

PEGINTRON[®]
(alfa peginterferona 2b)

Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

Pó liofilizado

80 mcg

100 mcg

120 mcg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

PEGINTRON[®]
alfapecinterferona 2b

APRESENTAÇÕES

PEGINTRON[®]

Pó liofilizado para solução injetável de

- 80 mcg/0,5 mL em embalagem com 1 frasco-ampola + ampola de diluente.
- 100 mcg/0,5 mL em embalagem com 1 frasco-ampola + ampola de diluente.
- 120 mcg/0,5 mL em embalagem com 1 frasco-ampola + ampola de diluente.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

PEGINTRON[®] 80 mcg:

Cada frasco-ampola contém 118,4 mcg de alfapecinterferona 2b e ampola contendo 0,7 mL de diluente (concentração após reconstituição de 80 mcg/0,5 mL).

PEGINTRON[®] 100 mcg:

Cada frasco-ampola contém 148 mcg de alfapecinterferona 2b e ampola contendo 0,7 mL de diluente (concentração após reconstituição de 100 mcg/0,5 mL).

PEGINTRON[®] 120 mcg:

Cada frasco-ampola contém 177,6 mcg de alfapecinterferona 2b e ampola contendo 0,7 mL de diluente (concentração após reconstituição de 120 mcg/0,5 mL).

Composição do diluente: água para injetáveis.

Excipientes: fosfato de sódio dibásico anidro, fosfato de sódio monobásico di-hidratado, sacarose e polissorbato 80.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

PEGINTRON[®] é indicado para o tratamento da hepatite C crônica e hepatite B crônica.

Considera-se o tratamento ideal para a hepatite C crônica a administração da combinação de alfapecinterferona 2b com ribavirina. **Quando PEGINTRON[®] for usado em combinação com ribavirina, verifique também as informações contidas na bula da ribavirina utilizada.**

Essa combinação de alfapecinterferona 2b e ribavirina é indicada para pacientes sem tratamento prévio, recidivantes e não-respondedores com hepatite C crônica que tenham transaminases normais ou elevadas sem descompensação hepática, incluindo aqueles com evidência histológica de cirrose (Child-Pugh classe A) e que sejam positivos para HCV-RNA. Essa combinação também é indicada para o tratamento de pacientes com hepatite C crônica que estejam co-infectados com HIV, clinicamente estáveis.

Os pacientes devem ter 18 anos de idade, ou mais, e apresentar hepatopatia compensada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

ESTUDOS CLÍNICOS

PEGINTRON[®]

Hepatite C Crônica

Pacientes sem tratamento prévio

Os resultados de um estudo clínico Fase III, multicêntrico e randomizado de grande porte demonstraram a eficácia e a segurança de PEGINTRON[®] para o tratamento de hepatite C crônica. O objetivo desse estudo, incluindo 1.219 pacientes, foi avaliar a segurança e a eficácia em 48 semanas de tratamento com 3 doses de PEGINTRON[®] (0,5; 1,0; 1,5 mcg/kg administradas uma vez por semana por via subcutânea) vs alfapecinterferona 2b (3 milhões de UIs – MUI - administradas por via subcutânea três vezes por semana). Os pacientes elegíveis para esses estudos apresentavam hepatite C crônica confirmada por ensaio de reação em cadeia de polimerase (PCR) positiva para HCV-RNA (> 100 cópias/mL), biópsia hepática compatível com o diagnóstico histológico de hepatite crônica sem nenhuma outra causa detectável, bem como por ALT sérica anormal.

As medidas primárias de eficácia no estudo clínico foram: ausência de HCV-RNA (< 100 cópias/mL) (resposta virológica sustentada) e normalização da ALT (resposta bioquímica) 6 meses depois de completar 1 ano de tratamento. Usando-se a avaliação virológica, todas as doses de PEGINTRON® no estudo clínico foram estatisticamente superiores à alfainterferona 2b (**Tabela 1**).

Tabela 1 Proporção de Pacientes com Ausência Sustentada de HCV					
Nº (%) de Pacientes					
	A	B	C	D	Valores de p**
Resposta*	PEGINTRON® 0,5 mcg/kg	PEGINTRON® 1,0 mcg/kg	PEGINTRON® 1,5 mcg/kg	alfainterferona 2b 3 MUI	A vs. D B vs. D C vs. D
Resposta Virológica Sustentada (6 Meses após o final do tratamento)	57 (18%)	73 (25%)	71 (23%)	37 (12%)	0,042 < 0,001 < 0,001

* O HCV-RNA sérico é medido por reação em cadeia de polimerase quantitativa com um limite inferior de detecção de 100 cópias/mL (National Genetics Institute, Culver City, CA)

** Teste do qui-quadrado.

A qualidade de vida foi menos afetada com a dose de 0,5 mcg/kg de PEGINTRON® do que com 1,0 mcg/kg, uma vez por semana, ou 3 milhões de UIs de alfainterferona 2b, três vezes por semana.

PEGINTRON® com ribavirina

Um estudo clínico randomizado (C/I98-580) foi realizado com a combinação de PEGINTRON® e ribavirina. Nesse estudo, dois regimes de tratamento foram comparados com a combinação de alfainterferona 2b + ribavirina. Os pacientes elegíveis apresentavam hepatite C crônica confirmada por ensaio de reação em cadeia de polimerase (PCR) positiva para HCV-RNA (> 100 cópias/mL), biópsia hepática compatível com o diagnóstico histológico de hepatite crônica sem nenhuma outra causa detectável, bem como por ALT sérica anormal.

Nesse estudo, 1.530 pacientes sem tratamento prévio foram submetidos por um ano a um dos seguintes regimes:

- PEGINTRON® (1,5 mcg/kg/semana) + ribavirina (800 mg/dia), (n = 511).
- PEGINTRON® (1,5 mcg/kg/semana no período de um mês, seguido por 0,5 mcg/kg/semana por mais 11 meses) + ribavirina (1.000/1.200 mg/dia), (n = 514).
- alfainterferona 2b (3 MUI 3 vezes por semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/dia), (n = 505).

PEGINTRON® com ribavirina foi significativamente mais eficaz do que a combinação de alfainterferona 2b e ribavirina, particularmente em pacientes genótipo 1 (**Tabela 2**). A resposta virológica sustentada foi analisada como sendo a taxa de resposta após 6 meses do final do tratamento.

O genótipo do vírus da hepatite C (HCV) e a carga viral basal são fatores conhecidos que afetam as taxas de resposta. Entretanto, as taxas de resposta desse estudo mostraram ser dependentes também da dose de ribavirina administrada na combinação. As taxas de resposta naqueles pacientes que receberam > 10,6 mg/kg de ribavirina (dose de 800 mg em um paciente típico de 75 kg), independentemente da carga viral ou do genótipo, foram significativamente maiores do que naqueles pacientes que receberam ≤ 10,6 mg/kg de ribavirina (**Tabela 2**). Nos pacientes que receberam > 13,2 mg/kg de ribavirina, as taxas foram ainda maiores.

O benefício do PEGINTRON® em combinação com ribavirina foi evidente nos pacientes com cirrose em desenvolvimento, estabelecida ou fibrose (55%) e para aqueles com fibrose mínima (61%). Em pacientes com cirrose em desenvolvimento, estabelecida ou fibrose, a taxa de resposta virológica sustentada foi maior com PEGINTRON® em combinação com ribavirina do que com alfainterferona 2b também combinada à ribavirina (55% vs 43%).

As taxas de resposta nesse estudo foram maiores nos pacientes aderentes ao tratamento. Independentemente do genótipo, os pacientes que receberam a combinação de tratamento recomendada, durante um período ≥80% do tempo total de tratamento com alfapeginterferona 2b e ribavirina, tiveram uma maior resposta sustentada 6 meses após o final do tratamento de 1 ano de duração comparada àqueles que receberam < 80% do seu tratamento (72% vs. 46%).

Em um estudo clínico não-comparativo, 235 pacientes com genótipo 1 e baixa carga viral (≤ 2.000.000 cópias/mL) receberam 1,5 mcg/kg de PEGINTRON® por via subcutânea, uma vez por

semana, combinado com a ribavirina ajustada ao peso. A taxa de resposta sustentada global após 24 semanas de tratamento foi de 50%. Quarenta e um por cento dos pacientes (97/235) tiveram níveis plasmáticos de HCV-RNA não-detectáveis na Semana 4 e 24 do tratamento. Nesse subgrupo, a taxa de resposta virológica sustentada foi de 92% (89/97). A alta taxa de resposta sustentada nesse subgrupo de pacientes foi identificada numa análise interina (n = 49) e confirmada prospectivamente (n = 48). Dados históricos limitados indicam que o tratamento por 48 semanas pode estar associado com uma alta taxa de resposta sustentada (11/11) e com menor risco de recidiva (0/11 comparado a 7/96 após 24 semanas de tratamento).

Tabela 2 Taxas de resposta sustentada com tratamento combinado por dose de ribavirina (mg/kg)				
Genótipo do HCV	Dose de ribavirina (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/ R
Todos os Genótipos	Global	54%	47%	47%
	≤ 10,6	50%	41%	27%
	> 10,6	61%	48%	47%
Genótipo 1	Global	42%	34%	33%
	≤ 10,6	38%	25%	20%
	> 10,6	48%	34%	34%
Genótipo 1 ≤ 2 milhões de cópias/mL	Global	73%	51%	45%
	≤ 10,6	74%	25%	33%
	> 10,6	71%	52%	45%
Genótipo 1 > 2 milhões de cópias/mL	Global	30%	27%	29%
	≤ 10,6	27%	25%	17%
	> 10,6	37%	27%	29%
Genótipo 2/3	Global	82%	80%	79%
	≤ 10,6	79%	73%	50%
	> 10,6	88%	80%	80%

P 1,5/R PEGINTRON® combinado com ribavirina (alfapeginterferona 2b 1,5 mcg/kg + ribavirina 800 mg)
P 0,5/R PEGINTRON® combinado com ribavirina (alfapeginterferona 2b 1,5 a 0,5 mcg/kg + ribavirina 1.000/1.200 mg)
I/R alfainterferona 2b 3 MUI + ribavirina 1.000/1.200 mg

Um estudo randomizado de grande porte comparou a segurança e a eficácia do tratamento por 48 semanas com dois regimes de PEGINTRON®/ribavirina [PEGINTRON® 1,5 mcg/kg e 1 mcg/kg por via subcutânea uma vez por semana, ambos em combinação com ribavirina 800 a 1.400 mg por via oral uma vez por dia (dividido em duas doses)] e alfapeginterferona 2a 180 mcg por via subcutânea uma vez por semana com ribavirina 1.000 a 1.200 mg por via oral uma vez por dia (dividido em duas doses) em 3.070 adultos sem tratamento prévio com hepatite C crônica genótipo 1. A resposta ao tratamento foi definida como HCV-RNA indetectável após 24 semanas pós-tratamento (ver **Tabela 3**).

Tabela 3 Resposta Viral no Término do Tratamento, Resposta Viral Sustentada e Taxa de Recidiva*

Grupo de Tratamento	% (número) de Pacientes		
	PEGINTRON® 1,5 mcg/kg/ribavirina	PEGINTRON® 1 mcg/kg/ribavirina	alfapeginterferona 2a 180 mcg/ribavirina
Resposta no Término do Tratamento	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Recidiva	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
Resposta Viral Sustentada	40 (406/1.019)	38 (386/1016)	41 (423/1.035)

* Ensaio PCR de HCV-RNA, com um menor limite de quantificação de 27 UI/mL

Nos três grupos, as taxas da resposta viral sustentada foram similares. Na maioria dos pacientes com fatores prognósticos escassos, o tratamento com a terapia combinada de PEGINTRON® (1,5 mcg/kg)/ribavirina resultou em uma maior taxa de resposta viral sustentada em comparação com a dose de PEGINTRON® 1 mcg/kg. Para a dose de PEGINTRON® 1,5 mcg/kg mais ribavirina, as taxas de resposta viral sustentada foram menores em pacientes com cirrose, com níveis de ALT normais, com nível basal de carga viral > 600.000 UI/mL e > 40 anos. Os caucasianos tiveram uma maior taxa de

resposta viral sustentada em comparação com negros. Entre os pacientes com HCV-RNA indetectável ao término do tratamento, a taxa de recidiva foi de 24%. Neste estudo, a falta de resposta viral precoce na Semana 12 do tratamento (HCV-RNA indetectável ou redução $\geq 2 \log_{10}$ do nível basal) foi o critério de descontinuação. Em pacientes com HCV-RNA indetectável na semana 12 do tratamento que receberam PEGINTRON® (1,5 mcg/kg)/ribavirina, a taxa de resposta viral foi 81% (328/407).

Pacientes co-infectados por HCV e HIV

Dois estudos clínicos foram realizados em pacientes co-infectados por HCV e HIV. A resposta ao tratamento para os dois estudos está na **Tabela 4**. O Estudo 1 (RIBAVIC; P01017), multicêntrico e randomizado, envolveu 412 pacientes adultos com hepatite C crônica não tratados previamente e co-infectados por HIV. Os pacientes foram randomizados para receber alfapecinterferona 2b (1,5 mcg/kg/semana) mais ribavirina (800 mg/dia) ou alfainterferona 2b (3 MUIs; 3x/semana) mais ribavirina (800 mg/dia) por 48 semanas, com um período de acompanhamento de 6 meses. O Estudo 2 (P02080) randomizado, com um único centro, envolveu 95 pacientes adultos não tratados previamente, com hepatite C crônica co-infectados por HIV. Os pacientes foram randomizados para receber PEGINTRON® (100 ou 150 mcg/semana baseado no peso corpóreo) mais ribavirina (800 - 1200 mg/dia baseado no peso corpóreo) ou alfainterferona 2b (3 MUIs; 3x/semana) mais ribavirina (800 - 1200 mg/dia baseado no peso corpóreo). A duração da terapia foi de 48 semanas com um período de acompanhamento de 6 meses, exceto para os pacientes infectados com genótipos 2 ou 3 e carga viral < 800.000 UI/mL (Amplicor), que foram tratados por 24 semanas com um período de acompanhamento de 6 meses.

Tabela 4 Resposta virológica sustentada baseada no genótipo após terapia com alfapecinterferona 2b combinada com ribavirina em pacientes co-infectados por HCV e HIV.

	Estudo 1 ¹			Estudo 2 ²		
	alfapecinterferona 2b (1,5 mcg/kg/semana) + ribavirina (800 mg)	alfainterferona 2b (3 MUIs; 3x/semana) + ribavirina (800 mg)	Valor de p ^a	alfapecinterferona 2b (100 ou 150 ^c mcg/semana) + ribavirina (800 - 1200 mg)	alfainterferona 2b (3 MUIs; 3x/semana) + ribavirina (800 mg) ^d	Valor de p ^b
Todos	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genótipos 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genótipos 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

^a: valor de p baseado no teste de qui-quadrado de Cochran-Mantel Haenszel.

^b: valor de p baseado no teste de qui-quadrado.

^c: pacientes < 75 kg receberam alfapecinterferona 2b 100 mcg/semana e pacientes ≥ 75 kg receberam alfapecinterferona 2b 150 mcg/semana.

^d: a dose de ribavirina foi 800 mg para pacientes < 60 kg, 1.000 mg para pacientes 60 - 75 kg e 1.200 mg para pacientes > 75 kg.

¹ Carrato F, Bani-Sadir F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23):2839-2848.

² Laguno M, Murillas J, Blanco J et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Resposta histológica

Biópsias do fígado foram obtidas antes e depois do tratamento no Estudo 1 e estavam disponíveis para 210 dos 421 pacientes (51%). O escore de Metavir e o grau de Ishak diminuíram entre os pacientes tratados com alfapecinterferona 2b em combinação com ribavirina. Esse declínio foi significativo entre os respondedores (-0,3 para Metavir e -1,2 para Ishak) e estável (-0,1 para Metavir e -0,2 para Ishak) entre os não-respondedores. Em termos de atividade, cerca de 1/3 dos respondedores sustentados mostrou melhora e nenhum mostrou agravamento. Houve pouca mudança na fibrose, com aproximadamente a mesma proporção mostrando melhora, assim como agravamento e a maioria não mostrou alteração. A esteatose melhorou significativamente em pacientes infectados com HCV genótipo 3.

Retratamento com PEGINTRON® e ribavirina em estudo clínico envolvendo pacientes com falha no tratamento anterior

Em um estudo clínico não-comparativo, 2.293 pacientes com fibrose de moderada a grave que apresentaram falha no tratamento anterior com a associação de alfainterferona e ribavirina foram retratados com PEGINTRON®, 1,5 mcg/kg por via subcutânea, uma vez por semana em combinação com a ribavirina ajustada ao peso. Todos os pacientes foram tratados por 48 semanas e acompanhados por mais 24 semanas no pós-tratamento.

A maioria era do sexo masculino (71%), caucasiana (84%) e tinha um peso médio de aproximadamente 81 kg. Todos os pacientes tinham fibrose hepática de moderada a avançada ou eram cirróticos. A maioria dos não respondedores anteriores envolvidos eram infectados com HCV genótipo 1 (80%) e tinha alta carga viral (> 600.000 UI/mL; 63%). Aproximadamente um quarto dos indivíduos (28%) teve recidiva para a terapia prévia baseada em interferona. As características demográficas foram similares em pacientes que receberam terapia de combinação anterior com alfainterferona, alfapeginterferona 2b e alfapeginterferona 2a.

A (RVS) resposta virológica sustentada ao tratamento foi definida como HCV-RNA indetectável nas 24 semanas pós-tratamento (**Tabela 5**).

Aproximadamente 36% dos pacientes tinham níveis indetectáveis de HCV-RNA no plasma na Semana 12 da terapia. Nesse subgrupo, houve uma taxa de 56% (463/823) de resposta virológica sustentada. A previsibilidade da resposta nesse subgrupo foi associada ao grau de fibrose e ao genótipo. Pacientes com baixa pontuação de fibrose ou que eram genótipos 2 ou 3 tinham uma maior probabilidade de alcançar a resposta sustentada.

Tabela 5

Características basais	RVS (%)	
	População de eficácia geral (n = 2293)	HCV-RNA negativo na Semana 12 (n = 823)
Genótipo do HCV		
1	14,6 (270/1846)	48,3 (245/507)
2	58,7 (44/75)	75,9 (44/58)
3	54,5 (159/292)	68,2 (152/223)
4	28,4 (19/67)	62,1 (18/29)
Escore METAVIR		
F2	29,2 (191/653)	64,2 (174/271)
F3	21,9 (147/672)	58,7 (142/242)
F4	16,5 (159/966)	47,6 (147/309)
Carga viral basal		
> 600.000 UI/mL	16,6 (239/1441)	50,9 (220/432)
≤ 600.000 UI/mL	30,2 (256/848)	62,0 (241/389)
Terapia anterior		
alfainterferona + ribavirina	24,5 (348/1423)	59,4 (326/549)
alfapeginterferona + ribavirina	17,3 (149/863)	50,4 (137/272)
Resposta ao tratamento prévio		
Não respondedores	13,6 (188/1385)	54,4 (173/318)
Recidivantes	37,7 (243/645)	55,9 (226/404)
Resultado geral	21,7 (IC 99% 19,5-23,9)	56,4 (IC 95% 53,0 – 59,8)

Os pacientes que não apresentaram negativação ou queda $\geq 2 \log_{10}$ do HCV na Semana 12 foram retirados do esquema de tratamento (alfapeginterferona 2b 1,5 mcg/kg/sem + ribavirina 800 – 1.400 mg/dia) e randomizados para os protocolos de terapia de manutenção. Independentemente do genótipo, os pacientes previamente tratados que não alcançaram níveis indetectáveis de HCV-RNA na semana 12 têm grande chance de não alcançar RVS, nesse caso a descontinuação da terapia deve ser considerada.

Dados de eficácia a longo prazo

Um estudo de acompanhamento a longo-prazo envolveu 567 pacientes pós-tratamento em avaliação anterior com alfapeginterferona 2b (com ou sem ribavirina). O objetivo era avaliar a durabilidade da resposta viral sustentada (RVS) e seu impacto da negatividade viral contínua nos resultados clínicos. Trezentos e vinte e sete (327) pacientes completaram pelo menos 5 anos de acompanhamento a longo prazo e somente 4 dos 366 dos respondedores sustentados tiveram recidiva durante o estudo.

A estimativa Kaplan-Meier para a resposta sustentada contínua durante 5 anos para todos os pacientes é 99% (IC 95%: 97-100%). A RVS pós-tratamento da HCV crônica com alfapecinterferona 2b (com ou sem ribavirina) resulta em uma depuração a longo prazo do vírus, provendo a interrupção da infecção hepática e a “cura” clínica da HCV crônica. Entretanto, isto não impossibilita a ocorrência de eventos hepáticos em pacientes com cirrose (incluindo hepatocarcinoma).

Hepatite B Crônica

Três estudos chave sobre hepatite B crônica foram realizados com PEGINTRON® e demonstraram sua eficácia e segurança em combinação ou não com a lamivudina.

Um estudo randomizado duplo-cego multicêntrico internacional concluiu que o tratamento com PEGINTRON® é eficaz na hepatite B crônica HBeAg-positivo, enquanto a associação com lamivudina não aumentou sua eficácia (**Tabela 6**). Trezentos e sete pacientes foram randomizados para serem tratados durante 52 semanas com PEGINTRON® em monoterapia (100 mcg/semana por 32 semanas, seguidos por 50 mcg/semana até o final do tratamento), ou PEGINTRON® em associação com lamivudina (100 mcg/dia) por 52 semanas. As análises foram baseadas na população com intenção de tratamento modificado de 266 pacientes, 21% dos quais receberam terapia anterior com interferona e 12% com lamivudina. A medida da eficácia primária foi a resposta sustentada indicada pela perda de HBeAg no final das 26 semanas de acompanhamento. (Janssen, et al., Lancet v. 365, jan 2005)

Tabela 6: Resposta no final do acompanhamento

	Terapia combinada n = 130	Monoterapia n = 136	p
Resposta virológica sérica			
Perda de HBeAg	46 (35%)	49 (36%)	0,91
Conversão sérica de HBeAg	38 (29%)	39 (29%)	0,92
HBV-DNA < 200.000 cópias/mL	41 (32%)	37 (27%)	0,44
HBV-DNA < 400 cópias/mL	12 (9%)	9 (7%)	0,43
Perda de HBsAg	9 (7%)	9 (7%)	0,92
Conversão sérica de HBsAg	9 (7%)	7 (5%)	0,54
Resposta bioquímica sérica			
ALT normalizado	46 (35%)	44 (32%)	0,60

Um estudo realizado em Hong Kong (H Chan et al, publicado na Annals of Int Med, vol. 142, Feb 2005) envolveu 100 pacientes com hepatite B crônica HBeAg-positivo sem tratamento anterior que foram randomizados em uma proporção de 1:1 para um regime escalonado da associação de PEGINTRON® (1,5 mcg/kg/semana com dose máxima de 100 mcg/semana) administrado por 32 semanas com lamivudina (100 mg/dia) por 52 semanas, ou para lamivudina (100 mg/dia) isolada por 52 semanas. O objetivo primário foi a resposta virológica sustentada (conversão sérica de HBeAg e nível de HBV-DNA < 500.000 cópias/mL) na Semana 24 do acompanhamento. A resposta virológica sustentada foi de 36% para a associação e de 14% para a monoterapia com lamivudina, indicando uma clara superioridade quando se associa PEGINTRON®.

