido por meio do ensaio HBV COBAS AMPLICOR MONITOR (limite de detecção de 200 cópias/mL).

Tabela 1 - Respostas sorológicas, virológicas e bioquímicas na hepatite crônica B

	HBeAg-positivo Estudo WV16240			HBeAg-negativo e anti-HBe-positivo Estudo WV16241		
	Pegasys® 180 mcg e placebo (N = 271)	Pegasys® 180 mcg e lamivudina 100 mg (N = 271)	lamivudina 100 mg (N = 272)	Pegasys® 180 mcg e placebo (N = 177)	Pegasys® 180 mcg e lamivudina 100 mg (N = 179)	lamivudina 100 mg (N = 181)
Soroconversão do 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 do HBsAg	3% ⁴	3%	0%	3%	2%	0%

* Para pacientes HBeAg-positivo: HBV-DNA < 10⁵ cópias/mL

Para pacientes HBeAg-negativo e anti-HBe-positivo: HBV-DNA < 2 x 10⁴ cópias/mL

¹Odds Ratio (IC95%) *versus* lamivudina = 2,00 (1,34-2,97), valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) < 0,001

² Odds Ratio (IC95%) *versus* lamivudina = 1,64 (1,12-2,42), valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,012

³ Odds Ratio (IC95%) *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 (IC95%) *versus* lamivudina = 1,84 (1,17-2,89), valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,007

⁶ Odds Ratio (IC95%) *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.⁵

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 2 e 3 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 2- Resposta virológica em hepatite crônica C após tratamento durante 48 semanas

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	alfainterferona 2a 6 MUI / 3 MUI e 3 MUI	Pegasys® 180 mcg	alfainterferona 2a 3 MUI	Pegasys® 180 mcg e ribavirina 1000/1200mg	Pegasys® 180 mcg e ribavirina 1000/1200mg	alfainterferona 2b 3 MUI e ribavirina 1000/1200mg
	48 semanas	48 semanas	48 semanas	48 semanas	48 semanas	48 semanas	48 semanas
	N = 701	N = 478	N = 87	N = 88	N = 436	N = 453	N = 444
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 à diferença: 11% a 33% valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,001

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

A Tabela 3 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 esquema de tratamento com base no genótipo⁶ (ver Tabela 3).

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 no período basal.

Tabela 3 – Resposta virológica sustentada em pacientes com hepatite crônica C baseada no genótipo e carga viral após terapia combinada com Pegasys® e ribavirina.⁶

	Estudo NV15942				Estudo NV15801	
	Pegasys® 180 mcg e ribavirina 800 mg	Pegasys® 180 mcg e ribavirina 1.000 / 1.200 mg	Pegasys® 180 mcg e ribavirina 800 mg	Pegasys® 180 mcg e ribavirina 1.000 / 1.200 mg	Pegasys® 180 mcg e ribavirina 1.000 / 1.200 mg	alfainterferona 2b 3 MUI e ribavirina 1.000 / 1.200 mg
	24 semanas	24 semanas	48 semanas	48 semanas	48 semanas	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 durante 48 semanas: Odds Ratio (IC95%) = 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 1000/1200 mg durante 24 semanas Odds Ratio (IC95%) = 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, e em pacientes coinfetados HCV-HIV.

A possibilidade de considerar 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 quarta semana do tratamento (resposta virológica rápida – RVR) nos estudos NV 15942 (veja Tabela 4).

Tabela 4 – Resposta virológica sustentada baseada na resposta virológica rápida (RVR) para genótipo 1 e 4, após terapia combinada Pegasys® com ribavirina em pacientes HCV.⁷

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

Carga viral baixa = \leq 800.000 UI/mL; Carga viral alta = $>$ 800.000 UI/mL

*RVR = resposta virológica rápida (HCV RNA indetectável) na quarta semana e HCV RNA indetectável na 24^a semana do tratamento

A possibilidade de considerar redução na duração do tratamento para 16 semanas em pacientes com genótipos 2 ou 3 foi estudada com base na rápida resposta virológica sustentada observada em pacientes com resposta virológica na quarta semana do tratamento (resposta virológica rápida – RVR) no estudo NV17317 (vide Tabela 5).

No estudo NV17317, realizado com pacientes infectados pelo genótipo viral 2 ou 3, todos os pacientes receberam **Pegasys®** 180 mcg subcutâneo uma vez por semana e uma dose de ribavirina de 800 mg/dia e foram selecionados para receber um tratamento durante 16 ou 24 semanas. O tratamento durante 16 semanas resultou em resposta virológica sustentada mais baixa (65%) que o tratamento durante 24 semanas (76%). No entanto, análises mais detalhadas dos pacientes que eram HCV RNA negativo na semana 4 e com CVB no período basal demonstraram que a resposta virológica sustentada avaliada com 16 semanas de tratamento foi comparável àquela observada após 24 semanas de tratamento (89% e 94%, respectivamente) (vide Tabela 5).