Outros 230 pacientes com hepatite B crônica HBeAg-positivo em um estudo realizado em 6 centros na China (HBV-P02775) foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber PEGINTRON® 1,0 mcg/kg/semana ou alfainterferona 2b 3 MUIs 3 vezes por semana por 24 semanas. Oitenta e sete por cento dos pacientes envolvidos não haviam sido tratados anteriormente. Setenta e quatro por cento (170/230) dos pacientes nesse estudo eram genótipo C, de mais difícil tratamento. A perda de HBeAg no final da Semana 24 foi encontrada em 24% (28/115) daqueles tratados com PEGINTRON® vs 14% (16/115) com interferona convencional. No subgrupo de genótipo C, a perda de HBeAg foi de 18% e de 8% para PEGINTRON® e interferona convencional, respectivamente.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS AÇÕES

Estudos *in vitro* e *in vivo* sugerem que a atividade biológica da alfapecinterferona 2b é consequência de seu componente alfainterferona 2b.

As interferonas exercem suas atividades celulares ligando-se a receptores específicos na membrana da superfície celular. Estudos com outras interferonas demonstraram especificidade por espécie. No entanto, certas espécies de macacos, p. ex., Rhesus, são suscetíveis à estimulação farmacodinâmica quando são expostas a interferonas humanas do tipo 1.

Depois de ligada a seus receptores na membrana celular, a interferona inicia uma sequência complexa de eventos intracelulares que incluem a indução de determinadas enzimas. Considera-se que esse processo, pelo menos em parte, seja responsável por diversas respostas celulares à interferona, inclusive inibição da replicação viral em células infectadas por vírus, inibição da proliferação celular e atividades imunomoduladoras, como aumento da atividade fagocítica de macrófagos e aumento da citotoxicidade específica dos linfócitos nas células-alvo. Qualquer uma dessas atividades ou todas elas podem contribuir para os efeitos terapêuticos da interferona.

A alfainterferona 2b recombinante também inibe a replicação viral *in vitro* e *in vivo*. Embora o seu modo de ação antiviral exato seja desconhecido, parece que a alfainterferona 2b recombinante altera o metabolismo celular do hospedeiro. Essa atividade inibe a replicação viral ou, se a replicação ocorrer, os vírions descendentes serão incapazes de deixar a célula.

TOXICOLOGIA PRÉ-CLÍNICA

alfapeginterferona 2b

Os eventos adversos não observados nos estudos clínicos não ocorreram nos estudos de toxicidade em macacos. Efeitos significativos em macacos incluíram leucopenia. Esses estudos foram limitados a 4 semanas por causa do aparecimento de anticorpos anti-interferona na maioria dos macacos.

Não foram realizados estudos de reprodução com alfapeginterferona 2b. Uma vez que a alfainterferona 2b se mostrou abortiva em primatas, a alfapeginterferona 2b provavelmente também provoca esse efeito. Os efeitos sobre a fertilidade não foram determinados. A alfapeginterferona 2b não mostrou nenhum potencial genotóxico.

A não-toxicidade do monometoxi-polietilenoglicol (mPEG), que é parte da molécula da alfapeginterferona 2b, foi demonstrada em estudos pré-clínicos agudos e subcrônicos em roedores e macacos, estudos de desenvolvimento embriofetal padronizados e em estudos de mutagenicidade *in vitro*.

Peginterferona com ribavirina (segurança pré-clínica)

A alfapeginterferona 2b, quando usada em combinação com ribavirina, não causou nenhum efeito não observado previamente com outra substância ativa ou mesmo isoladamente. A maioria dos eventos relacionados ao tratamento foi anemia leve a moderada reversível e a gravidade desses efeitos foi maior do que quando o tratamento foi realizado com a substância ativa isoladamente.

FARMACOLOGIA CLÍNICA

A alfapeginterferona 2b é um conjugado covalente de alfainterferona 2b recombinante com monometoxi-polietilenoglicol. O peso molecular médio da molécula é de aproximadamente 31.300 dáltons.

Os estudos *in vitro* e *in vivo* sugerem que a atividade biológica da alfapeginterferona 2b é derivada da molécula de alfainterferona 2b.

A alfainterferona 2b recombinante é obtida a partir de um clone de *E. coli* que abriga um plasmídeo híbrido construído por engenharia genética que contém o gene de alfainterferona 2b de leucócitos humanos.

Farmacodinâmica

A farmacodinâmica da alfapeginterferona 2b foi avaliada em estudo com dose única crescente em indivíduos saudáveis, examinando-se as alterações da temperatura oral, das concentrações de proteínas efetoras como neopterina sérica e do número de leucócitos e neutrófilos. Os indivíduos tratados com alfapeginterferona 2b apresentaram discretas elevações de temperatura corporal e níveis de neopterina e redução do número de leucócitos e neutrófilos relacionada à dose.

Farmacocinética

A alfapeginterferona 2b é um polietilenoglicol modificado ("peguilado") derivado da alfainterferona 2b, composto predominantemente por formas monopeguiladas. A meia-vida plasmática da alfapeginterferona 2b é prolongada em comparação com a da alfainterferona 2b. Os níveis de $C_{\text{máx}}$ e AUC da alfapeginterferona 2b aumentam conforme a dose. Após administração subcutânea, as concentrações séricas máximas ocorrem entre 15 - 44 horas após a administração e são mantidas por 48 - 72 horas. O volume médio de distribuição aparente é de 0,99 L/kg. Com administração múltipla, existe um acúmulo de interferonas imunorreativas.

A meia-vida média de eliminação da alfapeginterferona 2b é de aproximadamente 40 horas, com depuração aparente de 22,0 mL/h.kg. Os mecanismos envolvidos na depuração das interferonas no homem ainda não foram completamente elucidados. No entanto, a eliminação renal pode ser responsável pela menor parte (aproximadamente 30%) da depuração aparente da alfapeginterferona 2b.

Fatores neutralizantes de interferona

Ensaio com fatores neutralizantes de interferona foram realizados em amostras de soro de pacientes que receberam alfapeginterferona 2b no estudo clínico. Fatores neutralizantes de interferona são anticorpos que neutralizam a atividade antiviral da interferona. A incidência clínica desses fatores em pacientes que receberam alfapeginterferona 2b na dose de 0,5 mcg/kg foi de 1,1% e na dose de 1,5 mcg/kg foi de 2 a 3%.

Populações Especiais

Função renal

A depuração renal parece ser responsável por 30% da depuração total de alfapeginterferona 2b. Em estudo com dose única (1,0 mcg/kg) em pacientes com função renal comprometida, a $C_{\text{máx}}$, a AUC e a meia-vida aumentaram conforme o grau de comprometimento renal (ver “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Após doses múltiplas de PEGINTRON[®] (1 mcg/kg/semana administrado por via subcutânea por 4 semanas), a depuração sofre redução média de 17% em pacientes com insuficiência renal moderada (depuração de creatinina 30 - 49 mL/min) e de 44% em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina 10 - 29 mL/min), em comparação com aqueles com função renal normal. A depuração foi similar em pacientes com insuficiência renal grave que estavam, ou não, recebendo hemodiálise. A dose de PEGINTRON[®] em monoterapia deve ser reduzida em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave (ver “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR: Modificação de dose”).

Função hepática

A farmacocinética de alfapeginterferona 2b não foi avaliada em pacientes com disfunção hepática grave. Portanto, PEGINTRON[®] não deve ser administrado nesses pacientes.

Pacientes idosos com 65 anos de idade ou mais

Não existe relação aparente entre a idade e a farmacocinética de PEGINTRON[®]. Entretanto, assim como em pacientes mais jovens, deve-se determinar a função renal antes da administração de PEGINTRON[®].

Pacientes com menos de 18 anos

Não foram realizadas avaliações farmacocinéticas específicas nesses pacientes. PEGINTRON[®] é indicado para o tratamento da hepatite C crônica em pacientes com 18 anos de idade ou mais.

Estudo de interação com metadona

A farmacocinética da administração concomitante de metadona e PEGINTRON[®] foi avaliada em 18 pacientes com hepatite C crônica, que ainda não haviam sido tratados com alfapeginterferona 2b e estavam recebendo PEGINTRON[®] 1,5 mcg/kg/semana por via subcutânea. Todos os pacientes receberam terapia de manutenção com metadona (≥ 40 mg/dia), antes de iniciar a terapia com PEGINTRON[®]. A área sob a curva (AUC) média de metadona foi aproximadamente 16% maior após 4 semanas de tratamento com PEGINTRON[®] comparada com os dados basais.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por:

- Pessoas com hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer interferona ou a qualquer um dos excipientes;
- Mulheres grávidas. O tratamento de PEGINTRON[®] em combinação com ribavirina não deve ser iniciado antes de um exame comprovando a não existência de gravidez;
- Pacientes com hepatite autoimune ou histórico de doença autoimune;
- Pacientes com hepatopatia descompensada;
- Pacientes com depuração de creatinina < 50 mL/min, quando utilizado em combinação com a ribavirina.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

Este medicamento é contraindicado para uso por homens cujas parceiras estão grávidas.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Alterações psiquiátricas e do Sistema Nervoso Central (SNC)

Pacientes com histórico ou condições psiquiátricas graves: Se a terapia combinada de PEGINTRON[®] com ribavirina for necessária em pacientes adultos com histórico ou com condições psiquiátricas graves, o tratamento deve ser iniciado somente após confirmação do diagnóstico individual apropriado e gerenciamento terapêutico da condição psiquiátrica.

O tratamento com interferonas pode estar associado a sintomas de distúrbios psiquiátricos em pacientes infectados com HCV e com ocorrência concomitante de distúrbios psiquiátricos e uso de substâncias. Se a terapia com interferonas for necessária em pacientes com histórico ou com condições psiquiátricas graves ou distúrbios com uso de substâncias, para alcançar sucesso na aderência ao tratamento com interferonas, o adequado gerenciamento terapêutico dos sintomas psiquiátricos e do uso de substância requer estratégia de triagem individualizada e monitoramento freqüente dos sintomas psiquiátricos. É recomendada a intervenção precoce para o ressurgimento ou desenvolvimento de sintomas neuropsiquiátricos e uso de substâncias.

Se forem observados efeitos neuropsiquiátricos graves, especialmente depressão, a terapia combinada de PEGINTRON[®] deve ser descontinuada. Efeitos graves sobre o SNC, principalmente depressão e pensamentos homicidas, foram observados em pacientes tratados com PEGINTRON[®] e, pensamentos suicidas ou homicidas, suicídio e tentativa de suicídio foram observados em pacientes durante a terapia combinada de PEGINTRON[®]. Outros efeitos sobre o SNC, manifestados por comportamento agressivo, às vezes dirigido a outros, psicose incluindo alucinações, confusão e outras alterações do nível de consciência também foram observados. Esses efeitos adversos ocorreram em pacientes adultos tratados com doses recomendadas, bem como naqueles em uso de altas doses de alfainterferona. Perda de consciência mais significativa e coma, incluindo casos de encefalopatia, foram observadas em alguns pacientes, geralmente mais velhos, tratados com doses mais altas de alfainterferona 2b. Embora esses efeitos sejam geralmente reversíveis, duraram até 3 semanas em alguns pacientes.

Foram raros os relatos de epilepsia com altas doses de alfainterferonas.

Se os pacientes desenvolverem alterações psiquiátricas ou do SNC, inclusive depressão, é recomendável que sejam acompanhados cuidadosamente durante o tratamento e no período de acompanhamento por 6 meses. A gravidade potencial desses efeitos indesejáveis deve ser levada em conta na prescrição. Se os sintomas psiquiátricos persistirem ou piorarem, ou forem identificadas ideias suicidas ou homicidas ou comportamento agressivo, recomenda-se descontinuar a terapia combinada de PEGINTRON[®] com ribavirina e encaminhar o paciente para tratamento psiquiátrico apropriado.

Sistema cardiovascular

Assim como com a alfainterferona, pacientes com histórico de insuficiência cardíaca congestiva, infarto agudo do miocárdio e/ou arritmias cardíacas anteriores ou atuais recebendo PEGINTRON[®] exigem acompanhamento cuidadoso. Recomenda-se que pacientes com anormalidades cardíacas preexistentes sejam submetidos a eletrocardiogramas antes e durante o tratamento. Arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) geralmente respondem à terapia convencional, mas podem exigir a descontinuação de PEGINTRON[®].

Hipersensibilidade aguda

Raramente foram observadas reações de hipersensibilidade aguda (p. ex., urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia) à alfainterferona 2b durante sua administração. Se uma dessas reações ocorrer durante o tratamento com PEGINTRON[®], deve-se descontinuar o tratamento e introduzir imediatamente a terapia clinicamente indicada. Erupções cutâneas transitórias não necessitam de interrupção do tratamento.

Função hepática

PEGINTRON[®] aumenta o risco de descompensação hepática e morte em pacientes com cirrose. Assim como nos tratamentos com qualquer interferona, deve-se descontinuar o tratamento com PEGINTRON[®] em pacientes que desenvolverem prolongamento dos marcadores de coagulação que possam indicar descompensação hepática. Deve-se monitorar a função hepática por meio dos níveis de bilirrubina sérica, ALT (alanina aminotransferase), AST (aspartato aminotransferase), fosfatase alcalina e LDH (lactato desidrogenase) nas semanas 2, 8 e 12 semanas após o início de PEGINTRON[®], e então a cada 6 meses, enquanto o paciente receber PEGINTRON[®]. Descontinuar permanentemente PEGINTRON[®] na evidência de dano hepático grave (grau 3) ou de descompensação hepática (pontuação Child-Pugh > 6 [classes B e C]).

Fígado/rins – rejeição de transplante

Não foram estudadas a segurança e a eficácia de PEGINTRON® ou da combinação de PEGINTRON® com ribavirina no tratamento de hepatite C em pacientes com fígado ou outro órgão transplantado. Dados preliminares indicam que a terapia com alfainterferona pode estar associada a aumento da taxa de rejeição no transplante de rins. Rejeição de fígado transplantado também foi relatada, mas não foi estabelecida uma relação casual com terapia de alfainterferona.

Febre

Embora a febre possa estar associada com a síndrome semelhante à gripe, descrita comumente durante tratamento com interferona, outras causas de febre persistente precisam ser excluídas.

Hidratação

Deve-se manter uma hidratação adequada em pacientes tratados com PEGINTRON® porque, em alguns pacientes tratados com alfainterferona, observou-se hipotensão relacionada à redução hídrica, portanto pode haver necessidade de reposição hídrica.

Alterações pulmonares

Raramente se observaram infiltrados pulmonares, pneumonite, pneumonia e até mesmo óbito, em pacientes tratados com a alfainterferona. Devem ser feitas radiografias torácicas em qualquer paciente que desenvolva febre, tosse, dispneia ou outros sintomas respiratórios. Se forem observadas infiltrações pulmonares, ou se houver evidência de comprometimento da função pulmonar, o paciente deverá ser monitorado cuidadosamente e, se necessário, o tratamento com PEGINTRON® deverá ser interrompido. A interrupção imediata da terapia e o tratamento com corticosteroides estão associados à melhora dos efeitos adversos pulmonares.

Doenças autoimunes

O desenvolvimento de auto-anticorpos foi relatado durante o tratamento com a alfainterferona. As manifestações clínicas da doença autoimune podem ocorrer mais frequentemente em pacientes com predisposição ao desenvolvimento de distúrbios autoimunes, durante a terapia com interferona.

Alterações oculares

Distúrbios oftalmológicos, inclusive hemorragias de retina, exsudatos algodonosos e obstrução de artéria ou veia da retina, foram descritos em raras circunstâncias depois do tratamento com alfainterferona (ver “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Todos os pacientes devem realizar exames oftalmológicos. Qualquer paciente que se queixe de sintomas oculares, como perda da acuidade visual ou do campo visual, deve ser submetido a exame oftalmológico imediato e completo. Como esses eventos oculares podem ocorrer em conjunto com outras doenças, são recomendados exames oftalmológicos periódicos durante o tratamento com PEGINTRON® em pacientes com distúrbios que possam ser associados à retinopatia, como diabetes melito ou hipertensão. Deve-se considerar a descontinuação do tratamento com PEGINTRON® em pacientes que desenvolverem novos distúrbios oftalmológicos ou agravamento desses.

Alterações tireoidianas

Raramente os pacientes tratados de hepatite C crônica com alfainterferona desenvolveram anormalidades tireoidianas, quer seja hipo ou hipertireoidismo. Se durante o curso da terapia o paciente desenvolver sintomas de uma possível disfunção da tireoide, deve-se determinar os níveis de TSH. Na presença da disfunção tireoidiana, o tratamento com PEGINTRON® poderá ser mantido, se for possível manter os níveis de TSH dentro dos limites normais pelo uso de medicação.

Distúrbios dentários e periodontais

Distúrbios dentais e periodontais têm sido relatados por pacientes recebendo tratamento combinado de peginterferona com a ribavirina. Relatou-se, também, que a boca seca teve um efeito prejudicial nos dentes e membrana mucosa oral durante o tratamento de longa duração dessa combinação. Os pacientes devem escovar cuidadosamente os dentes duas vezes por dia e fazer exames odontológicos regularmente. Alguns pacientes também relataram vômito e foram orientados a enxaguar cuidadosamente a boca após a sua ocorrência.

Distúrbios metabólicos

Como foram observados hipertrigliceridemia e agravamento desta, às vezes graves, recomenda-se monitorizar os níveis lipídicos.

Co-infecção por HCV e HIV

Em pacientes co-infectados por HCV e HIV com contagem de CD4 menor que 200 células/mL, os dados disponíveis de segurança e eficácia (n = 25) são limitados. Portanto, deve-se ter cautela no tratamento de pacientes com baixa contagem de CD4.

Consulte a bula do medicamento antiretroviral a ser administrado concomitantemente para conhecimento e manejo da toxicidade específica de cada produto e o potencial de sobreposição de toxicidade com PEGINTRON® e ribavirina.

Outras

Em virtude de relatos de exacerbação da doença psoriásica preexistente e sarcoidose, o uso de PEGINTRON® em pacientes com psoríase ou sarcoidose é recomendado apenas se o benefício justificar o risco.

Exames laboratoriais

Exames hematológicos padrão, bioquímica sanguínea e provas de função tireoidiana são recomendados para todos os pacientes antes do tratamento com PEGINTRON®. Os valores basais aceitáveis que podem ser considerados como orientação são:

- Plaquetas	$\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Número absoluto de neutrófilos	$\geq 1.500/\text{mm}^3$
- Nível de Hormônio Tireoestimulante (TSH)	dentro dos limites normais

Os exames laboratoriais devem ser feitos na 2ª e na 4ª semanas da terapia e periodicamente durante o tratamento da maneira clinicamente apropriada.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

Pacientes que desenvolvam fadiga, sonolência ou confusão durante o tratamento com PEGINTRON® devem ser orientados a evitar dirigir ou operar máquinas.

Uso durante a gravidez e a lactação

Categoria C.

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

Monoterapia

A alfa interferona 2b se mostrou abortiva em primatas. É provável que PEGINTRON® também provoque esses efeitos. Como não existem dados sobre o uso de PEGINTRON® em gestantes, seu uso não é recomendado durante a gravidez.

PEGINTRON® é recomendado para uso em mulheres em idade fértil somente se estiverem realizando contracepção eficaz durante o período de tratamento.

Não se sabe se os componentes desse produto são excretados no leite humano. Portanto, deve-se optar entre interromper o tratamento ou o aleitamento materno considerando a importância do medicamento para a mãe.

Terapia combinada

A terapia combinada de PEGINTRON® com ribavirina não deve ser utilizada durante a gravidez.

Teratogenia significativa e/ou potencial embriocida foram demonstrados para a ribavirina em todas as espécies animais em que se conduziram estudos adequados, ocorrendo em doses correspondentes a apenas 1/20 da dose humana recomendada. Foram observadas malformações no crânio, palato, olhos, maxila, membros, esqueleto e trato gastrointestinal. A incidência e a gravidade dos efeitos teratogênicos aumentam de acordo com o aumento da dose de ribavirina. A sobrevivência dos fetos e da prole foi reduzida.

Pacientes do sexo feminino: A ribavirina não deve ser utilizada por mulheres grávidas (ver “4. CONTRAINDICAÇÕES”). Deve-se tomar extremo cuidado para evitar gravidez. A terapia com ribavirina não deve ser iniciada até que se tenha obtido um teste negativo de gravidez. Deve ser utilizado método contraceptivo efetivo pela mulher e seu parceiro durante e após 6 meses da conclusão do tratamento; como rotina, é necessária a realização mensal de testes de gravidez. Se ocorrer gravidez durante o tratamento ou nos 6 meses posteriores à conclusão deste, a paciente deve ser avisada sobre o risco significativo de teratogênese devido à ribavirina.

Pacientes do sexo masculino e suas parceiras: Deve-se tomar extremo cuidado para evitar gravidez de parceiras de pacientes do sexo masculino em tratamento com ribavirina. Há um acúmulo intracelular de ribavirina que é lentamente depurada no organismo. Em estudos animais, a ribavirina produz alterações no esperma em doses abaixo da clínica. Não se sabe se a ribavirina contida no esperma pode exercer um efeito teratogênico sobre a fertilização do óvulo. Pacientes do sexo masculino devem ser aconselhados a utilizar um método contraceptivo efetivo durante o tratamento e 6 meses após a conclusão do mesmo. O tratamento com PEGINTRON[®] em combinação com ribavirina é recomendado para mulheres férteis apenas se estiverem utilizando métodos contraceptivos efetivos durante o período de tratamento.

Lactação: Não se sabe se a alfapeginterferona 2b em combinação com ribavirina é excretada no leite humano. Devido ao potencial de causar efeitos adversos nos bebês, o aleitamento materno deverá ser descontinuado antes do início do tratamento.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Uso em insuficiência renal

Pacientes com insuficiência renal crônica ou com depuração de creatinina < 50 mL/min não deverão ser tratados com PEGINTRON[®] (ver “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “Farmacocinética”).

É aconselhável que a função renal seja avaliada em todos os pacientes antes do início do tratamento com PEGINTRON[®]. Recomenda-se que aqueles com comprometimento significativo da função renal sejam acompanhados cuidadosamente e que a dose semanal de PEGINTRON[®] seja reduzida, se clinicamente indicado. Se o nível de creatinina sérica aumentar para > 2 mg/dL, a terapia com PEGINTRON[®] deverá ser descontinuada (ver “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Uso em insuficiência hepática

A segurança e a eficácia da terapia com PEGINTRON[®] não foram avaliadas em pacientes com disfunção hepática grave e, portanto, PEGINTRON[®] não deve ser usado por esses pacientes.