Tabela 5 – Resposta virológica sustentada baseada na resposta virológica rápida na semana 4 para genótipos 2 e 3, após terapia combinada Pegasys® com ribavirina, em pacientes HCV.⁸

Estudo NV 17317		
	Pegasys® 180 mcg e ribavirina 800 mg 16 semanas	Pegasys® 180 mcg e ribavirina 800 mg 24 semanas
Genótipo 2 ou 3	65% (443/679)	76% (478/630)

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

Carga viral baixa = \leq 800.000 UI/mL no período basal; carga viral alta = $>$ 800.000 UI/mL no período basal
RVR = resposta virológica rápida (HCV RNA negativo) na quarta semana 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 alfaapeginterferona 2b mais ribavirina foram selecionados aleatoriamente em quatro grupos de tratamento diferentes: **Pegasys®** 360 mcg/semana durante 12 semanas, seguido por 180 mcg/semana por mais 60 semanas; **Pegasys®** 360 mcg/semana durante 12 semanas, seguido por 180 mcg/semana por mais 36 semanas; **Pegasys®** 180 mcg/semana durante 72 semanas; ou **Pegasys®** 180 mcg/semana por 48 semanas. Todos 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 6.⁹

Tabela 6 – Resposta virológica sustentada em não-respondedores prévios a alfaapeginterferona 2b/ribavirina: comparação do tratamento agrupado.⁹

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 (IC) de 1,40 a 3,52 e um valor p de 0,00061

A taxa da resposta virológica sustentada após 72 semanas de tratamento foi superior à do tratamento durante 48 semanas.

As diferenças na resposta virológica sustentada baseadas na duração do tratamento e nos dados demográficos do estudo MV17150 são exibidos na Tabela 7.

Tabela 7 – Resposta virológica sustentada após tratamento com terapia combinada de Pegasys® e ribavirina em não-respondedores ao tratamento prévio com alfaapeginterferona 2b / ribavirina.⁹

	Retratamento por 48 semanas % (N)	Retratamento por 72 semanas % (N)
Não-respondedores (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 800.000 UI/mL	7% (25/363)	12% (46/372)
CVB menor ou igual a 800.000 UI/mL	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 alfaapeginterferona em monoterapia ou em

terapia combinada com ribavirina foram tratados com **Pegasys®** 180 mcg/semana e ribavirina 1000/1200 mg diariamente. Pacientes que atingiram 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 acompanhados 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 à alfa-peginterferona 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 à interferona ou a peginterferona em monoterapia, a eficácia nesses casos menos difíceis para o tratamento de não-respondedores é substancialmente menor que o alcançável em pacientes sem tratamento prévio (vide Tabela 8).¹⁰

Tabela 8 – 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% (90/692)*	11% (7/61)* 8% (38/469)**
72 semanas	-	-	-	- 16% (74/473)**

*Dados de HALT-C.¹⁰

**Dados de MV17150.⁹

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 alfa-peginterferona 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.¹¹

Em 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 1000 ou 1200 mg (diária e por peso) por 48 semanas e apresentaram taxa de resposta virológica sustentada de 64%.

Coinfecção HCV-HIV

No estudo NR 15961, 860 pacientes coinfecções 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 9.

Tabela 9 – Resposta virológica sustentada em pacientes coinfecções com HCV-HIV (48 semanas)

	Pegasys® 180 mcg + placebo	Pegasys® 180 mcg + ribavirina 800 mg	Alfainterferona 2a 3 MUI + ribavirina 800 mg
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®** [alfa-peginterferona 2a (40 KD)] 180 mcg mais ribavirina 800 mg *versus* alfainterferona 2a 3 MUI mais ribavirina 800 mg: IC95% para a diferença: 22% a 35%, valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) ≤ 0,0001.

***Pegasys®** [alfa-peginterferona 2a (40 KD)] 180 mcg mais ribavirina 800 mg *versus* **Pegasys®** [alfa-peginterferona 2a (40 KD)] 180 mcg: IC95% para a diferença: 13% a 27%, valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) ≤ 0,0001.

Referências bibliográficas

1. Clinical Overview for Pegasys (PEG-INF) in Chronic Hepatitis B. Section 4.4 Efficacy Results. Research Report 1015630, June 2004. (CDS Vs 1.3).
2. DePamphilis J. Final Clinical Study Report (Protocol NV15495). A phase II/III open-label, randomized, multicenter, parallel-group study evaluating the safety and efficacy of Peginterferon alfa-2a (Ro 25-8310) vs Roferon-A in the treatment of patients with chronic hepatitis C with cirrhosis. Research Report N-181406, February 29, 2000, **3.2 Efficacy results; p 77** (CDS Vs 1.0).
3. Brunda M. Clinical Study Report (Protocol NV15496): A phase III, open-label, randomized, multicenter, parallel-group efficacy and safety study comparing PEG-IFN alfa-2a (Ro 25-8310) with interferon alfa-2a (Roferon-A) in the treatment of patients with chronic hepatitis C. Research Report 1002253, June 30, 2000, **3.2 Efficacy results; p 61** (CDS Vs 1.0).
4. Napieralski J. Final CSR (Protocol NV15497): A Phase III open-label, randomized, multicenter, parallel-group efficacy and safety study comparing PEG-IFN alfa-2a to an induction regimen of interferon alfa-2a (Roferon-A) in the treatment of patients with chronic hepatitis. Research Report N-181410, April 18, 2000, **3.2 Efficacy results; p 61** (CDS Vs 1.0).
5. Fox D. Clinical Study Report - Study NR 15961: A randomized, partially blinded, multicenter, phase III, three arm study evaluating the efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (Ro 25-8310) monotherapy versus combination therapy of peginterferon alfa-2a with ribavirin (Ro 20-9963) versus combination therapy interferon alfa-2a (Ro 22-8181) with ribavirin for 48 weeks and 24 weeks of follow-up in patients with chronic hepatitis C coinfected with human immunodeficiency virus. Research Report 1012289, April 29, 2004. (CDS Vs 1.3).
6. Dutlinger-Maddux R. A phase III, randomized, multicenter, efficacy and safety study examining the effects of duration of treatment and the daily dose of ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus infection treated with the combination of peginterferon alfa-2a & ribavirin. Research Report 1009154, 2002. (CDS Vs 1.2).
7. Duff F, Lin A. Clinical Study Report – A retrospective analysis of efficacy and safety to examine the effects of duration of treatment in chronic hepatitis C patients with genotype 1 or 4 infection treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 or 48 weeks in the registration trials NV15801 and NV15942 Research Report No. 1022346, August 31, 2006 (CDS Vs 3.0).
8. Clinical Study Report – Protocol NV17317: Randomized, multicenter, openlabel, phase IV study evaluating the efficacy and safety of 16-week versus 24-week treatment with Pegasys in combination with Copegus in interferon-naïve patients with chronic hepatitis C genotype 2 or 3 virus infection. Report No. 1018700, February 2006 (CDS Vs 5.0).
9. Sheng Yan. Clinical Study Report – Protocol MV17150. A randomized, open-label, multicenter, efficacy and safety study examining the effects of duration of treatment and of a high induction dose of PEGASYS® in combination with daily COPEGUS® in patients with chronic hepatitis C who did not respond to previous peginterferon alfa-2b/ribavirin combination therapy Report No. 1024190, November 2007. (CDS Vs 7.0).
10. Everson et al. Impact of Disease severity on outcome of anti-viral therapy for chronic Hepatitis C: Lessons learned from the HALT-C trial. Hepatology. Dec 2006. (CDS Vs 7.0).
11. Kaiser et al. Retreatment of HCV genotype 1 relapse patients to peginterferon/ribavirin with an extended treatment regimen of 72 weeks with consensus interferon /ribavirin versus peginterferon alfa/ribavirin. AASLD Nov 2-6 2007. (CDS Vs 7.0).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A conjugação do reagente PEG (bis-monometoxipolietilenoglicol) com alfainterferona 2a forma a alfaapeginterferona 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 de **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 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 em 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 de 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 por **Pegasys®** foi reduzida em indivíduos com mais de 62 anos de idade e em indivíduos com insuficiência renal significativa (depuração da creatinina de 20 a 40 mL/min). A relevância clínica desses resultados é desconhecida.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de **Pegasys®** foi estudada em voluntários saudáveis e em 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 subcutânea. 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.