Uso em pacientes idosos (com 65 anos de idade ou mais)

Não existe relação aparente entre a idade e a farmacocinética de PEGINTRON[®]. Entretanto, assim como em pacientes mais jovens, deve-se determinar a função renal antes da administração de PEGINTRON[®].

Uso em pacientes abaixo dos 18 anos de idade

PEGINTRON[®] não é recomendado para uso em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade, uma vez que a segurança e a eficácia não foram avaliadas nesses grupos (ver “1. INDICAÇÕES”).

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram observadas interações farmacocinéticas entre PEGINTRON[®] e ribavirina em um estudo farmacocinético de doses múltiplas.

Efeito da alfapeginterferona 2b sobre medicamentos administrados concomitantemente

A interação potencial de PEGINTRON[®] sobre os substratos de enzimas metabólicas foi avaliada em 4 estudos de farmacologia clínica. Em um estudo, uma dose única subcutânea (1 mcg/kg) de PEGINTRON[®] não afetou as atividades de CYP1A2 (cafeína), CYP2C9 (tolbutamida), CYP2D6 (dextrometorfano), CYP3A4 (midazolam) e N-acetiltransferase (dapsona), conforme foi avaliado em indivíduos saudáveis (N = 12). Nos outros 3 estudos, os efeitos de regimes de doses múltiplas de PEGINTRON[®] foram avaliados em indivíduos com hepatite C (receberam dose de 1,5 mcg/semana) ou indivíduos saudáveis (receberam dose de 1 mcg/semana ou 3 mcg/semana) (**Tabela 7**). Não se observou interação farmacocinética clinicamente significativa entre PEGINTRON[®] e tolbutamida, midazolam ou dapsona; portanto, nenhum ajuste de dose é necessário quando PEGINTRON[®] é administrado com medicamentos metabolizados por CYP2C9, CYP3A4 e N-acetiltransferase. A administração concomitante de PEGINTRON[®] com cafeína ou desipramina aumentou modestamente a exposição da cafeína e da desipramina. Quando pacientes recebem PEGINTRON[®] com medicamentos metabolizados por CYP1A2 ou CYP2D6, é improvável que o grau da redução na atividade do citocromo P-450 apresente um impacto clínico, exceto se tal coadministração for com medicamentos que possuem uma margem terapêutica estreita.

Tabela 7. Efeito de PEGINTRON[®] sobre medicamentos administrados concomitantemente

Medicamento coadministrado	Dose de PEGINTRON®	População do estudo	Razão média geométrica (com/sem PEGINTRON®)	
			AUC (IC 90%)	C _{máx} (IC 90%)
Cafeína (substrato do CYP1A2)	1,5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Indivíduos com hepatite C crônica (N = 22)	1,39 (1,04, 1,84)	1,02 (0,89, 1,16)
	1 mcg/kg/semana (4 semanas)	Indivíduos saudáveis (N = 24)	1,18 (1,07, 1,31)	1,12 (1,05, 1,19)
	3 mcg/kg/semana (2 semanas)	Indivíduos saudáveis (N = 13)	1,36 (1,25-1,49)	1,16 (1,10-1,24)
Tolbutamida (substrato do CYP2C9)	1,5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Indivíduos com hepatite C crônica (N = 22)	1,1# (0,87, 1,39)	NA
	1 mcg/kg/semana (4 semanas)	Indivíduos saudáveis (N = 24)	0,90# (0,81, 1,00)	NA
	3 mcg/kg/semana (2 semanas)	Indivíduos saudáveis (N = 13)	0,95 (0,89-1,01)	0,99 (0,92-1,07)
Bromidrato de dextrometorfano (substrato de CYP2D6 e CYP3A)	1,5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Indivíduos com hepatite C crônica (N = 22)	0,96# (0,52,1,78)	NA
	1 mcg/kg/semana (4 semanas)	Indivíduos saudáveis (N = 24)	2,03# (1,55, 2,67)	NA
Desipramina (substrato do CYP2D6)	3 mcg/kg/semana (2 semanas)	Indivíduos saudáveis (N = 13)	1,30 (1,18-1,43)	1,08 (1,00-1,16)
Midazolam (substrato do CYP3A4)	1,5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Indivíduos com hepatite C crônica (N = 24)	1,07 (0,86, 1,33)	1,12 (0,88, 1,43)
	1 mcg/kg/semana (4 semanas)	Indivíduos saudáveis (N = 24)	1,07 (0,99, 1,16)	1,33 (1,15, 1,53)
	3 mcg/kg/semana (2 semanas)	Indivíduos saudáveis (N = 13)	1,18 (1,06-1,32)	1,24 (1,07-1,43)
Dapsona (substrato da N- acetiltransferase)	1,5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Indivíduos com hepatite C crônica (N = 24)	1,05 (0,97, 1,14)	1,03 (0,94, 1,12)

Calculado a partir dos dados de urina coletados durante um intervalo de 24 horas.

Tabela 8. Precauções para coadministração (PEGINTRON® deve ser administrado com cautela quando coadministrado com os seguintes medicamentos):

Medicamentos	Sinais, sintomas e tratamento	Mecanismo e fatores de risco
Teofilina	A coadministração de teofilina com PEGINTRON® pode aumentar as concentrações sanguíneas da teofilina. Recomenda-se cautela na coadministração de teofilina com PEGINTRON®. A bula da teofilina deve ser consultada quando ela for coadministrada com PEGINTRON®.	O metabolismo da teofilina é suprimido pela ação inibitória de PEGINTRON® sobre a CYP1A2.
Tioridazina	A coadministração de tioridazina com PEGINTRON® pode aumentar as concentrações sanguíneas da tioridazina. Recomenda-se cautela na coadministração de tioridazina com PEGINTRON®. A bula da tioridazina deve ser consultada quando ela for coadministrada com PEGINTRON®.	O metabolismo da tioridazina é suprimido pela ação inibitória do PEGINTRON® sobre a CYP2D6.

Teofilina, antipirina, varfarina	Elevação das concentrações sanguíneas destes medicamentos foi relatada na administração em combinação com outras preparações de interferona e, portanto, deve-se ter cautela.	O metabolismo de outros medicamentos pelo fígado pode ser suprimido.
Zidovudina	Quando administrada em combinação com outras preparações de interferona, o efeito supressor na função da medula óssea pode aumentar e pode ocorrer agravamento da redução das células sanguíneas, como redução das contagens de leucócitos.	O mecanismo de ação é desconhecido, mas considera-se que ambos os medicamentos apresentem efeitos depressores da medula óssea.
Terapia imunossupressora	Quando administrada em combinação com outras preparações de interferona, o efeito da terapia imunossupressora pode ser enfraquecido em pacientes transplantados (rins, medula óssea etc.).	Considera-se que podem ser induzidas reações de rejeição ao transplante.

Co-infecção por HCV e HIV

Análogos nucleosídeos: a ribavirina demonstrou *in vitro* inibir a fosforilação da zidovudina e estavudina. O significado clínico dessas descobertas não é conhecido. No entanto, levantaram a possibilidade de que o uso concomitante da ribavirina com zidovudina ou estavudina possa levar ao aumento do HIV no plasma. Portanto, recomenda-se que os níveis plasmáticos HIV-RNA sejam cuidadosamente monitorados em pacientes tratados concomitantemente com ribavirina e um desses dois agentes. Se os níveis de HIV-RNA aumentarem, o uso da ribavirina associado com inibidores de transcriptase reversa deve ser revisto (ver a bula da ribavirina).

O uso de nucleosídeos, isolado ou em associação com outros nucleosídeos, resulta em acidose láctica. Farmacologicamente, a ribavirina aumenta os metabólitos fosforilados dos nucleosídeos de purina *in vitro*. Essa atividade potencializa o risco de acidose láctica induzida por nucleosídeos análogos da purina *in vitro* (por exemplo didanosina ou abacavir). A co-administração de ribavirina e didanosina não é recomendada. Foram relatados casos de toxicidade mitocondrial, em especial acidose láctica e pancreatite, sendo algumas fatais (ver a bula da ribavirina).

Pacientes co-infectados com o HIV e que estejam recebendo HAART (terapia antiretroviral altamente ativa) podem correr um risco maior de desenvolver acidose láctica. Deve-se ter cautela quando se adicionar HAART a um tratamento com PEGINTRON® e ribavirina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (entre 2 e 8°C). Não congelar.

O prazo de validade do medicamento é 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. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparado, este medicamento pode ser utilizado em 24 horas quando armazenado entre 2 e 8°C.

Aspecto físico

PEGINTRON® poderá se apresentar como um pó branco ou como um sólido compactado, que pode estar inteiro ou fragmentado. Após a reconstituição, a solução é límpida, incolor e livre de partículas visíveis, podendo apresentar um pequeno anel de minúsculas bolhas ao redor da superfície.

Características organolépticas

PEGINTRON® não apresenta características organolépticas específicas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Preparação e Administração

PEGINTRON[®] é apresentado da seguinte forma:

Apresentação	concentração em 0,5 mL*	quantidade de alfapeginterferona 2b/frasco-ampola*
PEGINTRON [®] 80 mcg	80 mcg	118,4 mcg
PEGINTRON [®] 100 mcg	100 mcg	148 mcg
PEGINTRON [®] 120 mcg	120 mcg	177,6 mcg

*Cada frasco-ampola deve ser reconstituído com 0,7 mL de diluente (água estéril para injeção), sendo que o volume total reconstituído será de 0,74 mL. O volume não utilizado deve ser desprezado.

Antes da reconstituição, PEGINTRON[®] poderá se apresentar como um pó branco ou um sólido compactado, que pode estar inteiro ou fragmentado.

PEGINTRON[®] é usado em administração subcutânea, após reconstituição do pó conforme as instruções.

Para reconstituir PEGINTRON[®]: Usando seringa de 1 mL esterilizada, injete **LENTAMENTE** 0,7 mL de diluente, fazendo com que o jato escorra pela parede de vidro do frasco. É aconselhável não direcionar o jato diretamente no pó branco (compactado ou não) ou injetar o diluente rapidamente, uma vez que isso produzirá uma quantidade maior de bolhas. Remova a seringa e a agulha do frasco com a solução reconstituída. A solução poderá se apresentar opaca ou borbulhante durante alguns minutos. Gire o frasco suavemente com movimentos de rotação para completar a dissolução do pó. **Não agite**, apenas vire suavemente o frasco de cabeça para baixo. O conteúdo deverá estar completamente dissolvido. Uma vez que a solução estiver assentada e todas as bolhas tiverem subido para a superfície da solução, deve-se obter uma solução límpida com um pequeno anel de minúsculas bolhas ao redor da superfície. Em seguida, a dose apropriada poderá ser retirada com uma seringa para injeção subcutânea e, em seguida, ser injetada.

Uma pequena quantidade de volume é perdida durante a preparação de PEGINTRON[®] no momento em que a dose é medida e injetada.

Cada unidade contém um excesso de diluente e de pó liofilizado de PEGINTRON[®] para garantir a administração da dose indicada. **A concentração indicada no rótulo estará contida em 0,5 mL da solução reconstituída.** A solução reconstituída para cada uma das apresentações citadas terá uma concentração de 80 mcg/0,5 mL (total de 118,4 mcg de alfapeginterferona 2b por frasco-ampola para ser reconstituído em 0,7 mL de diluente), 100 mcg/0,5 mL (total de 148 mcg de alfapeginterferona 2b por frasco-ampola para ser reconstituído em 0,7 mL de diluente) ou 120 mcg/0,5 mL (total de 177,6 mcg de alfapeginterferona 2b por frasco-ampola para ser reconstituído em 0,7 mL de diluente).

Como todo produto parenteral, verifique visualmente a solução reconstituída antes da administração. Não administre, se houver alteração da cor. Despreze toda solução não utilizada. PEGINTRON[®] não pode ser misturado com outros medicamentos injetáveis.

Estabilidade da solução reconstituída

As estabilidades química e física da solução reconstituída foram demonstradas durante 24 horas em temperatura entre 2 e 8°C. Do ponto de vista microbiológico, o produto reconstituído deve ser usado imediatamente, caso contrário, o tempo de armazenamento e as condições prévias ao uso serão de responsabilidade do usuário. Normalmente o tempo de armazenamento não pode ser superior a 24 horas em temperaturas entre 2 e 8°C.

Medindo a dose de PEGINTRON[®] após a reconstituição

Vire o frasco e a seringa de cabeça para baixo com uma das mãos. Assegure-se de que a ponta da agulha esteja na solução reconstituída de PEGINTRON[®]. A outra mão estará livre para mover o êmbolo, puxe-o lentamente para extrair a dose na seringa prescrita pelo médico.

Segure a seringa com a agulha no frasco apontada para cima, remova a seringa da agulha comprida deixando-a no frasco e sem tocar a ponta da seringa. Pegue uma agulha curta e coloque-a firmemente na ponta da seringa. Remova cuidadosamente a seringa com a agulha do frasco de PEGINTRON[®]. Verifique se há bolhas de ar na seringa. Se houver bolhas, puxe o êmbolo levemente para trás; dê batidinhas leves na seringa, com a agulha apontando para cima, até que as bolhas desapareçam. Empurre o êmbolo lentamente de volta para a dose correta. Ponha de volta o protetor da agulha e coloque a seringa com a agulha em uma superfície plana.

Certifique-se de que a solução esteja à temperatura ambiente até 25°C. Se estiver fria, aqueça a seringa entre as palmas das mãos. Inspeção visualmente a solução reconstituída antes da administração; não utilize se houver mudança de coloração ou material particulado presente. A solução está pronta para ser utilizada.

Injetando a solução

Selecione o local da injeção. Os melhores locais são tecidos com uma camada de gordura entre a pele e o músculo: coxa, superfície externa do braço (você pode precisar da ajuda de uma outra pessoa para utilizar este local), abdômen (exceto no umbigo e na cintura). Se o paciente for excepcionalmente magro, use apenas a coxa ou a superfície externa do braço para a injeção.

Varie o local da injeção

Limpe e faça assepsia da pele no local em que a injeção será aplicada. Espere secar. Remova o protetor da agulha. Com uma mão, aperte uma dobra de pele livre. Com a outra mão, segure a seringa como se fosse uma caneta. Insira a agulha na pele puxada em um ângulo de aproximadamente 45°. Após a inserção da agulha, remova a mão usada para puxar a pele e a use para segurar o êmbolo da seringa. Puxe o êmbolo para trás bem lentamente. Se entrar sangue na seringa, é porque a agulha perfurou um vaso sanguíneo. Não injete nesse local; retire a agulha e repita o procedimento. Injete a solução empurrando todo o êmbolo suavemente.

Puxe a agulha verticalmente para fora da pele. Pressione o local da injeção com uma pequena bandagem ou gaze esterilizada durante alguns segundos, se necessário. Não massageie o local da aplicação. Se continuar sangrando, cubra com uma bandagem adesiva.

Incompatibilidades

PEGINTRON[®] deve ser reconstituído somente com o diluente fornecido com o produto e não deve ser misturado com outros medicamentos (ver “Preparação e Administração”).

Atenção: o frasco, a ampola e os materiais para injeção devem ser descartados. Coloque as seringas e as agulhas de modo seguro em um recipiente adequado.

Posologia

Hepatite B Crônica

PEGINTRON[®] é administrado por via subcutânea na dose de 1,0 a 1,5 mcg/kg uma vez por semana durante pelo menos 24 semanas e até um máximo de 52 semanas. A dose deve ser calculada baseada na eficácia e segurança previstas. Os pacientes com genótipo C e D difíceis de tratar podem se beneficiar com uma alta dose e maior tempo de tratamento. O tratamento com PEGINTRON[®] deve ser iniciado e monitorado somente por médicos com experiência no tratamento de pacientes com hepatite B.

Quando se recomenda a auto-administração, o paciente deverá ser orientado a variar o local da injeção a cada administração.

Hepatite C Crônica

Monoterapia com PEGINTRON[®]

A monoterapia com PEGINTRON[®] é administrada por via subcutânea em dose de 0,5 ou 1,0 mcg/kg uma vez por semana, durante pelo menos 6 meses. A dose deve ser selecionada com base na eficácia e segurança previstas. O tratamento com PEGINTRON[®] deverá ser iniciado e acompanhado apenas por médicos com experiência no tratamento de pacientes com hepatite C. Em pacientes que apresentarem ausência de HCV-RNA em 6 meses, o tratamento é mantido por mais 6 meses, ou seja, 1 ano. Nos pacientes que apresentarem resposta virológica sustentada na Semana 12, o tratamento deve continuar por um período de 9 meses (total de 1 ano de tratamento).

Quando se recomenda a auto-administração, o paciente deverá ser orientado a variar o local da injeção a cada administração.

Em pacientes que não apresentarem ausência de HCV-RNA em 6 meses, o tratamento com PEGINTRON[®] deverá ser interrompido.

PEGINTRON[®] em monoterapia não foi estudado em pacientes co-infectados por hepatite C crônica e HIV.

Terapia combinada de PEGINTRON[®] com ribavirina

PEGINTRON[®] 1,5 mcg/kg/semana subcutâneo em combinação com ribavirina.

A dose de ribavirina a ser usada em combinação com PEGINTRON® é baseada no peso corpóreo do paciente (**Tabela 9**). A ribavirina oral deve ser administrada diariamente em duas doses durante as refeições (pela manhã e à noite).

Tabela 9 Dose diária de ribavirina baseada no peso corpóreo		
Peso do paciente (kg)	Dose diária de ribavirina	Número de cápsulas de 200 mg.
< 65	800 mg	4 ^a
65 - 80	1.000 mg	5 ^b
81 - 105	1.200 mg	6 ^c
> 105	1.400 mg	7 ^d

^a: 2 pela manhã, 2 à noite

^b: 2 pela manhã, 3 à noite

^c: 3 pela manhã, 3 à noite

^d: 3 pela manhã, 4 à noite

Como uma alternativa para o cálculo exato da dose, uma dose simplificada de PEGINTRON® foi desenvolvida baseada em experiência de estudos clínicos (ver **Tabela 10**). Essa tabela coordena a dose simplificada de PEGINTRON® por grupos baseados em peso e indica a dose da apresentação mais apropriada. Ela também indica a dose correspondente de cápsulas de ribavirina.

PEGINTRON® é administrado por via subcutânea uma vez por semana. As cápsulas de ribavirina são administradas por via oral, todos os dias, divididas em duas doses nas refeições (manhã e noite).

Tabela 10 Dose para Terapia combinada

Peso (kg)	PEGINTRON®		ribavirina cápsulas	
	Concentração/frasco-ampola (mcg/0,5 mL)	Administrar uma vez por semana (mL)	Dose diária total (mg)	Número de cápsulas (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^a
40 - 50	80	0,4	800	4 ^a
51 - 64	80	0,5	800	4 ^a
65 - 75	100	0,5	1.000	5 ^b
76 - 80	120	0,5	1.000	5 ^b
81 - 85	120	0,5	1.200	6 ^c
86 - 105	150	0,5	1.200	6 ^c
> 105	150	0,5	1.400	7 ^d

^a: 2 pela manhã, 2 à noite

^b: 2 pela manhã, 3 à noite

^c: 3 pela manhã, 3 à noite

^d: 3 pela manhã, 4 à noite

Duração do tratamento em pacientes sem tratamento prévio:

Previsibilidade da resposta virológica sustentada:

Deve ser considerada a descontinuação da terapia combinada de PEGINTRON® após 12 a 24 semanas de terapia se o paciente falhar em demonstrar uma resposta viral precoce definida como HCV-RNA indetectável ou pelo menos uma redução de 2 log₁₀ a partir do nível basal no título viral por 12 semanas de terapia.

Os pacientes infectados com genótipo 1, que não alcançaram a resposta virológica na Semana 12, possuem menor chance de se tornar respondedores virológicos sustentados.

- **Genótipo 1:** para pacientes que exibiram resposta virológica na semana 12, o tratamento deve continuar por outro período de nove meses (total de 48 semanas). No subgrupo de pacientes infectados com genótipo 1 e baixa carga viral ($\leq 2.000.000$ cópias/mL) que se tornaram HCV-RNA negativo na Semana 4 do tratamento e continuam negativos na Semana 24, o tratamento pode ser interrompido ou prosseguir por mais 24 semanas (duração total do tratamento de 48 semanas). No entanto, uma duração total do tratamento de 24 semanas pode ser associada com um risco maior de recidiva do que o tratamento com 48 semanas.
- **Genótipos 2 ou 3:** recomenda-se que todos os pacientes sejam tratados por 24 semanas, exceto os co-infectados por hepatite C crônica e HIV, que devem ser tratados por 48 semanas.

- **Genótipo 4:** em geral, pacientes infectados com genótipo 4 são considerados difíceis de tratar, e dados limitados de estudo (n = 66) indicam que eles são compatíveis com a duração do tratamento do genótipo 1.

Co-infecção por HCV e HIV

A duração recomendada do tratamento para pacientes co-infectados por HCV e HIV é de 48 semanas, independentemente do genótipo.

Previsibilidade da resposta e não-resposta em pacientes co-infectados por HCV e HIV

A resposta virológica precoce até a Semana 12, definida como uma diminuição de 2 log₁₀ de carga viral ou níveis indetectáveis de HCV-RNA, demonstrou ser previsível para resposta virológica sustentada. O valor preditivo negativo para resposta virológica sustentada em pacientes co-infectados por HCV e HIV tratados com a combinação de PEGINTRON[®]/ribavirina foi de 99% (67/68; Estudo 1) (ver 2. Resultados de Eficácia “Pacientes co-infectados por HCV e HIV”). Um valor preditivo positivo de 50% (52/104; Estudo 1) foi observado para pacientes co-infectados por HCV e HIV recebendo a terapia combinada.

Duração do tratamento – retratamento para falha de terapias anteriores (recidivantes e não-respondedores)

Previsibilidade da resposta virológica sustentada: todos os pacientes recidivantes e não-respondedores, independentemente do genótipo, que tenham HCV-RNA sérico indetectável na Semana 12, devem ser tratados por 48 semanas. Pacientes recidivantes que tenham falhado ao tentar alcançar a resposta virológica na Semana 12 possuem alta probabilidade de não se tornarem respondedores virológicos sustentados (ver 2. Resultados de Eficácia - “Retratamento com PEGINTRON[®] e ribavirina em estudo clínico envolvendo pacientes com falha no tratamento anterior”).

Modificação de dose

Se ocorrerem reações adversas graves ou anormalidades laboratoriais durante o tratamento com PEGINTRON[®] ou PEGINTRON[®] com ribavirina, deve-se modificar apropriadamente a dose de cada um dos medicamentos, até que o evento adverso desapareça. A redução de dose da terapia combinada de PEGINTRON[®]/ribavirina é realizada em duas etapas a começar da dose inicial de 1,5 mcg/kg/semana, para 1 mcg/kg/semana e, em seguida, para 0,5 mcg/kg/semana, se necessário. Para pacientes em monoterapia de PEGINTRON[®]: ver a Tabela 11a para o roteiro de modificação de dose. Os seguintes roteiros para modificação de doses baseados em valores laboratoriais foram desenvolvidos em estudos clínicos (ver Roteiro de modificação de doses, **Tabela 11a** para PEGINTRON[®] e a **Tabela 11b** para PEGINTRON[®] com ribavirina).