A exposição a **Pegasys®** foi reduzida nos estudos que avaliaram a administração de **Pegasys®** no braço em comparação com a administração no abdome e na coxa.

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, o fármaco é distribuído para figado, 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 alfaapeginterferona 2a (40KD) inalterada. 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 saudáveis é de aproximadamente 60 horas, em comparação a 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®**.

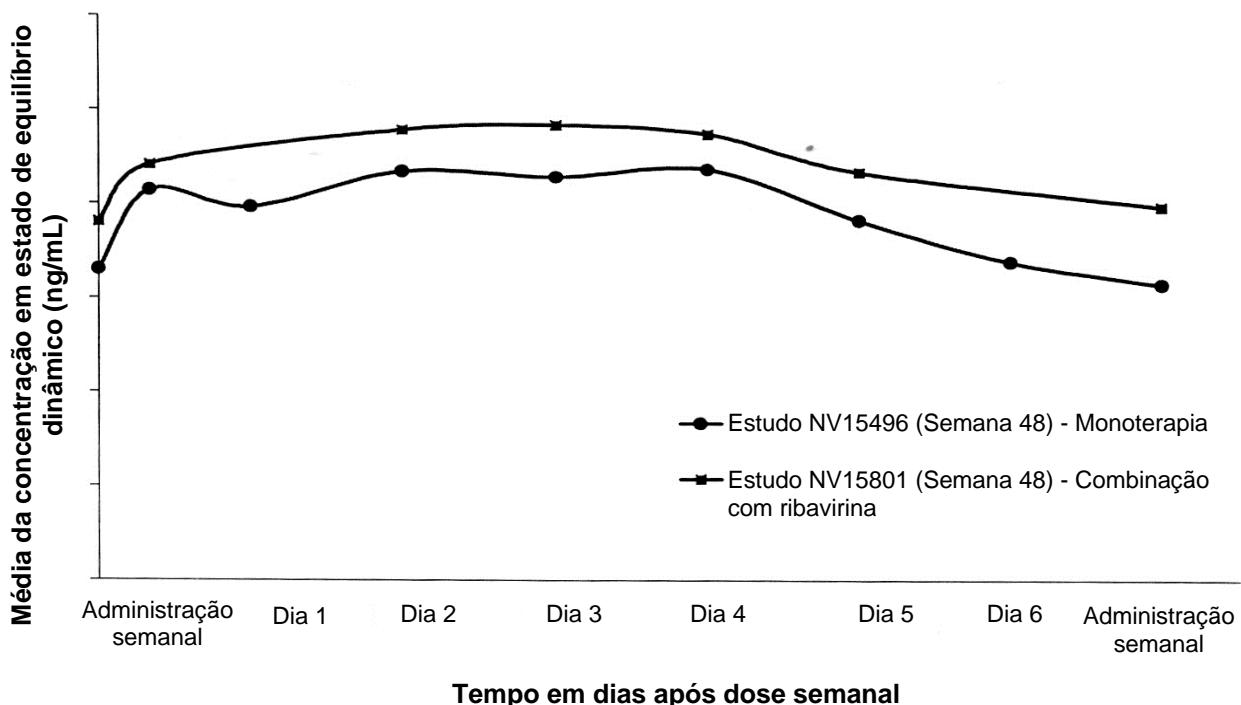
Foram observados aumentos proporcionais à dose na área sob a curva (ASC) e na concentração sérica máxima (Cmáx) em indivíduos saudáveis e em pacientes com hepatite crônica C após a dosagem de **Pegasys®** administrada uma vez por semana. Os parâmetros farmacocinéticos de **Pegasys®** para indivíduos 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 10.