Tabela 11a Roteiro de modificação de dose para PEGINTRON[®]

Valores laboratoriais	Redução para metade da dose de PEGINTRON [®] se:	Descontinuação da terapia com PEGINTRON [®] se:
Neutrófilos	< 0,75 x 10 ⁹ /L	< 0,5 x 10 ⁹ /L
Plaquetas	< 50 x 10 ⁹ /L	< 25 x 10 ⁹ /L

Tabela 11b Roteiro de modificação de dose para terapia combinada de PEGINTRON[®]

Valores laboratoriais	Ajuste somente da dose de ribavirina (ver Nota 1) se:	Ajuste somente da dose de PEGINTRON [®] (ver Nota 2) se:	Descontinuação da terapia combinada com PEGINTRON [®] se:
Hemoglobina	< 10 g/dL	-	< 8,5 g/dL
Hemoglobina em: pacientes com histórico de doença cardíaca estável	Redução ≥ 2 g/dL na hemoglobina durante qualquer período de 4 semanas durante o tratamento (redução de dose permanente)		< 12 g/dL após 4 semanas de redução de dose
Leucócitos	-	< 1,5 x 10 ⁹ /L	< 1,0 x 10 ⁹ /L
Neutrófilos	-	< 0,75 x 10 ⁹ /L	< 0,5 x 10 ⁹ /L
Plaquetas	-	< 50 x 10 ⁹ /L	< 25 x 10 ⁹ /L
Bilirrubina direta	-	-	2,5 x LSN*
Bilirrubina indireta	> 5 mg/dL	-	> 4 mg/dL (por > 4 semanas)
Creatinina	-	-	> 2,0 mg/dL
ALT/AST	-	-	2 x basal e > 10 x LSN*

* Limite superior da normalidade.

Nota 1: A primeira redução de dose da ribavirina é de 200 mg/dia (exceto para pacientes recebendo 1.400 mg, que devem ter dose reduzida de 400 mg/dia). Se necessário, a segunda redução de dose de ribavirina é de um adicional de 200 mg/dia.

Nota 2: Primeira redução de dose de PEGINTRON[®] é para 1 mcg/kg/semana. Se necessário, a segunda redução de dose de PEGINTRON[®] é para 0,5 mcg/kg/semana.

Esquema simplificado de redução de dose: A redução de dose em pacientes usando o esquema simplificado de redução de dose deve ser alcançada por meio do uso de uma concentração diferente de PEGINTRON[®] (a menor disponível) ou administrando um volume menor.

Populações especiais

Uso em insuficiência renal

Monoterapia: A dose inicial de PEGINTRON[®] deve ser reduzida em 25% em pacientes com disfunção renal moderada (depuração de creatinina 30 - 50 mL/min). Pacientes com disfunção renal grave (depuração de creatinina 10 - 29 mL/min), incluindo os que estão sob hemodiálise, devem ter a dose inicial reduzida em 50%. Se a função renal diminuir durante o tratamento, a terapia com PEGINTRON[®] deve ser descontinuada.

Terapia combinada: Pacientes com depuração de creatinina < 50 mL/min não deverão ser tratados com PEGINTRON[®] em combinação com a ribavirina (ver “4. CONTRAINDICAÇÕES”). Quando PEGINTRON[®] é administrado em combinação com a ribavirina, os pacientes com insuficiência renal e/ou acima de 50 anos devem ser cuidadosamente monitorados em relação ao desenvolvimento de anemia.

É aconselhável que a função renal seja avaliada em todos os pacientes antes do início do tratamento com PEGINTRON[®]. Recomenda-se que pacientes com comprometimento moderado da função renal sejam acompanhados cuidadosamente e que a dose de PEGINTRON[®] seja reduzida, se clinicamente indicado. Se o nível de creatinina sérica aumentar para > 2 mg/dL (ver **Tabela 11b**), a terapia com PEGINTRON[®] deverá ser descontinuada (ver “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Uso em insuficiência hepática

A segurança e a eficácia da terapia com alfapeginterferona 2b não foram avaliadas em pacientes com disfunção hepática grave e, portanto, PEGINTRON[®] não deve ser usado por esses pacientes.

Uso em pacientes idosos (com 65 anos de idade ou mais)

Não existe relação aparente entre a idade e a farmacocinética de alfapeginterferona 2b. Entretanto, assim como em pacientes mais jovens, deve-se determinar a função renal antes da administração de PEGINTRON[®].

Uso em pacientes abaixo dos 18 anos de idade

PEGINTRON[®] não é recomendado para uso em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos, uma vez que a segurança e a eficácia não foram avaliadas nesses grupos (ver “1. INDICAÇÕES”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Monoterapia com PEGINTRON[®]

A maioria dos efeitos indesejáveis foi de intensidade leve a moderada e não limitou o tratamento. Em grande parte dos pacientes, foram relatadas cefaleia e mialgia.

Efeitos adversos relatados muito frequentemente ($\geq 10\%$ dos pacientes) foram: inflamação/dor no local da injeção, fadiga, calafrios, febre, depressão, artralgia, náuseas, alopecia, dor músculo-esquelética, irritabilidade, sintomas semelhantes à gripe, insônia, diarreia, dor abdominal, astenia, faringite, perda de peso, anorexia, ansiedade, dificuldade de concentração, tontura e reação no local da injeção.

Efeitos comumente relatados ($\geq 2\%$ dos pacientes) foram: prurido, pele seca, mal-estar, sudorese aumentada, dor no quadrante superior direito, neutropenia, leucopenia, anemia, erupção cutânea, vômitos, boca seca, labilidade emocional, nervosismo, dispneia, infecção viral, sonolência, distúrbios da tireoide, dor torácica, dispepsia, rubor, parestesia, tosse, agitação, sinusite, hipertonia, hiperestesia, visão embaçada, confusão, flatulência, redução da libido, eritema, dor ocular, apatia, hipoestesia, fezes amolecidas, conjuntivite, congestão nasal, obstipação, vertigem, menorrágia e distúrbio menstrual.

Eventos psiquiátricos graves foram incomuns em pacientes tratados com PEGINTRON[®] nos estudos clínicos, aqueles com risco de morte ocorreram raramente, os quais incluíram: suicídio, tentativas de suicídio, ideias de suicídio, comportamento agressivo, às vezes direcionados a outras pessoas e psicose incluindo alucinações.

Granulocitopenia ($< 0,75 \times 10^9/L$) ocorreu em 4% e 7% e trombocitopenia ($< 70 \times 10^9/L$) em 1% e 3%, respectivamente, dos pacientes recebendo 0,5 ou 1,0 mcg/kg de PEGINTRON®.

PEGINTRON® em combinação com ribavirina

Em adição às reações adversas para a monoterapia com PEGINTRON®, as reações adversas a seguir foram relatadas com a terapia combinada de PEGINTRON® mais ribavirina:

Efeitos adversos relatados entre 5 e 10%: taquicardia, rinite e perda do paladar.

Efeitos adversos relatados entre 2% e 5%: hipotensão, síncope, hipertensão, doenças na glândula lacrimal, tremor, sangramento da gengiva, glossite, estomatite, estomatite ulcerativa, perda/comprometimento de audição, zumbido, palpitações, sede, agressividade, infecção fúngica, prostatite, otite média, bronquite, doença respiratória, rinorreia, eczema, alteração na textura dos cabelos, reação fotossensitiva e linfadenopatia.

Pacientes co-infectados por HCV e HIV

O tratamento com alfapeginterferona 2b em combinação com a ribavirina foi associado com a diminuição da contagem absoluta de células CD4+ dentro das 4 primeiras semanas sem uma redução na porcentagem de células CD4+. A diminuição na contagem de células CD4+ foi reversível à redução da dose ou quando a terapia foi interrompida. O uso de alfapeginterferona 2b em combinação com ribavirina não teve impacto negativo observável no controle da viremia do HIV durante a terapia ou o acompanhamento. Dados de segurança limitados (n = 25) estão disponíveis em pacientes co-infectados com contagem de células CD4+ $< 200/\text{mcL}$.

A **Tabela 12** resume a segurança de PEGINTRON® em combinação com ribavirina em pacientes co-infectados por HCV e HIV.

Tabela 12 Visão geral da segurança em estudos clínicos de pacientes co-infectados por HCV e HIV tratados com alfapeginterferona 2b em combinação com ribavirina.

	Estudo 1		Estudo 2	
	alfapeginterferona 2b/ribavirina n = 194	alfainterferona 2b/ribavirina n = 189	alfapeginterferona 2b/ribavirina n = 52	alfainterferona 2b/ribavirina n = 43
Descontinuação do tratamento				
Todas as razões	76 (39%)	73 (39%)	21 (40%)	27 (63%)
Algum evento adverso	33 (17%)	29 (15%)	9 (17%)	5 (12%)
Modificação de dose				
Algum evento adverso	54 (28%)	23 (12%)	25 (48%)	23 (53%)
Anemia	19 (10%)	8 (4%)	4 (8%)	7 (16%)
Neutropenia	14 (7%)	5 (3%)	7 (13%)	3 (7%)
Trombocitopenia	9 (5%)	1 ($< 1\%$)	2 (4%)	2 (5%)

Para pacientes co-infectados por HCV e HIV recebendo alfapeginterferona 2b em combinação com ribavirina, outros efeitos indesejáveis foram reportados no estudo maior (Estudo 1): neutropenia (26%), desenvolvimento de lipodistrofia (13%), diminuição de linfócitos CD4 (8%), diminuição do apetite (8%), aumento da gama-glutamyltransferase (9%), dor nas costas (5%), rinite (5%), aumento da amilase sanguínea (6%), aumento do ácido láctico sanguíneo (5%), hepatite citolítica (6%), parestesia (5%) e aumento da lipase (6%).

Valores laboratoriais para pacientes co-infectados por HCV e HIV

Embora a toxicidade hematológica relacionada à neutropenia, trombocitopenia e anemia ocorra mais frequentemente em pacientes co-infectados por HCV e HIV, a maioria pode ser monitorada por modificação da dose e raramente requer descontinuação prematura do tratamento. No estudo maior (Estudo 1), a diminuição na contagem absoluta de neutrófilos abaixo de $500 \text{ células}/\text{mm}^3$ foi observada em 4% (8/194) dos pacientes e diminuição de plaquetas abaixo de $50.000/\text{mm}^3$ foi observada em 4% (8/194) dos pacientes recebendo alfapeginterferona 2b em combinação com ribavirina. Anemia (hemoglobina $< 9,4 \text{ g/dL}$) foi relatada em 12% (23/194) daqueles tratados com alfapeginterferona 2b em combinação com a ribavirina.

Consulte a bula do medicamento antiretroviral a ser administrado concomitantemente com a terapia para HCV para conhecimento e manejo da toxicidade específica de cada produto e o potencial de sobreposição de toxicidade com PEGINTRON® e ribavirina.

Dados Pós-comercialização

Efeitos adversos raramente relatados com a alfainterferona 2b incluíram: convulsões, pancreatite, hipertrigliceridemia, arritmia, diabetes e neuropatia periférica.

Muito raramente, as alfainterferonas, incluindo PEGINTRON[®], usadas em monoterapia ou em combinação com ribavirina podem ser associadas com anemia aplástica ou aplasia de células vermelhas puras.

Outros efeitos adversos que podem estar associados à monoterapia com PEGINTRON[®] ou à terapia combinada de PEGINTRON[®] com ribavirina:

Doenças oftálmicas que têm sido raramente relatadas com alfainterferonas incluem retinopatias (incluindo edema macular), hemorragias na retina, obstrução da artéria ou veia da retina, exsudatos algodinosos, perda da acuidade ou campo visual, neurite óptica, papiledema e descolamento seroso de retina (ver “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Os eventos adversos cardiovasculares, particularmente arritmia, se mostraram correlacionados principalmente com doença cardiovascular preexistente e com terapias prévias com agentes cardiotóxicos. Cardiomiopatia, que pode ser reversível após a descontinuação de alfainterferona, foi raramente relatada em pacientes sem evidência anterior de doença cardíaca.

Após a comercialização de PEGINTRON[®], rabdomiólise, miosite, insuficiência renal e falência renal foram raramente reportadas. Isquemia cardíaca, fibrose pulmonar, infarto do miocárdio, isquemia cerebrovascular, hemorragia cerebrovascular, encefalopatia (ver “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”) colite ulcerativa e isquêmica, sarcoidose ou exacerbação desta, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e necrose do local de injeção também foram raramente relatadas, diabetes, cetoacidose diabética e hipertrigliceridemia também foram relatadas.

Uma ampla variedade de doenças autoimunes e imunomediadas tem sido relatada com alfainterferonas, incluindo púrpura trombocitopênica idiopática e trombótica, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, vasculite, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Foram relatados casos de reações de hipersensibilidade aguda, incluindo anafilaxia, urticária e angiodema.

Condições astênicas (incluindo astenia, indisposição e fadiga), desidratação, paralisia facial, enxaqueca, dor de cabeça, pensamentos homicidas, infecção bacteriana (incluindo septicemia), hipotireoidismo e psoríase também foram relatadas.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica 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 Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Doses até 10,5 vezes a indicada foram relatadas. A dose máxima diária relatada é de 1200 mcg/dia. Geralmente, os eventos adversos observados em casos de superdose envolvendo PEGINTRON[®] são consistentes com seu conhecido perfil de segurança; entretanto, a gravidade dos eventos pode aumentar. Nenhum antídoto específico para PEGINTRON[®] está disponível; recomenda-se tratamento sintomático e observação rigorosa do paciente em casos de superdose. Se disponível, os prescritores são aconselhados a consultar um centro de controle de intoxicações.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0171.0182

Farm. Resp.: Cristina Matushima - CRF-SP nº 35.496

Registrado e importado por:

Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua João Alfredo, 353 – São Paulo/SP

CNPJ 03.560.974/0001-18 – Brasil

Central de Relacionamento

0800-0122232

Fabricado por: Schering-Plough (Brinny) Company, Innishannon, Cork, Irlanda

Embalado por/Diluyente fabricado por: Schering-Plough Labo N.V., Heist-op-den-Berg, Bélgica

Venda sob prescrição médica.

PEGINTRON_BU 08_102014_VP



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

[illegible]

PEGINTRON[®]
(alfapeginterferona 2b)

Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

Pó liofilizado

200 mcg

300 mcg

PEGINTRON[®]

alfapecginterferona 2b

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para injeção de

- 200 mcg/0,5 mL em embalagem com 1 frasco-ampola + ampola de diluente.

- 300 mcg/0,5 mL em embalagem com 1 frasco-ampola + ampola de diluente.

USO SUBCUTÂNEO**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

PEGINTRON 200 mcg/0,5 mL:

Cada frasco-ampola contém 296 mcg de alfapecginterferona 2b e ampola contendo 0,7 mL de diluente (concentração após reconstituição de 200 mcg/0,5 mL).

PEGINTRON 300 mcg/0,5 mL:

Cada frasco-ampola contém 444 mcg de alfapecginterferona 2b e ampola contendo 0,7 mL de diluente (concentração após reconstituição de 300 mcg/0,5 mL).

Composição do diluente: água para injetáveis.

Excipientes: fosfato de sódio dibásico anidro, fosfato de sódio monobásico di-hidratado, sacarose e polissorbato 80.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES****Hepatite**

PEGINTRON é indicado para o tratamento da hepatite C crônica e hepatite B crônica.

Considera-se o tratamento ideal para a hepatite C crônica a administração da combinação de PEGINTRON com ribavirina. **Quando PEGINTRON for usado em combinação com ribavirina, verifique, também, as informações contidas na bula da ribavirina utilizada.**

Essa combinação de PEGINTRON com ribavirina é indicada para pacientes sem tratamento prévio, recidivantes e não-respondedores com hepatite C crônica que tenham transaminases normais ou elevadas sem descompensação hepática, incluindo aqueles com evidência histológica de cirrose (Child-Pugh classe A) e que sejam positivos para HCV-RNA. Essa combinação também é indicada para o tratamento de pacientes com hepatite C crônica que estejam coinfectados com HIV clinicamente estáveis.

Os pacientes devem ter 18 anos de idade ou mais, e apresentar hepatopatia compensada.

Melanoma

PEGINTRON é indicado como adjuvante no tratamento de pacientes com melanoma estágio III (de alto risco), evidenciado por doença linfonodal microscópica (N1 - linfonodos não-palpáveis, descobertos por biópsia do linfonodo sentinela) e presença de ulceração.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**ESTUDOS CLÍNICOS****PEGINTRON****Hepatite****Hepatite C Crônica****Pacientes sem tratamento prévio**

Os resultados de um estudo clínico Fase III, multicêntrico e randomizado de grande porte demonstraram a eficácia e a segurança de PEGINTRON para o tratamento de hepatite C

crônica. O objetivo desse estudo, incluindo 1.219 pacientes, foi avaliar a segurança e a eficácia em 48 semanas de tratamento com 3 doses de PEGINTRON (0,5; 1,0; 1,5 mcg/kg administradas uma vez por semana por via subcutânea) vs alfainterferona 2b (3 milhões de UI – MUI – administradas por via subcutânea três vezes por semana). Os pacientes elegíveis para esses estudos apresentavam hepatite C crônica confirmada por ensaio de reação em cadeia de polimerase (PCR) positiva para HCV-RNA (> 100 cópias/mL), biópsia hepática compatível com o diagnóstico histológico de hepatite crônica sem nenhuma outra causa detectável, bem como por ALT sérica anormal.

As medidas primárias de eficácia no estudo clínico foram: ausência de HCV-RNA (< 100 cópias/mL) (resposta virológica sustentada) e normalização da ALT (resposta bioquímica) 6 meses depois de completar 1 ano de tratamento. Usando-se a avaliação virológica, todas as doses de PEGINTRON no estudo clínico foram estatisticamente superiores à alfainterferona 2b (Tabela 1).

Tabela 1 Proporção de Pacientes com Ausência Sustentada de HCV					
Nº (%) de Pacientes					
	A	B	C	D	Valores de p**
Resposta*	PEGINTRON 0,5 mcg/kg	PEGINTRON 1,0 mcg/kg	PEGINTRON 1,5 mcg/kg	alfainterferona 2b 3 MUI	A vs. D B vs. D C vs. D
Resposta Virológica Sustentada (6 meses após o final do tratamento)	57 (18%)	73 (25%)	71 (23%)	37 (12%)	0,042 < 0,001 < 0,001

* O HCV-RNA sérico é quantificado por reação em cadeia de polimerase quantitativa com um limite inferior de detecção de 100 cópias/mL (National Genetics Institute, Culver City, CA).

** Teste do qui-quadrado.

A qualidade de vida foi menos afetada com a dose de 0,5 mcg/kg de PEGINTRON do que com 1,0 mcg/kg, uma vez por semana, ou 3 MUI de alfainterferona 2b, três vezes por semana.

PEGINTRON com ribavirina

Um estudo clínico piloto randomizado (C/I98-580) foi realizado com a combinação de PEGINTRON e ribavirina. Nesse estudo, dois regimes de tratamento foram comparados com a combinação de alfainterferona 2b + ribavirina. Os pacientes elegíveis para esse estudo apresentavam hepatite C crônica confirmada por ensaio de reação em cadeia de polimerase (PCR) positiva para HCV-RNA (> 100 cópias/mL), biópsia hepática compatível com o diagnóstico histológico de hepatite crônica sem nenhuma outra causa detectável, bem como por ALT sérica anormal.

Nesse estudo, 1.530 pacientes sem tratamento prévio foram submetidos por um ano a um dos seguintes regimes:

- PEGINTRON (1,5 mcg/kg/semana) + ribavirina (800 mg/dia), (n = 511).
- PEGINTRON (1,5 mcg/kg/semana no período de um mês, seguido por 0,5 mcg/kg/semana por mais 11 meses) + ribavirina (1.000/1.200 mg/dia), (n = 514).
- alfainterferona 2b (3 MUI 3 vezes por semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/dia), (n = 505).

PEGINTRON com ribavirina foi significativamente mais eficaz do que a combinação de alfainterferona 2b e ribavirina, particularmente em pacientes infectados com HCV genótipo 1 (**Tabela 2**). A resposta virológica sustentada foi analisada como sendo a taxa de resposta após 6 meses do final do tratamento.

O genótipo do vírus da hepatite C (HCV) e a carga viral basal são fatores conhecidos que afetam as taxas de resposta. Entretanto, as taxas de resposta desse estudo também mostraram ser dependentes da dose de ribavirina administrada na combinação. As taxas de resposta naqueles pacientes que receberam > 10,6 mg/kg de ribavirina cápsula (dose de 800 mg em um paciente

típico de 75 kg), independentemente da carga viral ou do genótipo, foram significativamente maiores do que naqueles pacientes que receberam $\leq 10,6$ mg/kg de ribavirina (**Tabela 1**). Nos pacientes que receberam $> 13,2$ mg/kg de ribavirina, as taxas foram ainda maiores.

O benefício do PEGINTRON em combinação com ribavirina foi evidente nos pacientes com cirrose em desenvolvimento/estabelecida ou fibrose (55%) e para aqueles com fibrose mínima (61%). Em pacientes com cirrose em desenvolvimento/estabelecida ou fibrose, a taxa de resposta virológica sustentada foi maior com PEGINTRON em combinação com ribavirina do que com alfainterferona 2b também combinada à ribavirina (55% vs 43%).

As taxas de resposta nesse estudo foram maiores nos pacientes aderentes ao tratamento. Independentemente do genótipo, os pacientes que receberam a combinação de tratamento recomendada, durante um período $\geq 80\%$ do tempo total de tratamento com alfa peginterferona 2b e ribavirina, tiveram uma maior resposta sustentada 6 meses após 1 ano de tratamento comparada àqueles que receberam $< 80\%$ do seu tratamento (72% vs. 46%).

Em um estudo clínico não-comparativo, 235 pacientes com genótipo 1 e baixa carga viral ($\leq 2.000.000$ cópias/mL) receberam 1,5 mcg/kg de PEGINTRON por via subcutânea, uma vez por semana, combinado com a ribavirina ajustada ao peso. A taxa de resposta sustentada global após 24 semanas de tratamento foi de 50%. Quarenta e um por cento dos indivíduos (97/235) tiveram níveis plasmáticos de HCV-RNA não-detectáveis na Semana 4 e 24 do tratamento. Nesse subgrupo, a taxa de resposta virológica sustentada foi de 92% (89/97). A alta taxa de resposta sustentada nesse subgrupo de pacientes foi identificada numa análise interina (n = 49) e confirmada prospectivamente (n = 48).

Dados históricos limitados indicam que o tratamento por 48 semanas pode estar associado com uma alta taxa de resposta sustentada (11/11) e com menor risco de recidiva (0/11 comparado a 7/96 após 24 semanas de tratamento).