Tabela 10 – Parâmetros farmacocinéticos de Pegasys® após dose única e doses múltiplas de 180 mcg

	Indivíduos saudáveis (N = 50)	Pacientes com hepatite crônica C no estudo NV15496 (N = 16)	
Parâmetro farmacocinético do Pegasys®	Dose única Média ± DP [Faixa]	Dose única Média ± DP [Faixa]	Dose na semana 48 Média ± DP [Faixa]
Cmáx (ng/mL)	14 ± 5 [6-26]	15 ± 4 [7-23]	26 ± 9 [10-40]
Tmáx (h)	92 ± 27 [48 – 168]	80 ± 28 [23 – 119]	45 ± 36 [0 – 97]
ASC _{1-168h} (ng.h/mL)	1725 ± 586 [524 – 3013]	1820 ± 586 [846 – 2609]	3334 ± 994 [1265 – 4824]
Depuração/F (mL/h)	94 ± 56 [34 – 337]	83 ± 50 [33 – 186]	60 ± 25 [37 – 142]
Concentração de vale na semana 48 (ng/mL)	Não aplicável	Não aplicável	16 ± 6 [4 – 28]
Relação pico-vale na semana 48	Não aplicável	Não aplicável	1,7 ± 0,4 [1,1 – 2,5]
Acúmulo (ASC _{Semana48} /ASC Dose Única)	Não aplicável	Não aplicável	2,3 ± 1,0 [1,1 – 4,0]

Em pacientes com hepatite crônica C, as concentrações séricas em estado de equilíbrio dinâmico aumentam de 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 alfaapeginterferona 2a (40 KD). A relação pico-vale após 48 semanas de tratamento é cerca de 1,5 a 2,0. As concentrações séricas de alfaapeginterferona 2a (40 KD) mantém-se durante 1 semana inteira (168 horas) (ver Figura 1).

Figura 1 – Médias das concentrações em estado de equilíbrio dinâmico da alfaapeginterferona 2a (40 KD) 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 de **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). Em pacientes com doença renal em estágio terminal submetidos à hemodiálise, foi observada redução de 25% a 45% na depuração, e a dose de 135 mcg determina exposição semelhante à 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 de **Pegasys®** durante o curso da terapia no caso de reações adversas. Favor consultar também as informações de bula de ribavirina.

Sexo

A farmacocinética de **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 máximas (C_{máx}) foram semelhantes naqueles com mais ou menos de 62 anos de idade. Com base na exposição ao fármaco, resposta farmacodinâmica e tolerabilidade, não é necessária a redução na dose inicial de **Pegasys®** para pacientes geriátricos.

Pacientes não-cirróticos e cirróticos

A farmacocinética de **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.

Segurança pré-clínica

Os estudos de toxicidade pré-clínica conduzidos com **Pegasys®** foram limitados, por causa da 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 (40 KD) 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 (40 KD) em macacas. O tratamento com alfainterferona 2a resultou em 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Pacientes com hipersensibilidade conhecida às alfainterferonas, a produtos derivados de *Escherichia coli*, a polietilenoglicol ou a qualquer componente do produto;
- Pacientes com hepatite autoimune;
- Pacientes com cirrose descompensada;
- Pacientes cirróticos coinfetados HCV-HIV com escore *Child-Pugh* ≥ 6 , exceto se devido somente à hiperbilirrubinemia indireta causada por medicamentos como atazanavir e indinavir.

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em pacientes com idade inferior a 18 anos. Além disso, 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 menores que 3 anos de idade.

Este medicamento é contraindicado para uso por menores de 3 anos de idade e neonatos.

Uso com ribavirina

Efeitos teratogênicos e / ou embriocidas significativos têm sido demonstrados em todas as espécies animais expostas à ribavirina. A terapia com ribavirina é contraindicada 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 duas formas de contracepção efetiva, durante o tratamento e por 6 meses após o tratamento ter sido concluído.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Para aumentar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial do produto administrado deve ser claramente registrado (ou declarado) no prontuário médico do paciente.

A substituição de **Pegasys®** por qualquer outro medicamento biológico exige o consentimento do médico prescritor.

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:

- Número de plaquetas $\geq 90.000/\text{mm}^3$;
- Número absoluto de neutrófilos (ANC) ≥ 1500 células/ mm^3 ;
- TSH e T₄ dentro dos limites da normalidade ou função tireoidiana adequadamente controlada;
- Coinfecção HCV-HIV: CD4⁺ $\geq 200/\text{mCL}$ ou $200/\text{mCL} > \text{CD4}^+ \geq 100/\text{mCL}$ e HIV-1 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 do número de leucócitos e do número absoluto de neutrófilos (NAN), geralmente a partir das 2 primeiras semanas de tratamento. Em estudos clínicos, reduções progressivas após 4 a 8 semanas de tratamento não foram frequentes. A redução de dose é recomendada quando a NAN 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 1000 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 do número de plaquetas, que retornaram aos níveis pré-tratamento (basais) durante o período de observação pós-tratamento. A redução da dose é recomendada quando o número de plaquetas diminuir para níveis abaixo de 50.000/ mm^3 , e a interrupção da terapia é recomendada quando esse número 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 1000 ou 1200 mg durante 48 semanas e em 3% dos pacientes tratados com **Pegasys®** e ribavirina 800 mg durante 24 semanas. A redução máxima na hemoglobina ocorreu nas 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 nesses pacientes devem avaliar cuidadosamente os riscos e os benefícios de um novo 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 número basal de neutrófilos < 1500 células/ mm^3 , com número basal de plaquetas $< 90.000/\text{mm}^3$ 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.