Tabela 2 Taxas de resposta sustentada com tratamento combinado [por dose de ribavirina (mg/kg)]

Genótipo do HCV	Dose de ribavirina (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Todos os Genótipos	Global	54%	47%	47%
	$\leq 10,6$	50%	41%	27%
	$> 10,6$	61%	48%	47%
Genótipo 1	Global	42%	34%	33%
	$\leq 10,6$	38%	25%	20%
	$> 10,6$	48%	34%	34%
Genótipo 1 ≤ 2 milhões de cópias/mL	Global	73%	51%	45%
	$\leq 10,6$	74%	25%	33%
	$> 10,6$	71%	52%	45%
Genótipo 1 > 2 milhões de cópias/mL	Global	30%	27%	29%
	$\leq 10,6$	27%	25%	17%
	$> 10,6$	37%	27%	29%
Genótipo 2/3	Global	82%	80%	79%
	$\leq 10,6$	79%	73%	50%
	$> 10,6$	88%	80%	80%

P 1,5/R PEGINTRON combinado com ribavirina (PEGINTRON 1,5 mcg/kg + ribavirina 800 mg)

P 0,5/R PEGINTRON combinado com ribavirina (PEGINTRON 1,5 a 0,5 mcg/kg + ribavirina 1.000/1.200 mg)

I/R alfainterferona 2b 3 MUI + ribavirina 1.000/1.200 mg

Um estudo randomizado de grande porte comparou a segurança e a eficácia do tratamento por 48 semanas com dois regimes de PEGINTRON/ribavirina [PEGINTRON 1,5 mcg/kg e 1 mcg/kg por via subcutânea uma vez por semana, ambos em combinação com ribavirina 800 a

1.400 mg por via oral uma vez ao dia (dividido em duas doses)] e alfapecinterferona 2a 180 mcg por via subcutânea uma vez por semana com ribavirina 1.000 a 1.200 mg por via oral uma vez ao dia (dividido em duas doses) em 3.070 adultos sem tratamento prévio com hepatite C crônica genótipo 1. A resposta ao tratamento foi definida como HCV-RNA indetectável após 24 semanas pós-tratamento (ver **Tabela 3**).

Tabela 3 Resposta Viroológica no Término do Tratamento, Resposta Viroológica Sustentada e Taxa de Recidiva*			
Grupo de Tratamento	% (número) de Pacientes		
	PEGINTRON 1,5 mcg/kg/ribavirina	PEGINTRON 1 mcg/kg/ribavirina	alfapecinterferona 2a 180 mcg/ribavirina
Resposta no Término do Tratamento	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Recidiva	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
Resposta Viroológica Sustentada	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)

* Ensaio PCR de HCV-RNA, com um menor limite de quantificação de 27 UI/mL

Nos três grupos de tratamento, as taxas da resposta virológica sustentada foram similares. Na maioria dos pacientes com fatores prognósticos escassos, o tratamento com a terapia combinada de PEGINTRON (1,5 mcg/kg)/ribavirina resultou em uma maior taxa de resposta virológica sustentada em comparação com a dose de PEGINTRON 1 mcg/kg. Para a dose de PEGINTRON 1,5 mcg/kg mais ribavirina, as taxas de resposta virológica sustentada foram menores em pacientes com cirrose, com níveis de ALT normais, com nível basal de carga viral > 600.000 UI/mL e em pacientes > 40 anos de idade. Os pacientes caucasianos tiveram uma maior taxa de resposta viral sustentada em comparação com negros. Entre os pacientes com HCV-RNA indetectável ao término do tratamento, a taxa de recidiva foi de 24%. Neste estudo, a falta de resposta virológica precoce na Semana 12 do tratamento (HCV-RNA indetectável ou redução $\geq 2 \log_{10}$ do nível basal) foi o critério para a descontinuação do tratamento. Em pacientes com HCV-RNA indetectável na semana 12 do tratamento que receberam PEGINTRON (1,5 mcg/kg)/ribavirina, a taxa de resposta virológica sustentada foi de 81% (328/407).

Pacientes coinfectados por HCV e HIV

Dois estudos clínicos foram realizados em pacientes coinfectados por HCV e HIV. A resposta ao tratamento para os dois estudos está na Tabela 4. O Estudo 1 (RIBAVIC; P01017), multicêntrico e randomizado, envolveu 412 pacientes adultos com hepatite C crônica não tratados previamente e coinfectados por HIV. Os pacientes foram randomizados para receber PEGINTRON (1,5 mcg/kg/semana) mais ribavirina (800 mg/dia) ou alfainterferona 2b (3 MUI; 3x/semana) mais ribavirina (800 mg/dia) por 48 semanas, com um período de acompanhamento de 6 meses. O Estudo 2 (P02080), randomizado e com um único centro, envolveu 95 pacientes adultos com hepatite C crônica não tratados previamente e coinfectados por HIV. Os pacientes foram randomizados para receber PEGINTRON (100 ou 150 mcg/semana baseado no peso corpóreo) mais ribavirina (800 – 1.200 mg/dia baseado no peso corpóreo) ou alfainterferona 2b (3 MUI; 3x/semana) mais ribavirina (800 – 1.200 mg/dia baseado no peso corpóreo). A duração da terapia foi de 48 semanas com um período de acompanhamento de 6 meses, exceto para os pacientes infectados com genótipos 2 ou 3 e carga viral < 800.000 UI/mL (Amplicor), que foram tratados por 24 semanas com um período de acompanhamento de 6 meses.

Tabela 4 Resposta virológica sustentada baseada no genótipo após terapia com PEGINTRON combinada com ribavirina em pacientes coinfectados por HCV e HIV.						
	Estudo 1¹			Estudo 2²		
	alfapecinterferona 2b (1,5	alfainterferona 2b (3 MUI;	Valor de p ^a	alfapecinterferona 2b (100 ou	alfainterferona 2b (3	Valor de p ^b

	mcg/kg/semana) + ribavirina (800 mg)	3x/semana) + ribavirina (800 mg)		150 ^c mcg/semana) + ribavirina (800 - 1.200 mg) ^d	MUI; 3x/semana) + ribavirina (800 - 1.200 mg) ^d	
Todos	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genótipos 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genótipos 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

a: valor de p baseado no teste de qui-quadrado de Cochran-Mantel Haenszel.

b: valor de p baseado no teste de qui-quadrado.

c: indivíduos < 75 kg receberam alfafepeginterferona 2b 100 mcg/semana e indivíduos ≥ 75 kg receberam alfafepeginterferona 2b 150 mcg/semana.

d: a dose de ribavirina foi 800 mg para pacientes < 60 kg, 1000 mg para pacientes 60 - 75 kg e 1.200 mg para pacientes > 75 kg.

¹ Carrato F, Bani-Sadir F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

² Laguno M, Murillas J, Blanco J et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Resposta histológica

Biópsias do fígado foram obtidas antes e depois do tratamento no Estudo 1 e estavam disponíveis para 210 dos 412 indivíduos (51%). O escore de Metavir e o grau de Ishak diminuíram entre os indivíduos tratados com alfafepeginterferona 2b em combinação com ribavirina. Esse declínio foi significativo entre os respondedores (-0,3 para Metavir e -1,2 para Ishak) e estável (-0,1 para Metavir e -0,2 para Ishak) entre os não-respondedores. Em termos de atividade, cerca de 1/3 dos respondedores sustentados mostrou melhora e nenhum mostrou agravamento. Houve pouca mudança na fibrose com aproximadamente a mesma proporção mostrando melhora, assim como agravamento, e a maioria não mostrou alteração. A esteatose melhorou significativamente em pacientes infectados com HCV genótipo 3.

Retratamento com PEGINTRON e ribavirina em estudo clínico envolvendo pacientes com falha no tratamento anterior

Em um estudo clínico não-comparativo, 2.293 pacientes com fibrose de moderada a grave que apresentaram falha no tratamento anterior com a associação de alfainterferona e ribavirina foram retratados com PEGINTRON, 1,5 mcg/kg por via subcutânea, uma vez por semana em combinação com a ribavirina ajustada ao peso. Todos os pacientes foram tratados por 48 semanas e acompanhados por mais 24 semanas no pós-tratamento. A resposta ao tratamento foi definida como HCV-RNA indetectável nas 24 semanas pós-tratamento.

A maioria era do sexo masculino (71%), caucasiana (84%) e tinha um peso médio de aproximadamente 81 kg. Todos os pacientes tinham fibrose hepática de moderada a avançada ou eram cirróticos. A maioria dos não respondedores anteriores envolvidos eram infectados com HCV genótipo 1 (80%) e tinha alta carga viral (> 600.000 UI/mL; 63%). Aproximadamente um quarto dos indivíduos (28%) teve recidiva para a terapia prévia baseada em interferona. As características demográficas foram similares em pacientes que receberam terapia de combinação anterior com alfainterferona, alfafepeginterferona 2b e alfafepeginterferona 2a.

A (RVS) resposta virológica sustentada ao tratamento foi definida como HCV-RNA indetectável nas 24 semanas pós-tratamento (**Tabela 5**).

Aproximadamente 36% dos indivíduos tinham níveis indetectáveis de HCV-RNA no plasma na Semana 12 da terapia. Nesse subgrupo, houve uma taxa de 56% (463/823) de resposta virológica sustentada. A previsibilidade da resposta nesse subgrupo foi associada ao grau de fibrose e ao genótipo. Pacientes com baixa pontuação de fibrose ou que eram genótipos 2 ou 3 tinham uma maior probabilidade de alcançar a resposta sustentada.

Tabela 5

Características basais	RVS (%)	
	População de eficácia geral (n = 2293)	HCV-RNA negativo na Semana 12 (n = 823)
Genótipo do HCV		
1	14,6 (270/1846)	48,3 (245/507)
2	58,7 (44/75)	75,9 (44/58)
3	54,5 (159/292)	68,2 (152/223)
4	28,4 (19/67)	62,1 (18/29)
Escore METAVIR		
F2	29,2 (191/653)	64,2 (174/271)
F3	21,9 (147/672)	58,7 (142/242)
F4	16,5 (159/966)	47,6 (147/309)
Carga viral basal		
> 600.000 UI/mL	16,6 (239/1441)	50,9 (220/432)
≤ 600.000 UI/mL	30,2 (256/848)	62,0 (241/389)
Terapia anterior		
alfainterferona + ribavirina	24,5 (348/1423)	59,4 (326/549)
alfaPEGinterferona + ribavirina	17,3 (149/863)	50,4 (137/272)
Resposta ao tratamento prévio		
Não respondedores	13,6 (188/1385)	54,4 (173/318)
Recidivantes	37,7 (243/645)	55,9 (226/404)
Resultado geral	21,7 (IC 99% 19,5-23,9)	56,4 (IC 95% 53,0 – 59,8)

Os pacientes que não apresentaram negatificação ou queda $\geq 2 \log_{10}$ do HCV na Semana 12 foram retirados do esquema de tratamento (alfaPEGinterferona 2b 1,5 mcg/kg/sem + ribavirina 800 – 1.400 mg/dia) e randomizados para os protocolos de terapia de manutenção. Independentemente do genótipo, os pacientes previamente tratados que não alcançaram níveis indetectáveis de HCV-RNA na semana 12 têm grande chance de não alcançar RVS, nesse caso a descontinuação da terapia deve ser considerada.

Dados de eficácia a longo prazo

Um estudo de acompanhamento a longo prazo envolveu 567 pacientes pós-tratamento em avaliação anterior com alfaPEGinterferona 2b (com ou sem ribavirina). O objetivo era avaliar a durabilidade da resposta virológica sustentada (RVS) e seu impacto da negatividade viral contínua nos resultados clínicos. Trezentos e vinte e sete (327) pacientes completaram pelo menos 5 anos de acompanhamento a longo prazo e somente 4 dos 366 dos respondedores sustentados tiveram recidiva durante o estudo.

A estimativa Kaplan-Meier para a resposta sustentada contínua durante 5 anos para todos os pacientes é 99% (IC 95%: 97-100%). A RVS pós-tratamento da HCV crônica com alfaPEGinterferona 2b (com ou sem ribavirina) resulta em uma depuração a longo prazo do vírus, provendo a interrupção da infecção hepática e a “cura” clínica da HCV crônica. Entretanto, isto não impossibilita a ocorrência de eventos hepáticos em pacientes com cirrose (incluindo hepatocarcinoma).

Hepatite B Crônica

Três estudos-chave sobre hepatite B crônica foram realizados com PEGINTRON e demonstraram sua eficácia e segurança em combinação ou não com a lamivudina.

Um estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, internacional (Janssen, et.al. published in Lancet v.365, Jan 2005), concluiu que o tratamento com PEGINTRON é eficaz na hepatite B crônica HBeAg-positivo, enquanto a associação com lamivudina não aumentou sua eficácia (**Tabela 6**). Trezentos e sete (307) pacientes foram randomizados para serem tratados durante 52 semanas com PEGINTRON em monoterapia (100 mcg/semana por 32 semanas, seguidos por 50 mcg/semana até o final do tratamento), ou PEGINTRON em associação com lamivudina (100 mg/dia) por 52 semanas. As análises foram baseadas na população com intenção de tratamento modificado de 266 pacientes, 21% dos quais receberam terapia anterior com interferona e 12% com lamivudina. A medida da eficácia primária foi a resposta sustentada indicada pela perda de HBeAg no final das 26 semanas de acompanhamento.

Tabela 6 Resposta no final do acompanhamento			
	Terapia combinada n = 130	Monoterapia n = 136	p
Resposta virológica sérica			
Perda de HBeAg	46 (35%)	49 (36%)	0,91
Conversão sérica de HBeAg	38 (29%)	39 (29%)	0,92
HBV-DNA < 200.000 cópias/mL	41 (32%)	37 (27%)	0,44
HBV-DNA < 400 cópias/mL	12 (9%)	9 (7%)	0,43
Perda de HBsAg	9 (7%)	9 (7%)	0,92
Conversão sérica de HBsAg	9 (7%)	7 (5%)	0,54
Resposta bioquímica sérica			
ALT normalizado	46 (35%)	44 (32%)	0,60

Um estudo realizado em Hong Kong (H Chan et al, publicado na Annals of Int Med, vol. 142, Feb 2005) envolveu 100 pacientes com hepatite B crônica HBeAg-positivo sem tratamento anterior que foram randomizados em uma proporção de 1:1 para um regime escalonado da associação de PEGINTRON (1,5 mcg/kg/semana com dose máxima de 100 mcg/semana) administrado por 32 semanas com lamivudina (100 mg/dia) por 52 semanas, ou para lamivudina (100 mg/dia) isolada por 52 semanas. O desfecho primário foi a resposta virológica sustentada (conversão sérica de HBeAg e nível de HBV-DNA < 500.000 cópias/mL) na Semana 24 do acompanhamento. A resposta virológica sustentada foi de 36% para a associação e de 14% para a monoterapia com lamivudina, indicando uma clara superioridade quando se associa PEGINTRON.

Outros 230 pacientes com hepatite B crônica HBeAg-positivo em um estudo realizado em 6 centros na China (HBV-P02775) foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber PEGINTRON 1,0 mcg/kg/semana ou alfainterferona 2b convencional 3 MUI 3 vezes por semana por 24 semanas. Oitenta e sete por cento (87%) dos pacientes envolvidos não haviam sido tratados anteriormente, enquanto o restante era recidivante ao tratamento prévio com interferona. Setenta e quatro por cento (170/230) dos pacientes nesse estudo eram genótipo C, de mais difícil tratamento. A perda de HBeAg no final da Semana 24 foi encontrada em 24% (28/115) daqueles tratados com PEGINTRON vs 14% (16/115) com interferona convencional. No subgrupo de genótipo C, a perda de HBeAg foi de 18% e de 8% para PEGINTRON e interferona convencional, respectivamente.

Melanoma

Em estudo pivotal para melanoma, 1.256 pacientes com melanoma estágio III foram randomizados para tratamento adjuvante com PEGINTRON (n = 627) ou apenas para observação (n = 629) dentro de 70 dias após dissecação do linfonodo regional (população com intenção de tratamento). O desfecho primário foi Sobrevida Livre de Recidiva (SLR), definido como o tempo desde a randomização até a primeira data de uma eventual recidiva (local, regional ou à distância), ou morte por qualquer causa.

Os desfechos secundários incluíram Sobrevida Livre de Metástase à Distância (SLMD),

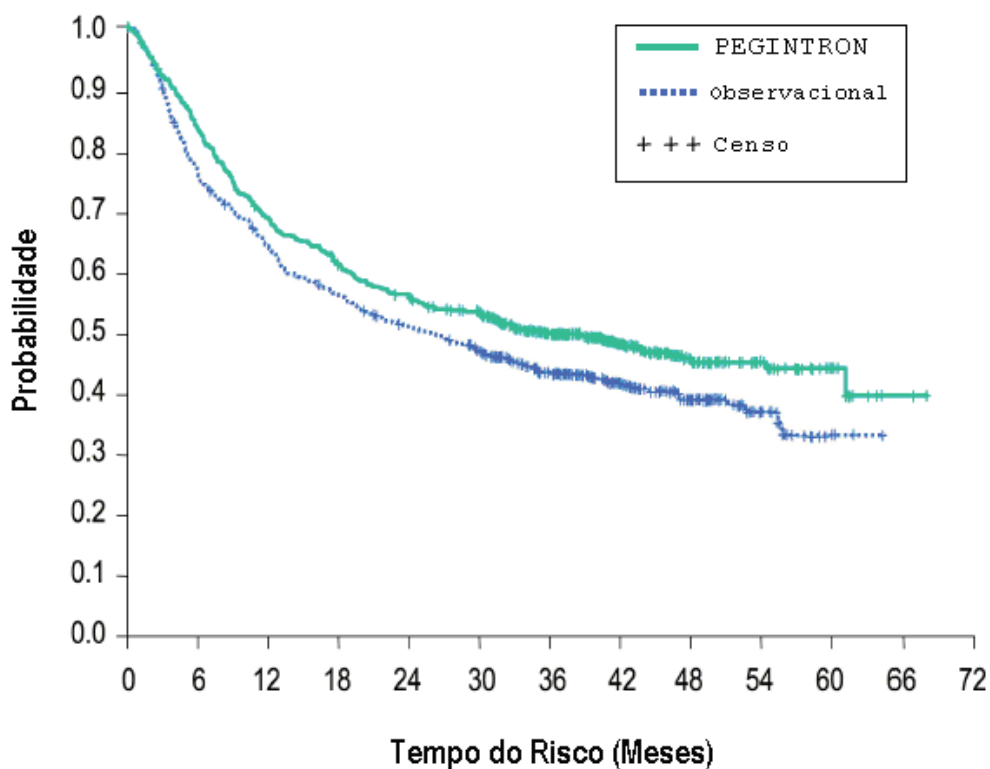
definido como o tempo desde a randomização até a primeira data de metástases à distância ou morte por qualquer causa e Sobrevida Global.

Os pacientes no grupo de PEGINTRON receberam uma dose de 6 mcg/kg por via subcutânea (SC), uma vez por semana, durante um período de indução de 8 semanas e após, receberam uma dose de manutenção de 3 mcg/kg SC uma vez por semana para manter um ECOG PS 0 a 1 enquanto tolerada por um período total de tratamento de até cinco anos. Os pacientes randomizados no grupo observacional não receberam tratamento.

Os pacientes receberam tratamento de indução por um período médio de 7,1 semanas e mediano de 8,0 semanas com intervalo de 1 a 13,3 semanas. Noventa e quatro pacientes (16%) não continuaram na fase de manutenção. Os pacientes receberam tratamento de manutenção por uma média de 23,3 meses e mediana de 14,3 meses com intervalo de 0,03 a 60,2 meses. Após 12 meses de randomização, 51% dos pacientes mantinham-se sob tratamento ativo. Nos anos 4 e 5, aproximadamente 21% permaneceram em tratamento.

A Taxa de Risco (TR) para Sobrevida Livre de Recidiva (SLR) foi de 0,82 [IC95% (0,71-0,96); $P = 0,011$, teste de log-rank não ajustado] em favor do tratamento com PEGINTRON. As curvas de Kaplan-Meier começaram a se separar em aproximadamente 3 meses, mantendo-se separadas até o final do estudo (**Figura 1**). A SLR média foi de 34,76 meses e 25,53 meses para o grupo PEGINTRON e o observacional, respectivamente (diferença de 9,2 meses). As taxas livre de recidiva por 4 anos foram de 46% e 39% para pacientes no grupo de PEGINTRON e no observacional, respectivamente.

Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Recidiva na população com intenção de tratamento (em meses)

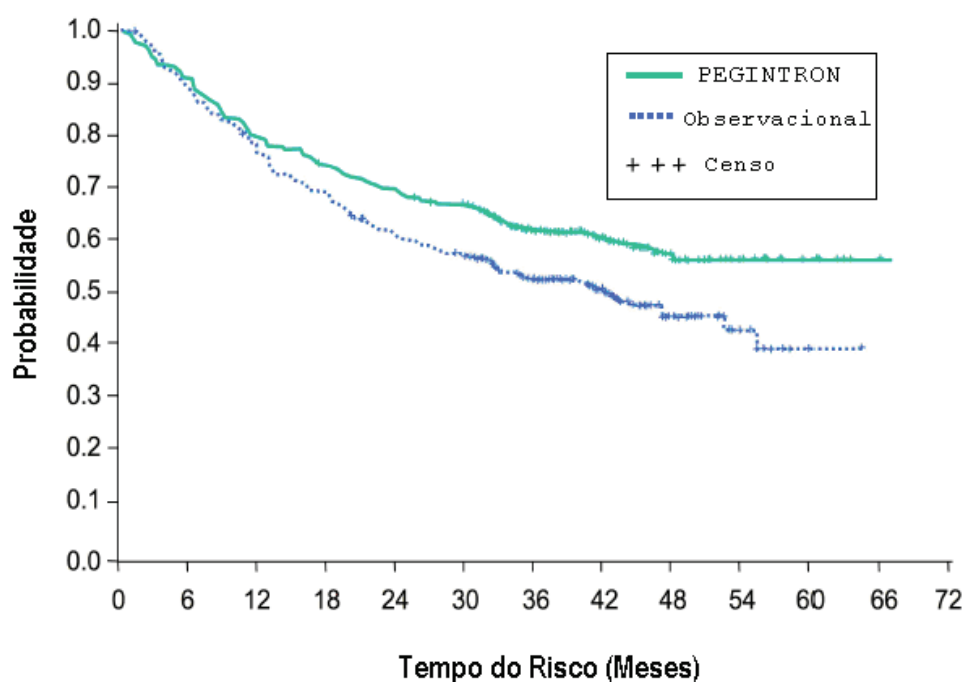


A melhora da Sobrevida Livre de Recidiva foi mais pronunciada nos pacientes com um menor envolvimento tumoral nos linfonodos baseada em subgrupos pré-definidos. Para o subgrupo de pacientes com linfonodo (microscópico) não-palpável clinicamente, a Taxa de Risco (TR) para Sobrevida Livre de Recidiva (SLR) foi de 0,73 [IC95% (0,57-0,94); $P = 0,016$, teste de log-

rank] a favor do tratamento com PEGINTRON, em comparação com 0,86 [IC95% (0,72-1,04)] em pacientes com linfonodos clinicamente palpáveis. Da mesma forma, a TR em pacientes com um linfonodo positivo foi de 0,71 [IC95% (0,57-0,90)] em comparação com 0,94 [IC95% (0,77-1,15)] em pacientes com mais de um linfonodo positivo.