Pancitopenia (acentuado decréscimo em hemácias, neutrófilos e plaquetas) e supressão da medula óssea foram relatadas em literatura e ocorreram entre 3 a 7 semanas após a administração concomitante de ribavirina e azatioprina. Essa mielotoxicidade foi reversível dentro de 4 a 6 semanas após a retirada da terapia concomitante antiviral para HCV e da azatioprina e não houve recorrência com a reintrodução de qualquer um dos tratamentos isolados.

A segurança e eficácia do tratamento de **Pegasys®** e ribavirina não foram estabelecidas em pacientes que receberam transplante do fígado e outros órgãos. Assim como outras alfainterferonas, rejeições de transplante de fígado e rim têm sido reportadas com o uso de **Pegasys®**, sozinho ou em combinação com ribavirina.

Infecções

A febre pode estar associada com um quadro de síndrome 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®**. Nesses casos deve-se iniciar imediatamente uma terapia anti-infecciosa apropriada e considerar a descontinuação do tratamento.

Distúrbios autoimunes

Exacerbação de doença autoimune foi relatada em pacientes que receberam terapia com alfainterferona. **Pegasys®** ou **Pegasys®** e ribavirina devem ser usados com cautela em pacientes com distúrbios autoimunes. O uso de alfainterferonas tem sido associado à exacerbação ou indução de psoríase. **Pegasys®** isolado ou em combinação com ribavirina tem de 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 observadas em pacientes tratados com alfainterferonas. Os pacientes com essas afecções que não conseguem ser efetivamente controlados por meio 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 em pacientes que recebem terapia com interferonas, incluindo **Pegasys®** ou **Pegasys®** e ribavirina. Depressão, pensamento 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 usados 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 da retina, manchas algodonosas, papiledema, neuropatia óptica e obstrução de artéria ou veia da retina), 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 preexistentes (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 tem de sofrer imediatamente um exame ocular completo. **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 por causa da anemia induzida pela ribavirina, pacientes com HCV e história de doença cardíaca significativa ou instável nos 6 meses precedentes 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 preexistentes realizem eletrocardiograma antes de iniciar a 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, broncoconstricção, 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 dispneia, 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

Em pacientes que desenvolvem evidência de descompensação hepática durante o tratamento, **Pegasys®** ou **Pegasys®** e ribavirina devem ser descontinuados.

HCV: como no caso de outras alfainterferonas, têm sido observadas elevações nos níveis de ALT acima do valor basal 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.

HBV: 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.

Coinfecção com HCV-HIV: pacientes coinfetados com cirrose avançada que recebem terapia antiviral 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 coinfetados devem ser monitorados cuidadosamente com relação a sinais e sintomas de descompensação hepática (incluindo ascite, encefalopatia, sangramento varicoso, distúrbio da função sintética hepática, exemplo: valor ≥ 7 na classificação de gravidade de Child-Pugh). A classificação de gravidade de Child-Pugh pode ser afetada por diversos fatores relacionados ao tratamento (ou seja, hiperbilirrubinemia indireta, albumina reduzida) e não necessariamente atribuível à descompensação hepática. O tratamento com **Pegasys®** deve ser descontinuado imediatamente em pacientes com descompensação hepática.

Gestação

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 17 β -estradiol e progesterona foram observados durante a administração de alfa-peginterferona 2a (40 KD) 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 25×10^6 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.

Lactação

Não se sabe se **Pegasys®** ou ribavirina são excretados no leite humano. Como muitos fármacos são excretados 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.

Até o momento não há informações de que alfaapeginterferona 2a possa causar doping.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos ou operar máquinas

Pacientes que desenvolvem tontura, confusão, sonolência ou cansaço devem ser avisados para evitar dirigir ou operar máquinas.

6. 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. A lamivudina também não apresentou efeito sobre a farmacocinética de **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 durante 4 semanas não teve efeito sobre o perfil farmacocinético da tolbutamida (CYP2C9), da mefenitoína (CYP2C19), da debrisoquina (CYP2D6) e da dapsona (CYP3A4) em sujeitos saudáveis do sexo masculino. **Pegasys®** é um fraco inibidor do citocromo P450 1A2, com um aumento de 25% na ASC da teofilina observado no mesmo estudo. Efeitos comparáveis na farmacocinética da teofilina têm sido observados após tratamento com alfaínterferona convencional. As alfaínterferonas têm demonstrado afetar o metabolismo oxidativo de alguns fármacos por reduzirem a atividade das enzimas hepáticas microsómicas do citocromo P450 (CYP). 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 com 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 subcutâneo uma vez por semana durante 4 semanas associou-se com concentrações médias de metadona 10% a 15% maiores que as concentrações médias basais. A importância clínica desse achado é desconhecida. No entanto, os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de toxicidade por metadona.

Não foram observadas evidências de interação entre fármacos em 47 pacientes coinfetados 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 desses nucleosídeos. A coadministração de ribavirina e didanosina não é recomendada. A exposição à didanosina ou seus metabólitos ativos (5'-trifosfato de dideoxiadenosina) é aumentada quando didanosina é coadministrada 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.

Um estudo clínico, investigando a combinação de telbivudina 600 mg/dia com alfaapeginterferona 2a 180 microgramas uma vez por semana por via subcutânea, indica que a combinação está associada a aumento do risco de neuropatia periférica. O mecanismo desse tipo de evento não é conhecido. Dessa maneira, o aumento

do risco não pode ser excluído para outros interferons (peguiado ou padrão). Além disso, atualmente o benefício da combinação de telbivudina com alfa interferona (peguiada ou padrão) não está estabelecida.

Azatioprina: a ribavirina, por meio do efeito inibitório na inosina monofosfato desidrogenase, pode interferir no metabolismo da azatioprina ocasionando acúmulo da 6-metiltioinosina monofostato (6-MTIMP), que está associada à mielotoxicidade em pacientes tratados com azatioprina.

Em casos individuais nos quais o benefício da administração concomitante de ribavirina com azatioprina superam o risco potencial, é recomendado monitoramento hematológico frequente durante administração concomitante com azatioprina para identificação dos sinais de mielotoxicidade, e interrupção do tratamento com essas medicações, caso os sinais sejam encontrados.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM

O produto deve ser mantido sob refrigeração (entre 2 e 8 °C). Não congelar nem agitar. Manter guardado no cartucho para proteger da luz.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

As seringas preenchidas de **Pegasys®** são fornecidas em seringas de vidro prontas para uso.

Somente seringas que contém soluções que sejam translúcidas e praticamente livre de partículas visíveis podem ser usadas.

Produtos para uso injetável devem ser inspecionados visualmente para garantir a ausência de partículas e o aspecto incolor antes de sua administração sempre que a solução e o recipiente permitirem.

Descarte das seringas preenchidas:

Os itens mencionados a seguir devem ser seguidos estritamente no descarte das seringas e outros materiais cortantes de medicamentos:

- As seringas e agulhas não devem ser re-utilizadas;
- Deposite as seringas e agulhas em recipiente para objetos perfurocortantes;
- Mantenha este recipiente fora do alcance de crianças;
- Não use o lixo doméstico para descartar materiais perfurocortantes ou recipientes contendo agulhas, seringas ou dispositivos autoinjetores.
- O descarte de recipientes de perfurocortantes deve seguir as regulamentações locais vigentes ou de acordo com as instruções fornecidas pelo médico.

Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com data de validade vencida.

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Descarte os medicamentos conforme orientações disponíveis no sistema de coleta local.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Posologia

Dose omitida

Em caso de atraso na administração de 1 ou 2 dias após a data programada, a dose recomendada deverá ser injetada o mais rápido possível. A próxima injeção deverá ser administrada no dia da semana que foi previamente agendado.

No caso de atraso de 3 a 5 dias, a dose recomendada deverá ser injetada o mais rápido possível, sendo que as próximas doses deverão ser administradas em intervalos de 5 dias até que retorne ao dia da semana que foi anteriormente agendado para as aplicações.

Exemplo: a injeção habitual de **Pegasys®** é na segunda-feira. Você se lembra na sexta-feira de que se esqueceu de aplicar a injeção na segunda-feira (4 dias de atraso). A dose deverá ser administrada imediatamente na sexta-feira, e a próxima deverá ser na quarta-feira (5 dias após a dose de sexta-feira). A próxima injeção será na segunda-feira, 5 dias após a injeção da quarta-feira. Dessa maneira, você estará de volta ao dia da semana que foi previamente agendado e deverá continuar as administrações na segunda-feira.

Para atraso de 6 dias após a data programada, deve-se esperar e aplicar a dose no próximo dia que corresponde ao dia da semana que foi previamente agendado.

Não use dose dobrada para compensar uma dose perdida.

Dosagem padrão

Hepatite crônica B

A dose recomendada de **Pegasys®** para hepatite crônica B HBeAg-positivo e HBeAg-negativo é de 180 mcg uma vez por semana através da administração subcutânea no abdome 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. A ribavirina deve ser administrada por via oral, junto com a alimentação, quando for associada a **Pegasys®**. 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, independentemente da carga viral pré-tratamento, devem receber 48 semanas de terapia. Em pacientes infectados com genótipo 1 com carga viral baixa (CVB) (≤ 800.000 UI/mL) como valor basal 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 com duração de 48 semanas. Nesses 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) como valor basal que se tornaram HCV RNA negativos na semana 4 e que permaneceram HCV RNA negativo na semana 24 deve ser ainda mais cuidadosa, visto que dados limitados disponíveis sugerem que isso pode ter impacto negativo significativo sobre a resposta virológica sustentada. (veja Tabela 11).

Os pacientes infectados com HCV genótipo 2 ou 3 que tiveram HCV RNA detectável na quarta semana, independentemente da carga viral pré-tratamento devem receber 24 semanas de terapia. O tratamento por 16 semanas pode ser considerado em pacientes com genótipo 2 ou 3 com CVB no período basal que se tornaram HCV RNA negativo na semana 4 de tratamento. Um total de 16 semanas de tratamento pode estar associado a risco maior de recidiva que um tratamento de duração de 24 semanas. Nesses 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 como valor basal que se tornou HCV negativo na semana 4 deve ser ainda mais cautelosa, visto que isso pode ter impacto significativo sobre a resposta virológica sustentada.

Os dados disponíveis para pacientes infectados com genótipo 5 ou 6 são limitados. Portanto, recomenda-se o tratamento combinado com 1000/1200 mg de ribavirina por 48 semanas.

Tabela 11– Recomendações de doses para terapia combinada de pacientes HCV

Genótipo	Dose semanal de Pegasys®	Dose diária de ribavirina	Duração (semanas)
Genótipo 1CVB com RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 ou 48
Genótipo 1 CVA com RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48
Genótipo 4 com RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 ou 48
Genótipo 1 ou 4 sem RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48
Genótipo 2 ou 3 CVB com RVR**	180 mcg	800 mg	16 ou 24
Genótipo 2 ou 3 CVA com RVR**	180 mcg	800 mg	24
Genótipo 2/ 3 sem RVR**	180 mcg	800 mg	24

*RVR = resposta virológica rápida (HCV RNA indetectável na semana 4) e HCV RNA indetectável 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. Em pacientes com < 75 kg e ≥ 75 kg, 1000 mg e 1200 mg de ribavirina, respectivamente, devem ser administrados. A ribavirina deve ser administrada por via oral, junto com a alimentação, quando for associada a **Pegasys®**. 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.