A curva de Kaplan-Meier para o subgrupo de pacientes com linfonodos microscópicos não-palpáveis evidencia separação em torno de 12 meses que aumenta gradualmente ao longo do período de estudo é apresentada na **Figura 2**.

Figura 2 Curvas de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Recidiva em subgrupo de pacientes com linfonodos microscópicos não-palpáveis (em meses)

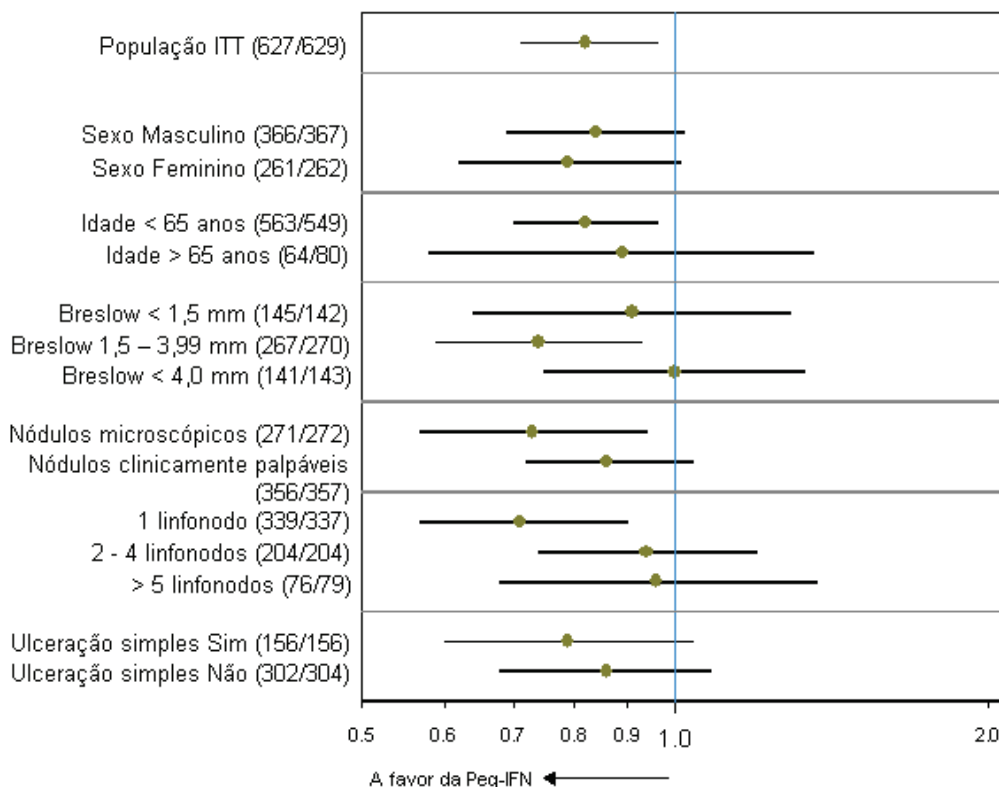


A Taxa de Risco (TR) para Sobrevida Livre de Metástase à Distância (SLMD) foi de 0,88 ([IC95% (0,75-1,03); $P = 0,107$, teste de log-rank] a favor do tratamento com PEGINTRON. Um aumento do tempo médio da SLMD de 9,4 meses é consistente com o aumento de 9,2 meses na média de Sobrevida Livre de Recidiva (SLR). Como observado para SLR, o efeito parece ser mais evidente em pacientes com menor envolvimento tumoral nos linfonodos.

PEGINTRON utilizado como tratamento adjuvante não foi associado com nenhum benefício na Sobrevida Global (SG) com a TR de 0,98 [IC95% (0,82-1,16)].

Para pacientes de 65 anos ou mais, a Taxa de Risco (TR) para Sobrevida Livre de Recidiva (SLR) foi de 0,89 [IC95% (0,58-1,36); $P = 0,595$, teste de log-rank] a favor do tratamento com PEGINTRON. Para pacientes com menos de 65 anos de idade, a TR para SLR foi de 0,82 [IC95% (0,70-0,96); $P = 0,012$, teste de log-rank] a favor do tratamento com PEGINTRON.

Figura 3 Sobrevida livre de recidiva da população ITT e subgrupos



A análise de sobrevida livre de recidiva do subgrupo por subconjuntos de estratificação (excluindo instituição) e idade demonstra consistência no efeito (**Figura 3**).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS AÇÕES

Estudos in vitro e in vivo sugerem que a atividade biológica da alfapeginterferona 2b é consequência de seu componente alfainterferona 2b.

As interferonas exercem suas atividades celulares ligando-se a receptores específicos na membrana da superfície celular. Estudos com outras interferonas demonstraram especificidade de espécies. No entanto, certas espécies de macacos, por exemplo, macaco-rhesus, são susceptíveis à estimulação farmacodinâmica após a exposição às interferonas humanas tipo 1.

Depois de ligar-se aos receptores na membrana celular, a interferona inicia uma sequência complexa de eventos intracelulares que inclui a indução de determinadas enzimas. Considera-se que esse processo, pelo menos em parte, seja responsável por diversas respostas celulares à interferona, inclusive inibição da replicação viral em células infectadas por vírus, inibição da proliferação celular e atividades imunomoduladoras, como aumento da atividade fagocítica de macrófagos e aumento da citotoxicidade específica dos linfócitos nas células-alvo.

Qualquer uma dessas atividades ou todas elas podem contribuir para os efeitos terapêuticos da interferona. A habilidade da alfapeginterferona 2b de inibir o crescimento do melanoma in vivo, pode envolver (direta ou indiretamente) um ou mais efeitos biológicos mencionados anteriormente.

A alfainterferona 2b recombinante também inibe a replicação viral in vitro e in vivo. Embora o seu modo de ação antiviral exato seja desconhecido, parece que a alfainterferona 2b recombinante altera o metabolismo celular do hospedeiro. Essa atividade inibe a replicação viral ou, se a replicação ocorrer, os vírions descendentes serão incapazes de deixar a célula.

TOXICOLOGIA PRÉ-CLÍNICA

alfapeginterferona 2b

Os eventos adversos não observados nos estudos clínicos não ocorreram nos estudos de toxicidade em macacos. Efeitos significativos em macacos incluíram leucopenia. Esses estudos foram limitados a 4 semanas por causa do aparecimento de anticorpos anti-interferona na maioria dos macacos.

Não foram realizados estudos de reprodução com alfapeginterferona 2b. Uma vez que a alfainterferona 2b se mostrou abortiva em primatas, a alfapeginterferona 2b provavelmente também provoca esse efeito. Os efeitos sobre a fertilidade não foram determinados. A alfapeginterferona 2b não mostrou nenhum potencial genotóxico.

A não-toxicidade do monometoxi-poli(etileno)glicol (mPEG), que é parte da molécula da alfapeginterferona 2b, foi demonstrada em estudos de toxicidade pré-clínicos agudos e subcrônicos em roedores e macacos, estudos de desenvolvimento embriofetal padronizados e em estudos de mutagenicidade in vitro.

peginterferona com ribavirina (segurança pré-clínica)

A alfapeginterferona 2b, quando usada em combinação com ribavirina, não causou nenhum efeito não observado previamente com outra substância ativa ou mesmo isoladamente. A maioria dos eventos relacionados ao tratamento foi anemia leve a moderada reversível e a gravidade desses efeitos foi maior do que quando o tratamento foi realizado com a substância ativa isoladamente.

FARMACOLOGIA CLÍNICA

A alfapeginterferona 2b é um conjugado covalente da alfainterferona 2b recombinante com monometoxi-poli(etileno)glicol. O peso molecular médio é de aproximadamente 31.300 daltons. Os estudos in vitro e in vivo sugerem que a atividade biológica da alfapeginterferona 2b é derivada da molécula de alfainterferona 2b.

A alfainterferona 2b recombinante é obtida a partir de um clone de *E. coli* que abriga um plasmídeo híbrido construído por engenharia genética que contém o gene da alfainterferona 2b de leucócitos humanos.

Farmacodinâmica

A farmacodinâmica da alfapeginterferona 2b foi avaliada em estudo com dose única crescente em indivíduos saudáveis, examinando-se as alterações da temperatura oral, das concentrações de proteínas efetoras como neopterina sérica, bem como o número de leucócitos e neutrófilos. Os indivíduos tratados com alfapeginterferona 2b apresentaram discretas elevações de temperatura corporal e dos níveis de neopterina e redução reversível do número de leucócitos e neutrófilos relacionadas à dose.

Farmacocinética

A alfapeginterferona 2b é um poli(etileno)glicol modificado (peguilado), derivado da alfainterferona 2b e predominantemente composto de espécies monopeguiladas. A meia-vida plasmática da alfapeginterferona 2b é prolongada em comparação com a da alfainterferona 2b não-peguilada. Após a administração subcutânea, a concentração sérica máxima ocorre entre 15 e 44 horas após a dose e são mantidas por até 48 a 72 horas. O volume de distribuição aparente médio é de 0,99 L/kg. Com administração múltipla, existe um acúmulo de interferonas imunorreativas.

A meia-vida de eliminação média (DP) da alfapeginterferona 2b é de aproximadamente 40 horas (13,3 horas) com depuração aparente de 22,0 mL/hr.kg. Os mecanismos envolvidos com a depuração de interferonas no homem não estão completamente elucidados. No entanto, a eliminação renal pode ser responsável pela menor parte (aproximadamente 30%) da depuração aparente da alfapeginterferona 2b.

Em pacientes com melanoma que receberam tratamento adjuvante com PEGINTRON, os valores médios de concentração máxima (C_{max}) e área sob a curva (AUC_(T)) após a administração de dose múltipla de 6 mcg/kg/semana foram de 5.070 pg/mL (CV = 51%) e 462 ng.hr/mL (CV = 35%), respectivamente. A meia-vida terminal média foi de aproximadamente 51 horas (CV = 18%). Após a administração de dose múltipla de 3 mcg/kg/semana, os valores

médios de C_{max} e $AUC_{(T)}$ foram de 2.620 pg/mL (CV = 33%) e 235 ng.hr/mL (CV = 24%), respectivamente. A meia-vida terminal média foi de aproximadamente de 43 horas (CV = 19%).

Fatores neutralizantes de interferona

Ensaaios com fatores neutralizantes de interferona foram realizados em amostras de soro de pacientes que receberam alfapeginterferona 2b no estudo clínico. Fatores neutralizantes de interferona são anticorpos que neutralizam a atividade antiviral da interferona. A incidência clínica desses fatores neutralizantes em pacientes que receberam alfapeginterferona 2b na dose de 0,5 mcg/kg foi de 1,1% e na dose de 1,5 mcg/kg foi de 2 a 3%.

Populações Especiais

Função renal

A depuração renal parece ser responsável por 30% da depuração total de alfapeginterferona 2b. Em estudo com dose única (1,0 mcg/kg) em pacientes com função renal comprometida, a C_{max} , a AUC e a meia-vida aumentaram conforme o grau de comprometimento renal (ver itens “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Após doses múltiplas de PEGINTRON (1 mcg/kg/semana administrado por via subcutânea por 4 semanas), a depuração sofre redução média de 17% em pacientes com insuficiência renal moderada (depuração de creatinina 30 - 49 mL/min) e de 44% em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina 10 - 29 mL/min), em comparação com aqueles com função renal normal. A depuração foi similar em pacientes com insuficiência renal grave que estavam, ou não, recebendo hemodiálise. A dose de PEGINTRON em monoterapia deve ser reduzida em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR: Modificação de dose”).

Não há dados disponíveis sobre a farmacocinética de PEGINTRON em indivíduos com insuficiência renal utilizando doses de 3 a 6 mcg/kg/semana.

Função hepática

A farmacocinética da alfapeginterferona 2b não foi avaliada em pacientes com disfunção hepática grave. Portanto, PEGINTRON não deve ser administrado nesses pacientes.

Pacientes idosos com 65 anos de idade ou mais

Não existe relação aparente entre a idade e a farmacocinética de PEGINTRON. Entretanto, assim como em pacientes mais jovens, deve-se determinar a função renal antes da administração de PEGINTRON.

Pacientes com menos de 18 anos

Não foram realizadas avaliações farmacocinéticas específicas nesses pacientes. PEGINTRON é indicado para o tratamento da hepatite C crônica em pacientes com 18 anos de idade ou mais.

Estudo de interação com metadona

A farmacocinética da administração concomitante de metadona e PEGINTRON foi avaliada em 18 pacientes com hepatite C crônica, que ainda não haviam sido tratados com alfapeginterferona 2b e estavam recebendo PEGINTRON 1,5 mcg/kg/semana por via subcutânea. Todos os pacientes receberam terapia de manutenção com metadona (≥ 40 mg/dia), antes de iniciar a terapia com PEGINTRON. A área sob a curva (AUC) média de metadona foi aproximadamente 16% maior após 4 semanas de tratamento com PEGINTRON comparada com os dados basais.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por:

- Pessoas com hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer interferona ou a qualquer um dos excipientes;
- Mulheres grávidas. O tratamento de PEGINTRON em combinação com ribavirina não deve ser iniciado antes de um exame comprovando a não existência de gravidez;
- Pacientes com hepatite autoimune ou histórico de doença autoimune;
- Pacientes com hepatopatia descompensada;
- Pacientes com depuração de creatinina < 50 mL/min, quando utilizado em combinação com a ribavirina.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

Este medicamento é contraindicado para uso por homens cujas parceiras estão grávidas, quando combinado com ribavirina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Alterações psiquiátricas e do Sistema Nervoso Central (SNC)

Pacientes com histórico ou condições psiquiátricas graves: Se a terapia combinada de PEGINTRON com ribavirina for necessária em pacientes adultos com histórico ou condições psiquiátricas graves, o tratamento deve ser iniciado somente após confirmação do diagnóstico individual apropriado e gerenciamento terapêutico da condição psiquiátrica.

O tratamento com interferona pode estar associado com sintomas exacerbados de transtornos psiquiátricos em pacientes infectados com HCV, co-ocorrência de transtornos psiquiátricos e transtornos por uso de substâncias de abuso. Se o tratamento com interferona for considerado necessário em pacientes com história prévia ou existência de doença psiquiátrica ou com transtornos por uso de substâncias de abuso, a fim de alcançar com sucesso a adesão ao tratamento com interferonas, um gerenciamento adequado dos sintomas psiquiátricos e uso de substâncias requer estratégia de diagnóstico individual e frequente monitoramento dos sintomas psiquiátricos. A intervenção precoce para re-emergência ou desenvolvimento de sintomas neuropsiquiátricos e uso de substâncias de abuso é recomendada.

Se forem observados efeitos neuropsiquiátricos graves, especialmente depressão, a terapia combinada de PEGINTRON deve ser descontinuada. Efeitos graves sobre o SNC, principalmente depressão e pensamentos homicidas, foram observados em pacientes tratados com PEGINTRON e, pensamentos suicidas, suicídio ou tentativa de suicídio, foram observados em alguns pacientes com hepatite durante a terapia combinada de PEGINTRON. Outros efeitos sobre o SNC, manifestados por comportamento agressivo, às vezes dirigido a outros, psicose incluindo alucinações, confusão e alterações do estado mental também foram observados. Esses efeitos adversos ocorreram em pacientes adultos tratados com doses recomendadas, bem como naqueles em uso de doses maiores de alfainterferona. Perda de consciência mais significativa e coma, incluindo casos de encefalopatia, foram observadas em alguns pacientes, geralmente mais velhos, tratados com doses mais altas de alfainterferona. Embora esses efeitos sejam geralmente reversíveis, duraram até 3 semanas em alguns pacientes. Foram raros os relatos de epilepsia com altas doses de alfainterferonas.

Se os pacientes desenvolverem alterações psiquiátricas ou do SNC, inclusive depressão, é recomendável que sejam acompanhados cuidadosamente durante o tratamento e no período de acompanhamento por 6 meses. Se tais sintomas aparecerem, a gravidade potencial desses efeitos indesejáveis deve ser levada em conta na prescrição. Se os sintomas psiquiátricos persistirem ou piorarem, ou forem identificadas ideias suicidas ou comportamento agressivo, recomenda-se descontinuar a terapia combinada de PEGINTRON com ribavirina e encaminhar o paciente para tratamento psiquiátrico apropriado.

Sistema cardiovascular

Assim como com a alfainterferona, pacientes com histórico de insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio e/ou arritmias cardíacas anteriores ou atuais recebendo PEGINTRON exigem acompanhamento cuidadoso. Recomenda-se que pacientes com anormalidades cardíacas pré-existentes sejam submetidos a eletrocardiogramas antes e durante o tratamento. Arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) geralmente respondem à terapia convencional, mas podem exigir a descontinuação de PEGINTRON. Pacientes sem evidência prévia de doença cardíaca têm relatado raramente cardiomiopatia, que pode ser reversível com a descontinuação de alfainterferona.

Hipersensibilidade aguda

Raramente foram observadas reações de hipersensibilidade aguda (p. ex., urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia) à alfainterferona 2b durante sua administração. Se uma dessas reações ocorrer durante o tratamento com PEGINTRON, deve-se descontinuar o tratamento e introduzir imediatamente a terapia clinicamente indicada. Erupções cutâneas transitórias não necessitam de interrupção do tratamento.

Função hepática

Assim como nos tratamentos com qualquer interferona, deve-se descontinuar o tratamento com PEGINTRON em pacientes que desenvolverem prolongamento dos marcadores de coagulação que possam indicar descompensação hepática.

Fígado/rins – rejeição de transplante

Não foram estudadas a segurança e a eficácia de PEGINTRON ou da combinação de PEGINTRON com ribavirina no tratamento de hepatite C em pacientes com fígado ou outro órgão transplantado. Dados preliminares indicam que a terapia com alfainterferona pode estar associada ao aumento da taxa de rejeição no transplante de rins. Rejeição de fígado transplantado também foi relatada, mas não foi estabelecida uma relação causal com a terapia de alfainterferona.

Febre

Embora a febre possa estar associada com a síndrome semelhante à gripe, descrita comumente durante qualquer tratamento com interferona, outras causas de febre persistente precisam ser excluídas.

Hidratação

Deve-se manter uma hidratação adequada em pacientes tratados com PEGINTRON porque, em alguns pacientes tratados com alfainterferona, observou-se hipotensão relacionada à redução hídrica; portanto, pode haver necessidade de reposição hídrica.

Alterações pulmonares

Raramente se observaram infiltrados pulmonares, pneumonite, pneumonia e até mesmo óbito, em pacientes tratados com a alfainterferona.

Devem ser feitas radiografias torácicas em qualquer paciente que desenvolva febre, tosse, dispneia ou outros sintomas respiratórios. Se forem observadas infiltrações pulmonares, ou se houver evidência de comprometimento da função pulmonar, o paciente deverá ser monitorado cuidadosamente e, se necessário, o tratamento com PEGINTRON deverá ser interrompido. A interrupção imediata da terapia e o tratamento com corticosteroides estão associados à melhora dos eventos adversos pulmonares.

Doenças autoimunes

O desenvolvimento de autoanticorpos foi relatado durante o tratamento com a alfainterferona. As manifestações clínicas da doença autoimune durante a terapia com interferona podem ocorrer mais frequentemente em pacientes com predisposição ao desenvolvimento de distúrbios autoimunes.

Alterações oculares

Distúrbios oftalmológicos, inclusive hemorragias de retina, exsudatos algodinosos e obstrução de artéria ou veia da retina, foram descritos em raras circunstâncias depois do tratamento com alfainterferona (ver item “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Todos os pacientes devem realizar exames oftalmológicos. Qualquer paciente que se queixe de sintomas oculares, como perda da acuidade visual ou do campo visual, deve ser submetido a exame oftalmológico imediato e completo. Como esses eventos oculares podem ocorrer em conjunto com outras doenças, são recomendados exames oftalmológicos periódicos durante o tratamento com PEGINTRON em pacientes com distúrbios que possam ser associados à retinopatia, como diabetes melito ou hipertensão. Deve-se considerar a descontinuação do tratamento com PEGINTRON em pacientes que desenvolverem novos distúrbios oftalmológicos ou agravamento desses.

Alterações tireoidianas

Raramente, os pacientes tratados de hepatite C crônica com alfainterferona desenvolveram anormalidades tireoidianas, quer seja hipo ou hipertireoidismo. Se, durante o curso da terapia, o paciente desenvolver sintomas de uma possível disfunção da tireoide, deve-se determinar os níveis de hormônio tireoestimulante (TSH). Na presença da disfunção tireoidiana, o tratamento com PEGINTRON poderá ser mantido se for possível manter os níveis de TSH dentro dos limites normais pelo uso de medicação.

Distúrbios dentais e periodontais

Distúrbios dentais e periodontais têm sido relatados por pacientes com hepatite recebendo tratamento combinado de peginterferona com a ribavirina. Relatou-se, também, que a boca seca teve um efeito prejudicial nos dentes e membrana mucosa oral durante o tratamento de longa duração dessa combinação (ribavirina e alfapeginterferona 2b). Os pacientes devem escovar

cuidadosamente os dentes duas vezes por dia e fazer exames odontológicos regularmente. Alguns pacientes também relataram vômito e foram orientados a enxaguar cuidadosamente a boca após a sua ocorrência.

Distúrbios metabólicos

Como foram observados hipertrigliceridemia e agravamento desta, às vezes graves, recomenda-se monitorar os níveis lipídicos.

Coinfecção por HCV e HIV

Em pacientes coinfectados por HCV e HIV com contagem de CD4 menor que 200 células/mcL, os dados disponíveis de segurança e eficácia (n = 25) são limitados. Portanto, deve-se ter cautela no tratamento de pacientes com baixa contagem de CD4.

Consulte a bula do medicamento antirretroviral a ser administrado concomitantemente com a terapia de HCV para conhecimento e manejo da toxicidade específica de cada produto e o potencial de sobreposição de toxicidade com PEGINTRON e ribavirina.

Outras

Em virtude de relatos de exacerbação da doença psoriásica pré-existente e sarcoidose, o uso de PEGINTRON em pacientes com psoríase ou sarcoidose é recomendado apenas se o potencial benefício justificar o potencial risco.

Exames laboratoriais

Exames hematológicos padrão, bioquímica sanguínea e provas de função tireoidiana são recomendados para todos os pacientes antes do início do tratamento com PEGINTRON. Os valores basais aceitáveis que podem ser considerados como orientação antes de se iniciar o tratamento com PEGINTRON são:

- Plaquetas	$\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Número absoluto de neutrófilos	$\geq 1.500/\text{mm}^3$
- Nível de Hormônio Tireoestimulante (TSH)	dentro dos limites normais

Em pacientes com hepatite:

Os exames laboratoriais devem ser feitos nas semanas 2 e 4 da terapia e periodicamente durante o tratamento de maneira clinicamente apropriada.

Em pacientes com melanoma:

Os valores basais adicionais que podem ser considerados antes do início do tratamento:

- ALT/AST < 2X limite normal superior

Avaliações laboratoriais devem ser conduzidas nas semanas 2 e 8 da terapia e periodicamente (a cada 6 meses) durante o tratamento de maneira clinicamente apropriada.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

Pacientes que desenvolvam fadiga, sonolência ou confusão durante o tratamento com PEGINTRON devem ser orientados a evitar dirigir ou operar máquinas.

Uso durante a gravidez e a lactação

Categoria C.

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

MONOTERAPIA para hepatite e melanoma:

A alfainterferona 2b se mostrou abortiva em primatas. É provável que PEGINTRON também provoque esses efeitos. Como não existem dados sobre o uso de PEGINTRON em gestantes, seu uso não é recomendado durante a gravidez.

PEGINTRON é recomendado para uso em mulheres em idade fértil somente se estiverem realizando contracepção eficaz durante o período de tratamento.

Não se sabe se os componentes desse produto são excretados no leite humano. Portanto, deve-se optar entre interromper o tratamento ou o aleitamento materno considerando a importância do medicamento para a mãe.

TERAPIA COMBINADA para hepatite:

A terapia combinada de PEGINTRON com ribavirina não deve ser utilizada durante a gravidez. Teratogenia significativa e/ou potencial embriocida foram demonstrados para a ribavirina em todas as espécies animais em que se conduziram estudos adequados, ocorrendo em doses correspondentes a apenas 1/20 da dose humana recomendada. Foram observadas malformações no crânio, palato, olhos, maxilar, membros, esqueleto e trato gastrointestinal. A incidência e a gravidade dos efeitos teratogênicos aumentam de acordo com o aumento da dose de ribavirina. A sobrevivência dos fetos e da prole foi reduzida.

Pacientes do sexo feminino: A ribavirina não deve ser utilizada por mulheres grávidas (ver item “4. CONTRAINDICAÇÕES”). Deve-se tomar extremo cuidado para evitar gravidez. A terapia com ribavirina não deve ser iniciada até que se tenha obtido um teste negativo de gravidez imediatamente antes do início da terapia. Deve ser utilizado método contraceptivo efetivo pela mulher e seu parceiro durante e após 6 meses da conclusão do tratamento; como rotina, é necessária a realização mensal de testes de gravidez. Se ocorrer gravidez durante o tratamento ou nos 6 meses posteriores à conclusão deste, a paciente deve ser avisada sobre o risco significativo de teratogênese devido à ribavirina.

Pacientes do sexo masculino e suas parceiras: Deve-se tomar extremo cuidado para evitar gravidez de parceiras de pacientes do sexo masculino em tratamento com ribavirina. Há um acúmulo intracelular de ribavirina que é lentamente depurada do organismo. Em estudos com animais, a ribavirina produz alterações no esperma em doses abaixo da clínica. Não se sabe se a ribavirina contida no esperma pode exercer um efeito teratogênico sobre a fertilização do óvulo. Pacientes do sexo masculino e suas parceiras em idade fértil devem, portanto, ser aconselhados a utilizar um método contraceptivo efetivo durante o tratamento com ribavirina e 6 meses após a conclusão do mesmo. O tratamento com PEGINTRON em combinação com ribavirina é recomendado para mulheres férteis apenas se estiverem utilizando métodos contraceptivos efetivos durante o período de tratamento.

Lactação: Não se sabe se a alfapeginterferona 2b em combinação com ribavirina é excretada no leite humano. Devido ao potencial de causar efeitos adversos nos bebês, o aleitamento materno deverá ser descontinuado antes do início do tratamento.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**Hepatite**

Não foram notadas interações farmacocinéticas entre PEGINTRON e ribavirina em estudo farmacocinético de doses múltiplas.

Resultados de um estudo de dose múltipla avaliando os substratos P450 em pacientes com hepatite C crônica recebendo PEGINTRON (1,5 mcg/kg), uma vez por semana por 4 semanas, não demonstraram efeitos sobre a atividade do CYP1A2, CYP3A4 ou N-acetiltransferase. Houve um aumento de 27% na atividade do CYP2C8/9 e 69% de aumento no CYP2D6. Deve-se ter cautela na administração de PEGINTRON com medicamentos metabolizados pelo CYP2C8/9 e CYP2D6, especialmente aqueles com índice terapêutico estreito.

Coinfecção por HCV e HIV

Análogos nucleosídeos: a ribavirina demonstrou in vitro inibir a fosforilação da zidovudina e estavudina. O significado clínico dessas descobertas não é conhecido. No entanto, levantaram a possibilidade de que o uso concomitante da ribavirina com zidovudina ou estavudina possa levar ao aumento do HIV no plasma. Portanto, recomenda-se que os níveis plasmáticos HIV-RNA sejam cuidadosamente monitorados em pacientes tratados concomitantemente com ribavirina e um desses dois agentes. Se os níveis de HIV-RNA aumentarem, o uso da ribavirina associado com inibidores de transcriptase reversa deve ser revisto (ver a bula da ribavirina).

O uso de análogos de nucleosídeos, isolado ou em associação com outros nucleosídeos, resulta em acidose láctica. Farmacologicamente, a ribavirina aumenta os metabólitos fosforilados dos nucleosídeos de purina in vitro. Essa atividade potencializa o risco de acidose láctica induzida por nucleosídeos análogos da purina (por exemplo, didanosina ou abacavir). A coadministração



de ribavirina e didanosina não é recomendada. Foram relatados casos de toxicidade mitocondrial, em especial acidose lática e pancreatite, sendo algumas fatais (ver a bula da ribavirina).

Pacientes coinfectados com o HIV e que estejam recebendo HAART (terapia antirretroviral altamente ativa) podem correr um risco maior de desenvolver acidose lática. Deve-se ter cautela ao adicionar um tratamento com PEGINTRON e ribavirina à HAART.

Melanoma

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com alfapeginterferona 2b nas doses usadas para o tratamento de melanoma.

Monitorar cuidadosamente quando usado em combinação com fármacos metabolizados por CYP2C9 ou CYP2D6.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (entre 2 e 8°C). Não congelar.

O prazo de validade do medicamento é 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. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparado, este medicamento pode ser utilizado em 24 horas quando armazenado entre 2 e 8°C.

Aspecto físico

PEGINTRON poderá se apresentar como um pó branco ou como um sólido compactado, que pode estar inteiro ou fragmentado. Após a reconstituição, a solução é límpida, incolor e livre de partículas visíveis, podendo apresentar um pequeno anel de minúsculas bolhas ao redor da superfície.

Características organolépticas

PEGINTRON não apresenta características organolépticas específicas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Hepatite

Hepatite B Crônica

PEGINTRON é administrado por via subcutânea na dose de 1,0 a 1,5 mcg/kg uma vez por semana durante pelo menos 24 semanas e até um máximo de 52 semanas. A dose deve ser calculada com base na eficácia e segurança previstas. Os pacientes com genótipo C e D difíceis de tratar podem se beneficiar com uma dose mais alta e maior tempo de tratamento. O tratamento com PEGINTRON deve ser iniciado e monitorado somente por médicos com experiência no tratamento de pacientes com hepatite B.

Quando se recomenda a autoadministração, o paciente deverá ser orientado a variar o local da injeção a cada administração.

Hepatite C Crônica

MONOTERAPIA COM PEGINTRON

A monoterapia com PEGINTRON é administrada por via subcutânea na dose de 0,5 ou 1,0 mcg/kg uma vez por semana, durante pelo menos 6 meses. A dose deve ser calculada com base na eficácia e segurança previstas. O tratamento com PEGINTRON deverá ser iniciado e acompanhado apenas por médicos com experiência no tratamento de pacientes com hepatite C. Em pacientes que apresentarem ausência de HCV-RNA em 6 meses, o tratamento é mantido por

mais 6 meses, ou seja, 1 ano. Nos pacientes que apresentarem resposta virológica na Semana 12, o tratamento deve continuar por um período de 9 meses (total de 1 ano de tratamento).

Quando se recomenda a autoadministração, o paciente deverá ser orientado a variar o local da injeção a cada administração.

Em pacientes que não apresentarem ausência de HCV-RNA em 6 meses, o tratamento com PEGINTRON deverá ser interrompido.

PEGINTRON em monoterapia não foi estudado em pacientes coinfectados por hepatite C crônica e HIV.

TERAPIA COMBINADA DE PEGINTRON COM RIBAVIRINA

PEGINTRON 1,5 mcg/kg/semana subcutâneo em combinação com ribavirina cápsulas.

A dose de ribavirina a ser usada em combinação com PEGINTRON é baseada no peso corpóreo do paciente (**Tabela 7**). As cápsulas de ribavirina devem ser administradas por via oral, diariamente, em duas doses, durante as refeições (pela manhã e à noite).

Tabela 7 Dose diária de ribavirina baseada no peso corpóreo		
Peso do paciente (kg)	Dose diária de ribavirina	Número de cápsulas de 200 mg
< 65	800 mg	4 ^a
65 - 80	1.000 mg	5 ^b
81 - 105	1.200 mg	6 ^c
> 105	1.400 mg	7 ^d

a: 2 pela manhã, 2 à noite

b: 2 pela manhã, 3 à noite

c: 3 pela manhã, 3 à noite

d: 3 pela manhã, 4 à noite

Como uma alternativa para o cálculo exato da dose, uma dose simplificada de PEGINTRON foi desenvolvida baseada na experiência de estudos clínicos (ver **Tabela 8**). Essa tabela coordena a dose simplificada de PEGINTRON por grupos baseados em peso e indica a dose da apresentação mais apropriada. Ela também indica a dose correspondente de cápsulas de ribavirina.

PEGINTRON é administrado por via subcutânea uma vez por semana. As cápsulas de ribavirina são administradas por via oral, todos os dias, divididas em duas doses nas refeições (manhã e noite).

Tabela 8 Dose para Terapia Combinada				
Peso (kg)	PEGINTRON		ribavirina cápsulas	
	Concentração/frasco-ampola (mcg/0,5 mL)	Administrar uma vez por semana (mL)	Dose diária total (mg)	Número de cápsulas (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^a
40 - 50	80	0,4	800	4 ^a
51 - 64	80	0,5	800	4 ^a
65 - 75	100	0,5	1.000	5 ^b
76 - 80	120	0,5	1.000	5 ^b
81 - 85	120	0,5	1.200	6 ^c
86 - 105	150	0,5	1.200	6 ^c
> 105	150	0,5	1.400	7 ^d

a: 2 pela manhã, 2 à noite

b: 2 pela manhã, 3 à noite

c: 3 pela manhã, 3 à noite

d: 3 pela manhã, 4 à noite

Duração do tratamento em pacientes sem tratamento prévio**Previsibilidade da resposta virológica sustentada:**

Deve ser considerada a descontinuação da terapia combinada de PEGINTRON após 12 a 24 semanas de terapia se o paciente falhar em demonstrar uma resposta virológica precoce definida como HCV-RNA indetectável ou pelo menos uma redução de 2 log₁₀ a partir do nível basal no título viral por 12 semanas de terapia.

Os pacientes infectados com vírus genótipo 1, que não alcançaram a resposta virológica na Semana 12, possuem menor chance de se tornar respondedores virológicos sustentados.

- **Genótipo 1:** para pacientes que exibiram resposta virológica na semana 12, o tratamento deve continuar por outro período de nove meses (total de 48 semanas). No subgrupo de pacientes infectados com genótipo 1 e baixa carga viral (< 2.000.000 cópias/mL) que se tornaram HCV-RNA negativo na Semana 4 do tratamento e continuam negativos na Semana 24, o tratamento pode ser interrompido ou prosseguir por mais 24 semanas (duração total do tratamento de 48 semanas). No entanto, uma duração total do tratamento de 24 semanas pode ser associada com um risco maior de recidiva do que o tratamento com 48 semanas.
- **Genótipos 2 ou 3:** recomenda-se que todos os pacientes sejam tratados por 24 semanas, exceto os coinfectados por hepatite C crônica e HIV, que devem ser tratados por 48 semanas.
- **Genótipo 4:** em geral, pacientes infectados com genótipo 4 são considerados difíceis de tratar e, dados limitados de estudo (n = 66), indicam que eles são compatíveis com a duração do tratamento do genótipo 1.

Coinfecção por HCV e HIV

A duração recomendada do tratamento para pacientes coinfectados por HCV e HIV é de 48 semanas, independentemente do genótipo.

Previsibilidade da resposta e não-resposta em pacientes coinfectados por HCV e HIV

A resposta virológica precoce até a Semana 12, definida como uma diminuição de 2 log₁₀ de carga viral ou níveis indetectáveis de HCV-RNA, demonstrou ser previsível para resposta virológica sustentada. O valor preditivo negativo para resposta virológica sustentada em pacientes coinfectados por HCV e HIV, tratados com a combinação de PEGINTRON/ribavirina, foi de 99% (67/68; Estudo 1) (ver no item de estudos clínicos: “Pacientes coinfectados por HCV e HIV”). Um valor preditivo positivo de 50% (52/104; Estudo 1) foi observado para pacientes coinfectados por HCV e HIV recebendo a terapia combinada.

Duração do tratamento – retratamento para falha de terapias anteriores (recidivantes e não-respondedores)

Previsibilidade da resposta virológica sustentada: todos os pacientes recidivantes e não-respondedores, independentemente do genótipo, que tenham HCV-RNA sérico indetectável na Semana 12, devem ser tratados por 48 semanas. Pacientes retratados que tenham falhado ao tentar alcançar a resposta virológica na Semana 12, possuem alta probabilidade de não se tornarem respondedores virológicos sustentados (ver no item de estudos clínicos: “Retratamento com PEGINTRON e ribavirina em estudo clínico envolvendo pacientes com falha no tratamento anterior”).

Modificação de dose

Se ocorrerem reações adversas graves ou anormalidades laboratoriais durante o tratamento com PEGINTRON ou PEGINTRON com ribavirina, deve-se modificar apropriadamente a dose de cada um dos medicamentos, até que o evento adverso desapareça. A redução de dose da terapia combinada de PEGINTRON/ribavirina é realizada em duas etapas, a começar da dose inicial de 1,5 mcg/kg/semana, para 1 mcg/kg/semana e, em seguida, para 0,5 mcg/kg/semana, se necessário. Para pacientes em monoterapia de PEGINTRON: ver a Tabela 9a para o roteiro de modificação de dose. Os seguintes roteiros para modificação de doses baseados em valores laboratoriais foram desenvolvidos em estudos clínicos (ver **Tabela 9a** “Roteiro para modificação de dose para PEGINTRON” e a **Tabela 9b** “Roteiro para modificação de dose para terapia combinada de PEGINTRON”).

Tabela 9a Roteiro para modificação de dose para PEGINTRON

Valores laboratoriais	Redução para metade da dose de PEGINTRON se:	Descontinuação da terapia com PEGINTRON se:
Neutrófilos	$< 0,75 \times 10^9/L$	$< 0,5 \times 10^9/L$
Plaquetas	$< 50 \times 10^9/L$	$< 25 \times 10^9/L$

Tabela 9b Roteiro para modificação de dose para terapia combinada de PEGINTRON

Valores laboratoriais	Ajuste somente da dose de ribavirina (ver Nota 1) se:	Ajuste somente da dose de PEGINTRON (ver Nota 2) se:	Descontinuação da terapia combinada com PEGINTRON se:
Hemoglobina	$< 10 \text{ g/dL}$	-	$< 8,5 \text{ g/dL}$
Hemoglobina em: pacientes com histórico de doença cardíaca estável	Redução $\geq 2 \text{ g/dL}$ na hemoglobina durante qualquer período de 4 semanas durante o tratamento (redução de dose permanente)		$< 12 \text{ g/dL}$ após 4 semanas de redução de dose
Leucócitos	-	$< 1,5 \times 10^9/L$	$< 1,0 \times 10^9/L$
Neutrófilos	-	$< 0,75 \times 10^9/L$	$< 0,5 \times 10^9/L$
Plaquetas	-	$< 50 \times 10^9/L$	$< 25 \times 10^9/L$
Bilirrubina direta	-	-	$2,5 \times \text{LSN}^*$
Bilirrubina indireta	$> 5 \text{ mg/dL}$	-	$> 4 \text{ mg/dL}$ (por > 4 semanas)
Creatinina	-	-	$> 2,0 \text{ mg/dL}$
ALT/AST	-	-	2 x basal e $> 10 \times \text{LSN}^*$

* Limite superior da normalidade

Nota 1: A primeira redução de dose da ribavirina é de 200 mg/dia (exceto para pacientes recebendo 1.400 mg, que devem ter dose reduzida de 400 mg/dia). Se necessário, a segunda redução de dose de ribavirina é de um adicional de 200 mg/dia.

Nota 2: Primeira redução de dose de PEGINTRON é para 1 mcg/kg/semana. Se necessário, a segunda redução de dose de PEGINTRON é para 0,5 mcg/kg/semana.

Esquema simplificado de redução de dose: A redução de dose em pacientes usando o esquema simplificado de dose, deve ser alcançada por meio do uso de uma concentração diferente de PEGINTRON (a menor disponível) ou administrando um volume menor.

Melanoma

Pré-medicação em pacientes com melanoma

É recomendada pré-medicação oral com 500 – 1.000 mg de paracetamol, 30 minutos antes da primeira dose oncológica de PEGINTRON. Se necessário, 500 – 650 mg de paracetamol a cada 4 a 6 horas podem ser continuados conforme necessidade, mas não deve exceder 3.000 mg/dia.

Dose recomendada para indução e tratamento de manutenção em pacientes com melanoma

A dose recomendada de PEGINTRON para melanoma é de 6 mcg/kg/semana via subcutânea por 8 doses (fase de indução), seguida de 3 mcg/kg/semana via subcutânea (fase de manutenção) se tolerado para um tratamento com duração total de até 5 anos. A dose deve ser ajustada para manter a escala de desempenho da Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0 a 1. O volume de PEGINTRON injetado depende do peso do paciente.

Modificação de dose:

Os pacientes devem ser mantidos em tratamento em um ECOG PS 0 a 1 se tolerado por até 5 anos. Pode-se necessitar de modificação de dose ou sua interrupção para controlar a toxicidade ou manter o ECOG PS 0 a 1.

- PEGINTRON deve ser permanentemente suspenso nos casos de:
 - distúrbio neuropsiquiátrico persistente ou piora
 - toxicidade não-hematológica de grau 4
 - incapacidade de tolerar uma dose de 1 mcg/kg/semana
 - retinopatia ou piora
- Suspende PEGINTRON se:
 - Contagem absoluta de neutrófilos (ANC) $< 0,5 \times 10^9/L$
 - Contagem de plaqueta (PLT) $< 50 \times 10^9/L$
 - ECOG PS ≥ 2
 - Toxicidade não-hematológica \geq grau 3
- Continuar a administração com uma dose reduzida (ver **Tabela 10**) quando apresentar:
 - Contagem absoluta de neutrófilos (ANC) $\geq 0,5 \times 10^9/L$
 - Contagem de plaqueta (PLT) $\geq 50 \times 10^9/L$
 - ECOG PS 0-1
 - Toxicidade não-hematológica for completamente resolvida ou melhorada para Grau 1

Tabela 10 Modificação da dose de PEGINTRON	
Níveis de Modificação de Dose de PEGINTRON para Tratamento de Indução	Modificação de Dose para Doses de 1 a 8
6 mcg/kg/semana	Primeira Modificação de Dose: 3 mcg/kg/semana Segunda Modificação de Dose: 2 mcg/kg/semana Terceira Modificação de Dose: 1 mcg/kg/semana Suspensão permanente do tratamento se for incapaz de tolerar 1 mcg/kg/semana
Níveis de Modificação de Dose de PEGINTRON para Tratamento de Manutenção	Modificação de Dose para Doses de 9 a 260
3 mcg/kg/semana	Primeira Modificação de Dose: 2 mcg/kg/semana Segunda Modificação de Dose: 1 mcg/kg/semana Suspensão permanente do tratamento se for incapaz de tolerar 1 mcg/kg/semana

Populações especiais

Uso em insuficiência renal

Hepatite

Monoterapia: A dose inicial de PEGINTRON deve ser reduzida em 25% em pacientes com hepatite C crônica com disfunção renal moderada (depuração de creatinina 30 - 50 mL/min). Pacientes com disfunção renal grave (depuração de creatinina 10 - 29 mL/min), incluindo os

que estão sob hemodiálise, devem ter a dose inicial reduzida em 50%. Se a função renal diminuir durante o tratamento, a terapia com PEGINTRON deve ser descontinuada.

Terapia combinada: Pacientes com depuração de creatinina < 50 mL/min não deverão ser tratados com PEGINTRON em combinação com a ribavirina (ver item “4. CONTRAINDICAÇÕES”). Quando PEGINTRON é administrado em combinação com a ribavirina, os indivíduos com insuficiência renal e/ou acima de 50 anos devem ser cuidadosamente monitorados em relação ao desenvolvimento de anemia.

É aconselhável que a função renal seja avaliada em todos os pacientes antes do início do tratamento com PEGINTRON. Recomenda-se que pacientes com comprometimento moderado da função renal sejam acompanhados cuidadosamente e que a dose de PEGINTRON seja reduzida, se clinicamente indicado. Se o nível de creatinina sérica aumentar para > 2 mg/dL (ver **Tabela 9b**), a terapia com PEGINTRON deverá ser descontinuada (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Melanoma

PEGINTRON não foi estudado nas doses usuais para o tratamento de melanoma em pacientes com insuficiência renal. PEGINTRON deve ser usado com cautela em pacientes com disfunção renal moderada a grave. Se a função renal reduzir durante o tratamento, a terapia com PEGINTRON deverá ser descontinuada.

Em todos os pacientes

Uso em insuficiência hepática

A segurança e a eficácia da terapia com PEGINTRON não foram avaliadas em pacientes com disfunção hepática grave e, portanto, PEGINTRON não deve ser usado por esses pacientes.

Uso em pacientes idosos (com 65 anos de idade ou mais)

Não existe relação aparente entre a idade e a farmacocinética de alfapeginterferona 2b. Entretanto, assim como em pacientes mais jovens, deve-se determinar a função renal antes da administração de PEGINTRON. Em estudo clínico pivotal com melanoma, a segurança e eficácia da terapia com PEGINTRON foi avaliada em 64 pacientes ≥ 65 anos.

Uso em pacientes abaixo dos 18 anos de idade

PEGINTRON não é recomendado para uso em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade, uma vez que a segurança e a eficácia não foram avaliadas nesses grupos (ver item “1. INDICAÇÕES”).

Preparação e Administração

PEGINTRON é apresentado da seguinte forma:

Apresentação	concentração em 0,5 mL*	quantidade de alfapeginterferona 2b/frasco-ampola*
PEGINTRON 200 mcg	200 mcg	296 mcg
PEGINTRON 300 mcg	300 mcg	444 mcg

*Cada frasco-ampola deve ser reconstituído com 0,7 mL de diluente (água estéril para injeção), sendo que o volume total reconstituído será de 0,74 mL. O volume não utilizado deve ser desprezado.

Antes da reconstituição, PEGINTRON poderá se apresentar como um pó branco ou um sólido compactado, que pode estar inteiro ou fragmentado.

PEGINTRON é usado em administração subcutânea após reconstituição do pó, conforme as instruções.