Coinfecção 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 durante 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 no período basal (início do tratamento) ou níveis indetectáveis de HCV-RNA na semana 12, tem sido considerada como fator preditivo para resposta virológica sustentada (ver Tabela 12).

Tabela 12 – 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 coinfetados 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 coinfetados 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 modificação de dose para Pegasys®:

Geral: quando a modificação de dose é necessária por causa de 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 para 135 mcg quando a contagem absoluta dos neutrófilos (CAN) for inferior a 750 células/mm³. Recomenda-se interrupção da terapia quando a CAN for inferior a 500 células/mm³, podendo ser reinstituída, inicialmente com 90 mcg de **Pegasys®**, quando os valores absolutos de neutrófilos retornarem para mais de 1000 células/mm³ e sua contagem deve ser monitorada. Recomenda-se redução da dose para 90 mcg quando a contagem de plaquetas for inferior a 50.000/mm³. Recomenda-se interrupção da terapia quando a contagem de plaquetas for inferior a 25.000/mm³.

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. Em 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.

Em caso de pacientes com HBV, aumentos transitórios nos níveis de ALT (algumas vezes excedendo dez vezes o limite superior da normalidade) não são incomuns e podem refletir o clareamento imune. Deve-se considerar continuar o tratamento com monitoração mais frequente 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 ou
- 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 por causa da 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 (1000 ou 1200 mg).

Em caso de intolerância à ribavirina, a monoterapia com **Pegasys®** pode ser continuada.

Por favor, consulte 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. Por favor, consulte as informações de bula de ribavirina para informações relacionadas ao uso em pacientes com insuficiência renal.

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 com 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	1
	Grau 1–2	2
	Grau 3–4*	3
Ascite	Ausente	1
	Pequena	2
	Moderada	3
Bilirrubina sérica (mg/dL)	< 2	1
	2–3	2
	> 3	3
Unidade SI = mcmol e L	< 34	1
	34–51	2
	> 51	3
Albumina Sérica (g/dL)	> 3,5	1
	3,5–2,8	2
	< 2,8	3
INR	< 1,7	1
	1,7–2,3	2
	> 2,3	3

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

9. 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 durante 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 em comparação com 53% dos pacientes do grupo de controle com lamivudina, enquanto que 6% dos pacientes tratados com **Pegasys®** e 4% dos tratados com lamivudina sofreram eventos adversos graves durante os estudos. Cinco por cento dos pacientes foram retirados do tratamento com **Pegasys®**, por causa de 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 de **Pegasys®**.

Hepatite crônica C

Em ensaios clínicos, a incidência de descontinuação do tratamento para todos os pacientes, por causa de 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 durante 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, durante 48 semanas, a redução da exposição que ocorre no tratamento durante 24 semanas com dose diária de ribavirina de 800 mg resultou em redução dos eventos adversos graves (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

No estudo que avaliou o impacto de 48 ou 72 semanas de tratamento para pacientes não-respondedores à alfa-peginterferona 2b mais ribavirina, a frequência da descontinuação do retratamento com **Pegasys®** foi 12% e com a ribavirina foi 13%, por causa de 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 a **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 por causa da toxicidade hematológica foram excluídos desse estudo.

No estudo de pacientes com fibrose avançada ou cirrose (contagem Ishak de 3 a 6) que não tinham respondido ao tratamento prévio e que apresentavam número basal de plaquetas próximo a 50.000/mm³ foram tratados por 48 semanas. Por causa do predomínio alto do estado avançado de cirrose/fibrose e baixo número basal de plaquetas dos pacientes neste estudo, a frequência de anormalidades laboratoriais hematológicas nas primeiras 20 semanas do estudo foram: hemoglobina < 10 g/dL, 26,3%; NAN < 750/mm³, 30%; e plaqueta < 50.000/mm³, 13%.

Coinfecção com HCV-HIV

Em pacientes coinfetados HCV-HIV, os eventos adversos clínicos relatados com **Pegasys®** isolado ou em combinação com ribavirina foram semelhantes aos observados em pacientes mono-infetados com HCV. Dados limitados de segurança (N = 51) estão disponíveis em pacientes coinfetados com contagens de células

CD4⁺ <200/mcL. No estudo NR15961, a incidência de descontinuação do tratamento por causa de eventos adversos clínicos, anormalidades laboratoriais ou eventos definidores de aids foram de 16% no grupo de monoterapia com **Pegasys®** e 15% no grupo com **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 infectados. Eventos adversos graves 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 no número absoluto de células CD4⁺, sem redução no seu percentual, durante o tratamento. O número de 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 13 mostra as reações adversas muito comuns que ocorreram em ≥ 10% dos pacientes que receberam **Pegasys®**, **Pegasys®** mais ribavirina ou alfainterferona 2b mais ribavirina em diferentes indicações.

Tabela 13 – Reações adversas (incidência de ≥ 10% em qualquer grupo de tratamento)

	HBV	HCV				HCV-HIV	HCV não respondentes à alfapeginterferona-2b
Sistema orgânico	alfapeginterferona 2a (40KD) 180 mcg*	alfapeginterferona 2a (40KD) 180 mcg	alfapeginterferona 2a (40KD) 180 mcg + 800 mg de ribavirina	alfapeginterferona 2a (40KD) 180 mcg + 1.000 ou 1.200 mg de ribavirina	alfainterferona 2b + 1.000 ou 1.200 mg de ribavirina	alfapeginterferona 2a (40KD) 180 mcg + 800 mg de ribavirina	alfapeginterferona 2a (40KD) 180 mcg + 1.000 ou 1.200 mg de ribavirina
	48 semanas (WV16240 + WV16241)	48 semanas (NV15801 + programa de monoterapia)	24 semanas (NV15942)	48 semanas (NV15801 + NV15942)	48 semanas (NV15801)	48 semanas (NV15961)	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
Dificuldade de concentração	2	9	8	10	13	2	5
Ansiedade	3	6	8	8	12	8	6
Distúrbios do sistema							

nervoso							
Cefaleia	23	52	48	47	49	35	32
Tontura (exclui vertigem)	6	15	13	15	14	7	10
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais							
Dispneia	1	5	11	13	14	7	11
Tosse	2	4	8	13	7	3	17
Distúrbios gastrintestinais							
Náusea	6	24	29	28	28	24	24
Diarreia	6	16	15	14	10	16	13
Dor abdominal	4	15	9	10	9	7	9
Distúrbios cutâneos e tecido subcutâneo							
Alopecia	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, musculo-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 de **Pegasys®**.

As reações adversas comuns, 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, agressividade, 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, dispneia por esforço, epistaxe.

Distúrbios gastrointestinais: vômito, dispepsia, flatulência, boca seca, ulceração oral, sangramento gengival, estomatite, disfagia, glossite.

Distúrbios cutâneos e de tecido subcutâneo: distúrbios de pele, exantema, eczema, psoríase, urticária, reação de fotossensibilidade, aumento de sudorese, sudorese noturna.

Distúrbios musculo-esqueléticos, ósseos e de tecido conjuntivo: dor óssea, dor nas costas, cervicalgia, câimbras musculares, fraqueza muscular, dor musculo-esquelética, artrite.

Distúrbios do sistema reprodutivo e mamários: impotência.

Distúrbios gerais e condições do local de administração: síndrome semelhante a gripe, mal-estar, letargia, ondas de calor, dor torácica, sede.

Outras reações adversas relatadas em ≥ 1 a $\leq 2\%$ 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 graves 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 inferior, infecção cutânea, otite externa, endocardite, suicídio, superdosagem da substância, disfunção hepática, esteatose hepática, colangite, neoplasia hepática maligna, úlcera péptica, sangramento gastrintestinal, pancreatite, arritmia, fibrilação atrial, pericardite, fenômeno autoimune (por exemplo, PTI, tireoidite, psoríase, artrite reumatoide, 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 polimorfo, síndrome de Stevens Johnson, necrólise epidérmica tóxica, aplasia pura de células vermelhas (PRCA) e pensamento homicida 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.

Assim como com outras alfainterferonas, têm sido reportadas rejeições do transplante renal e de fígado com administração de **Pegasys®** sozinho ou em combinação com ribavirina.

Outra reação adversa notificada no cenário pós-comercialização foi a pigmentação da língua.

Resultados laboratoriais

Para terapia combinada em pacientes HCV, favor consultar também as informações de prescrição aprovadas da ribavirina quanto aos seus efeitos 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. Não foi frequente a necessidade 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 com HCV (incluindo aqueles com cirrose) necessitou de modificação da dose por causa de anemia. Aproximadamente 10% dos pacientes em terapia combinada **Pegasys®** e ribavirina 1.000 ou 1.200 mg por 48 semanas necessitaram de modificação da dose por causa de anemia. Anemia (hemoglobina em < 10 g/dL) foi relatada em 7% e 14% dos pacientes coinfetados 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/mm³ em algum momento durante a terapia. No estudo de indivíduos coinfetados 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/mm³.

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/mm³, principalmente em pacientes com cirrose e naqueles que entraram no estudo com cerca de 75.000/mm³ plaquetas no período basal. Em ensaios clínicos para a hepatite B, 14% dos pacientes apresentaram reduções nas plaquetas abaixo de 50.000/mm³, principalmente os pacientes que entraram no estudo com baixo número basal de plaquetas. No estudo de indivíduos coinfetados HCV-HIV, 10% e 8% dos pacientes que receberam monoterapia com **Pegasys®** e terapia combinada, respectivamente, apresentaram reduções nas plaquetas abaixo de 50.000/mm³.

Função tireoidiana: o tratamento com **Pegasys®** esteve associado a anormalidades clinicamente significativas nos parâmetros laboratoriais de avaliação da tireoide, 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 produto é um medicamento que possui ampliação de uso no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária – NOTIVISA disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. 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, 1260 mcg/semana). Nenhum desses pacientes sofreu eventos incomuns, graves 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.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS-1.0100.0565

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz - CRF-RJ nº 6942

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

Registrado, importado e distribuído no Brasil por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22775-109 - 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



CDS 17.0_Prof

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)*	Apresentações relacionadas ³
05/04/2013	0258694/13-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	Caixa com 1 seringa preenchida que contém dose única de 180 mcg de alfapeginterferona 2a em 0,5 mL.
20/05/2013	0399837/13-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/02/2013	0106906/13-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula	10/05/2013	RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	Caixa com 1 seringa preenchida que contém dose única de 180 mcg de alfapeginterferona 2a em 0,5 mL.
16/04/2014	Não disponível	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/04/2014	Não disponível	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/04/2014	- CONTRAINDIÇÕES - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - CUIDADOS DE ARMAZENAGEM - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS	VPS/VP	Caixa com 1 seringa preenchida que contém dose única de 180 mcg de alfapeginterferona 2a em 0,5 mL.

*VP = versão de bula do paciente / VPS = versão de bula do profissional da saúde