Para reconstituir PEGINTRON: Usando seringa de 1 mL esterilizada e uma agulha para injeção, injete **LENTAMENTE** 0,7 mL de diluente no frasco de PEGINTRON, fazendo com que o jato escorra pela parede de vidro do frasco. É aconselhável não direcionar o jato diretamente no pó branco (compactado ou não) ou injetar o diluente rapidamente, uma vez que isso produzirá uma

quantidade maior de bolhas. Remova a seringa e a agulha do frasco com a solução reconstituída. A solução poderá se apresentar opaca ou borbulhante durante alguns minutos. Gire o frasco suavemente com movimentos de rotação para completar a dissolução do pó. **Não agite**, apenas vire suavemente o frasco de cabeça para baixo. O conteúdo deverá estar completamente dissolvido. Uma vez que a solução estiver assentada e todas as bolhas tiverem subido para a superfície da solução, deve-se obter uma solução límpida com um pequeno anel de minúsculas bolhas ao redor da superfície. Em seguida, a dose apropriada poderá ser retirada com uma seringa esterilizada para injeção subcutânea e, em seguida, ser injetada.

Uma pequena quantidade de volume é perdida durante a preparação de PEGINTRON no momento em que a dose é medida e injetada.

Cada unidade contém um excesso de diluente e de pó liofilizado de PEGINTRON para garantir a administração da dose indicada em 0,5 mL de PEGINTRON. **A concentração indicada no rótulo estará contida em 0,5 mL da solução reconstituída.** A solução reconstituída para cada uma das apresentações citadas terá uma concentração de 200 mcg/0,5 mL (total de 296 mcg de alfapeginterferona 2b por frasco-ampola para ser reconstituído em 0,7 mL de diluente) ou 300 mcg/0,5 mL (total de 444 mcg de alfapeginterferona 2b por frasco-ampola para ser reconstituído em 0,7 mL de diluente).

Como todo produto parenteral, verifique visualmente a solução reconstituída antes da administração. Não administre se houver alteração da cor. Despreze toda solução não utilizada. PEGINTRON não pode ser misturado com outros medicamentos injetáveis.

Estabilidade da solução reconstituída

As estabilidades química e física da solução reconstituída foram demonstradas durante 24 horas em temperatura entre 2 e 8°C. Do ponto de vista microbiológico, o produto reconstituído deve ser usado imediatamente, caso contrário, o tempo de armazenamento e as condições prévias ao uso serão de responsabilidade do usuário. Normalmente, o tempo de armazenamento não pode ser superior a 24 horas em temperaturas entre 2 e 8°C.

Medindo a dose de PEGINTRON após a reconstituição

Vire o frasco e a seringa de cabeça para baixo com uma das mãos. Assegure-se de que a ponta da agulha esteja na solução reconstituída de PEGINTRON. A outra mão estará livre para mover o êmbolo; puxe-o lentamente para extrair a dose prescrita pelo médico na seringa.

Segure a seringa com a agulha no frasco apontada para cima, remova a seringa da agulha comprida deixando-a no frasco e sem tocar a ponta da seringa. Pegue uma agulha curta e coloque-a firmemente na ponta da seringa. Remova cuidadosamente o protetor da agulha. Verifique se há bolhas de ar na seringa. Se houver bolhas, puxe o êmbolo levemente para trás; dê batidinhas leves na seringa, com a agulha apontando para cima, até que as bolhas desapareçam. Empurre o êmbolo lentamente de volta para a dose correta. Ponha de volta o protetor da agulha e coloque a seringa com a agulha em uma superfície plana.

Certifique-se de que a solução esteja à temperatura ambiente até 25°C. Se estiver fria, aqueça a seringa entre as palmas das mãos. Inspeção visualmente a solução reconstituída antes da administração; não utilize se houver mudança de coloração ou material particulado presente. A solução está pronta para ser utilizada.

Injetando a solução

Selecione o local da injeção. Os melhores locais são tecidos com uma camada de gordura entre a pele e o músculo: coxa, superfície externa do braço (você pode precisar da ajuda de outra pessoa para utilizar esse local), abdome (exceto no umbigo e na cintura). Se o paciente for excepcionalmente magro, use apenas a coxa ou a superfície externa do braço para a injeção.

Varie o local da injeção.

Limpe e faça assepsia da pele no local em que a injeção será aplicada. Espere secar. Remova o protetor da agulha. Com uma mão, aperte uma dobra de pele livre. Com a outra mão, segure a seringa como se fosse uma caneta. Insira a agulha na pele puxada em um ângulo de aproximadamente 45°. Após a inserção da agulha, remova a mão usada para puxar a pele e a use para segurar o êmbolo da seringa. Puxe o êmbolo para trás bem lentamente. Se entrar sangue na seringa, é porque a agulha perfurou um vaso sanguíneo. Não injete nesse local; retire a agulha e repita o procedimento. Injete a solução empurrando todo o êmbolo suavemente.

Puxe a agulha verticalmente para fora da pele. Pressione o local da injeção com uma pequena bandagem ou gaze esterilizada durante alguns segundos, se necessário. Não massageie o local da aplicação. Se continuar sangrando, cubra com uma bandagem adesiva.

INCOMPATIBILIDADE

PEGINTRON deve ser reconstituído somente com o diluente fornecido com o produto e não deve ser misturado com outros medicamentos (ver item “Preparação e Administração”).

ATENÇÃO: O FRASCO, A AMPOLA E OS MATERIAIS PARA A INJEÇÃO DEVEM SER DESCARTADOS. COLOQUE AS SERINGAS E AS AGULHAS DE MODO SEGURO EM UM RECIPIENTE ADEQUADO.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Uso em pacientes com hepatite

Monoterapia com PEGINTRON

A maioria dos efeitos indesejáveis foi de intensidade leve a moderada e não limitou o tratamento. Em grande parte dos pacientes, foram relatadas cefaleia e mialgia.

Efeitos adversos relatados muito frequentemente ($\geq 10\%$ dos pacientes) foram inflamação/dor no local da injeção, fadiga, calafrios, febre, depressão, artralgia, náuseas, alopecia, dor musculoesquelética, irritabilidade, sintomas semelhantes à gripe, insônia, diarreia, dor abdominal, astenia, faringite, perda de peso, anorexia, ansiedade, dificuldade de concentração, tontura e reação no local da injeção.

Efeitos adversos comumente relatados ($\geq 2\%$ dos pacientes) foram prurido, pele seca, mal-estar, sudorese aumentada, dor no quadrante superior direito, neutropenia, leucopenia, anemia, erupção cutânea, vômitos, boca seca, labilidade emocional, nervosismo, dispneia, infecção viral, sonolência, distúrbios da tireoide, dor torácica, dispepsia, rubor, parestesia, tosse, agitação, sinusite, hipertonia, hiperestesia, visão embaçada, confusão, flatulência, redução da libido, eritema, dor ocular, apatia, hipoestesia, fezes amolecidas, conjuntivite, congestão nasal, obstipação, vertigem, menorragia e distúrbio menstrual.

Eventos psiquiátricos graves foram incomuns em pacientes tratados com PEGINTRON nos estudos clínicos; aqueles com risco de morte ocorreram raramente, os quais incluíram: suicídio, tentativas de suicídio, ideias de suicídio, comportamento agressivo, às vezes direcionado a outras pessoas, e psicose, incluindo alucinações.

Granulocitopenia ($< 0,75 \times 10^9/L$) ocorreu em 4% e 7% e trombocitopenia ($< 70 \times 10^9/L$) em 1% e 3%, respectivamente, dos pacientes recebendo 0,5 ou 1,0 mcg/kg de PEGINTRON.

PEGINTRON em combinação com ribavirina

Em adição às reações adversas relatadas para a monoterapia com PEGINTRON, as reações adversas a seguir foram relatadas com a terapia combinada de PEGINTRON mais ribavirina:

Efeitos adversos relatados entre 5% e 10%: taquicardia, rinite e perda do paladar.

Efeitos adversos relatados entre 2% e 5%: hipotensão, síncope, hipertensão, distúrbios na glândula lacrimal, tremor, sangramento da gengiva, glossite, estomatite, estomatite ulcerativa, perda/comprometimento da audição, zumbido, palpitações, sede, agressividade, infecção fúngica, prostatite, otite média, bronquite, doença respiratória, rinorreia, eczema, alteração na textura dos cabelos, reação fotossensitiva e linfadenopatia.

Pacientes coinfectados por HCV e HIV

O tratamento com PEGINTRON em combinação com a ribavirina foi associado com a diminuição da contagem absoluta de células CD4+ dentro das 4 primeiras semanas sem uma redução na porcentagem de células CD4+. A diminuição na contagem de células CD4+ foi reversível à redução da dose ou quando a terapia foi interrompida. O uso de PEGINTRON em combinação com ribavirina não teve impacto negativo observável no controle da viremia do HIV durante a terapia ou o acompanhamento. Dados de segurança limitados ($n = 25$) estão disponíveis em pacientes coinfectados com contagem de células CD4+ $< 200/mcL$.

A Tabela 11 resume a segurança de PEGINTRON em combinação com ribavirina em pacientes coinfectados por HCV e HIV.

Tabela 11 Visão geral da segurança em estudos clínicos de pacientes coinfectados por HCV e HIV tratados com PEGINTRON em combinação com ribavirina.

	Estudo 1		Estudo 2	
	PEGINTRON / ribavirina n = 194	alfainterferona 2b / ribavirina n = 189	PEGINTRON / ribavirina n = 52	alfainterferona 2b / ribavirina n = 43
Descontinuação do tratamento				
Todas as razões	76 (39%)	73 (39%)	21 (40%)	27 (63%)
Algum evento adverso	33 (17%)	29 (15%)	9 (17%)	5 (12%)
Modificação de dose				
Algum evento adverso	54 (28%)	23 (12%)	25 (48%)	23 (53%)
Anemia	19 (10%)	8 (4%)	4 (8%)	7 (16%)
Neutropenia	14 (7%)	5 (3%)	7 (13%)	3 (7%)
Trombocitopenia	9 (5%)	1 (< 1%)	2 (4%)	2 (5%)

Para pacientes coinfectados por HCV e HIV recebendo PEGINTRON em combinação com ribavirina, outros efeitos indesejáveis foram reportados no estudo maior (Estudo 1): neutropenia (26%), desenvolvimento de lipodistrofia (13%), diminuição de linfócitos CD4 (8%), diminuição do apetite (8%), aumento da gama-glutamyltransferase (9%), dor nas costas (5%), rinite (5%), aumento da amilase sanguínea (6%), aumento do ácido láctico sanguíneo (5%), hepatite citolítica (6%), parestesia (5%) e aumento da lipase (6%).

Valores laboratoriais para pacientes coinfectados por HCV e HIV

Embora a toxicidade hematológica relacionada à neutropenia, trombocitopenia e anemia ocorra mais frequentemente em pacientes coinfectados por HCV e HIV, a maioria pode ser monitorada por modificação da dose e raramente requer descontinuação prematura do tratamento. No estudo maior (Estudo 1), a diminuição na contagem absoluta de neutrófilos abaixo de 500 células/mm³ foi observada em 4% (8/194) dos pacientes e diminuição de plaquetas abaixo de 50.000/mm³ foi observada em 4% (8/194) dos pacientes recebendo PEGINTRON em combinação com ribavirina. Anemia (hemoglobina < 9,4 g/dL) foi relatada em 12% (23/194) daqueles tratados com PEGINTRON em combinação com a ribavirina.

Consulte a bula do medicamento antirretroviral a ser administrado concomitantemente com a terapia para HCV para conhecimento e manejo da toxicidade específica de cada produto e o potencial de sobreposição de toxicidade com PEGINTRON em combinação com ribavirina.

Alterações clinicamente significativas nos valores laboratoriais:

Redução na hemoglobina, leucócitos, neutrófilos, e plaquetas foram leve e moderada em gravidade (OMS Grau 1 e 2). Casos de leucopenia, neutropenia e trombocitopenia foram controlados com sucesso com modificação da dose. Durante o tratamento, 9% dos pacientes tratados relataram neutropenia Grau 3 e 3% relataram trombocitopenia Grau 3. Nenhum paciente relatou trombocitopenia ou neutropenia Grau 4.

Uso em pacientes com melanoma

A segurança de PEGINTRON foi avaliada em um estudo clínico multicêntrico, randomizado, utilizando controle observacional, envolvendo 608 pacientes com melanoma estágio III tratados por até 5 anos. Nesse estudo, o tratamento pretendido com PEGINTRON correspondeu a doses maiores e maior duração que aquelas planejadas nos estudos com hepatite C.

Em um ensaio de melanoma, os pacientes foram mantidos em tratamento com um ECOG PS 0 a 1 para controlar a toxicidade. A escala de desempenho ao longo do tempo durante a fase de manutenção é apresentada na **Tabela 12**.

Tabela 12 Escala de desempenho ao longo do tempo durante a fase de manutenção

	Peg-IFN : Observacional n	PS 0 ou 1	
		Peg-IFN	Observacional
> 2 meses até 1 ano	536 : 582	83%	95%
> 1 ano a 2 anos	312 : 399	90%	96%
Acima de 2 anos	208 : 307	92%	99%

No geral, 91% dos pacientes relataram reações adversas de qualquer gravidade: 100% tratados com PEGINTRON e 82% no grupo observacional. A porcentagem de pacientes que relataram uma ou mais reações adversas de grau 3 e 4 (39% e 12%) tendeu a ser maior no grupo tratado com PEGINTRON comparado ao grupo de controle observacional (10% e 9%). Um total de 199 (33%) dos pacientes no grupo de tratamento relataram reações adversas graves em comparação a 94 (15%) dos pacientes no grupo observacional, destas reações graves 181 (30%) e 82 (13%), respectivamente, foram considerados grau 3 e 4; a maioria foi grau 3. Fadiga (14% e 1%) e depressão (6% e < 1%) estão entre as reações adversas de grau 3 e 4 mais comumente relatadas no grupo de tratamento. As reações adversas mais comuns relatadas com PEGINTRON durante as fases de indução e manutenção foram fadiga (94%), pirexia (75%), cefaleia (70%), anorexia (69%), mialgia (68%), náusea (64%), calafrios (63%) e reação no local da injeção (62%). Nos estudos clínicos, as reações adversas que ocorreram com PEGINTRON com incidência \geq 5% e com maior frequência que no grupo observacional são apresentadas por grupo de randomização e fase na **Tabela 13**.

Tabela 13 Incidência de todos os eventos adversos e de Grau 3 e 4 maior ou igual a 5% ocorridos com PEGINTRON e com maior frequência que o grupo observacional, pela classe de sistemas orgânicos e fase de tratamento						
Evento Adverso	PEGINTRO N n = 602	PEGINTRON n = 508	PEGINTRON n = 608			Observacio nal n = 628
	Fase de Indução	Fase de Manutenção	Todas as fases			
	Todos (%)	Todos (%)	Todos (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)	Todos (%)
Distúrbios gastrointestinais	65	67	77	5	< 1	23
Diarreia	26	33	37	1	< 1	8
Náusea	56	53	64	3	0	11
Vômito	20	20	26	1	0	4
Distúrbios gerais e condições no local de administração	97	97	99	18	2	49
Calafrios	52	48	63	1	0	6
Fadiga	89	94	94	14	1	41
Reação no local da injeção	47	62	62	2	< 1	0
Pirexia	68	62	75	4	< 1	9
Investigações	76	85	84	16	2	46
Perda de peso	5	9	11	< 1	0	1
Distúrbios metabólicos e	58	61	69	3	0	13

nutricionais						
Anorexia	58	61	69	3	0	13
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	62	69	75	5	< 1	39
Artralgia	37	46	51	3	0	22
Mialgia	55	62	68	4	< 1	23
Distúrbios do sistema nervoso	72	81	84	8	1	34
Tonturas	22	32	35	2	0	11
Disgeusia	30	34	38	0	0	1
Cefaleia	55	66	70	4	0	19
Parestesia	8	22	21	< 1	0	14
Distúrbio do nervo olfativo	15	21	23	0	0	1
Distúrbios psiquiátricos	43	59	61	7	< 1	26
Depressão	42	57	59	6	< 1	24
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	7	14	13	1	1	6
Tosse	2	6	5	< 1	< 1	2
Dispneia	3	6	6	1	< 1	2
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	32	64	58	2	< 1	14
Alopecia	13	40	34	0	0	1
Erupções cutâneas esfoliativas	19	37	36	1	< 1	4

Tabela 14 Alterações laboratoriais selecionadas Grau 3 e 4 por fase de tratamento				
Parâmetros	PEGINTRON n = 602	PEGINTRON n = 508	PEGINTRON n = 608	Observacional n = 628
	Fase de Indução (%)	Fase de Manutenção (%)	Todas as fases (%)	Todas as fases (%)
Anemia (g/L)				
Grau 3	< 1	1	1	< 1
Leucopenia (10⁹/L)				
Grau 3	7	7	10	0
Grau 4	0	< 1	< 1	0
Neutropenia (10⁹/L)				
Grau 3	23	20	27	1
Grau 4	1	1	1	0
Trombocitopenia (10⁹/L)				
Grau 3	< 1	1	1	< 1
AST (U/L)				
Grau 3	5	4	7	< 1
Grau 4	< 1	< 1	< 1	< 1

ALT (U/L)				
Grau 3	7	6	10	1
Grau 4	0	0	0	< 1
Bilirrubina total (mcmol/L)				
Grau 3	< 1	1	1	1
Grau 4	0	0	0	< 1

Trinta e três por cento dos pacientes com melanoma recebendo PEGINTRON relataram um ou mais eventos adversos que foram associados com a descontinuação do tratamento. Dezoito por cento foram associados com eventos adversos Grau 3 e 4. Os eventos adversos comumente associados com a descontinuação do tratamento foram fadiga (27%), depressão (17%), anorexia (15%), náusea (13%), aumento de ALT e AST (14% cada), mialgia (13%), cefaleia (13%) e pirexia (11%).

Na maioria dos pacientes que apresentaram um primeiro episódio de fadiga moderada a grave, depressão ou aumento de ALT e AST, o evento ocorreu nos primeiros 4 meses de tratamento. Além de 4 meses, não houve evidência sugestiva de efeito cumulativo do tempo ou dose provocando posterior surgimento de fadiga, depressão ou aumento de ALT e AST.

Entre os pacientes que mantiveram o tratamento de PEGINTRON por 6 meses ou mais, a incidência cumulativa de fadiga moderada a grave, depressão e aumento de ALT e AST, praticamente estabilizou-se com um leve aumento da incidência cumulativa entre 6 e 36 meses. A proporção total de tempo sob tratamento durante o qual os pacientes experimentaram fadiga ou depressão Grau 2 ou superior diminuiu substancialmente em pacientes que continuaram o tratamento além de 1 ano.

Em pacientes randomizados para PEGINTRON, os eventos adversos de especial interesse relatados são os seguintes: fadiga de qualquer gravidade foi relatada como um evento adverso grave em 7% dos pacientes. Fadiga de Grau 3 ou 4 foi relatada em 16% dos pacientes. Depressão de qualquer gravidade foi relatada em 59% dos pacientes com melanoma no grupo de PEGINTRON e em 24% do grupo observacional. No geral, 11 pacientes com melanoma (10 pacientes do grupo de PEGINTRON e 1 paciente do observacional) relataram depressão grave. Vinte e três pacientes com melanoma (4%) do grupo de PEGINTRON relataram uma ou mais reações adversas de qualquer grau relacionadas com distúrbios cardíacos. Distúrbios cardíacos foram relatados como eventos adversos sérios em 2% dos pacientes no grupo de PEGINTRON. Distúrbio cardíaco, como um evento adverso associado com a descontinuação do estudo, foi relatado em 9 pacientes (1%) tratados com PEGINTRON. Outros eventos adversos clinicamente significantes que foram relatados em até 5% dos pacientes com melanoma recebendo PEGINTRON e com maior frequência que relatado no grupo observacional incluem anemia, neutropenia, neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatia, conjuntivite, olhos secos, acuidade visual diminuída, trombose das veias da retina, hipertireoidismo, hipotireoidismo, tireoidite, dismenorreia, hiperglicemia, hipernatremia, hipertrigliceridemia, hipocalemia, gota, boca seca, estomatite, dor abdominal, constipação, infecção, infecção de pele, infecção do trato urinário, infecção de ferida, infecção fúngica, infecção viral, abscesso, gastrite, colite, pancreatite, dor laringofaríngea, infecção do trato respiratório superior, faringite, bronquite, infecção do trato respiratório inferior, pneumonia, dor nas costas, fraqueza muscular, dor nas extremidades, agitação, irritabilidade, ansiedade, insônia, distúrbio da libido, disfunção erétil, stress, tontura, ataque de pânico, perda de consciência, neuropatia motora periférica, síncope, tremor, distúrbio psicótico, alucinação, surdez, vertigem, paralisia do nervo VII, dor no tórax, hipertensão, pele seca, eczema, hiperidrose, reação de pigmentação, prurido, rubor, fotossensibilidade, psoríase, erupção cutânea, doença de Raynaud e superdose acidental.

Pacientes geriátricos

Cento e quarenta e dois pacientes com idade ≥ 65 anos foram incluídos no estudo em população com intenção de tratamento. Com as exceções indicadas, pacientes ≥ 65 anos de idade no grupo de tratamento com PEGINTRON ($n = 64$) não relataram eventos adversos em uma frequência maior que os pacientes mais jovens. Pacientes ≥ 65 anos de idade que receberam tratamento, tenderam a ter uma incidência maior (diferença $\geq 5\%$) de anorexia, fosfatase alcalina sanguínea

aumentada, disgeusia, mialgia, distúrbio do nervo olfativo, irritabilidade e vômitos. Por outro lado, pacientes com menos de 65 anos de idade tenderam a relatar calafrios, diarreia, cefaleia, erupção cutânea esfoliativa e parestesia mais frequentemente.

Todos os pacientes na pós-comercialização:

Eventos raramente relatados com alfainterferona 2b foram tonturas, pancreatite, hipertrigliceridemia, arritmia, diabetes e neuropatia periférica.

A alfainterferona, incluindo PEGINTRON, usado isolado ou em combinação com ribavirina, pode ser associada com anemia aplástica ou aplasia de célula vermelha pura muito raramente.

Outros eventos adversos relatados que podem ocorrer em associação com a monoterapia de PEGINTRON ou combinada com ribavirina:

Distúrbios oftálmicos relatados raramente com alfainterferonas incluíram retinopatia (incluindo edema macular), hemorragia da retina, obstrução da veia ou artéria da retina, exsudato algodinoso, perda de acuidade visual ou campo visual, neurite óptica e papiledema (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Eventos adversos cardiovasculares (CVS), especialmente arritmias, parecem estar correlacionados principalmente com doença CVS pré-existente e terapia prévia com agentes cardiotoxicos. Cardiomiopatia que pode ser reversível com a descontinuação de alfainterferona, foi raramente relatada em pacientes sem evidência prévia de doença cardíaca.

Após a comercialização de PEGINTRON, rabdomiólise, miosite, insuficiência renal e falência renal, têm sido relatadas raramente. Isquemia cardíaca, infarto do miocárdio, isquemia cerebrovascular, hemorragia cerebrovascular, encefalopatia (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”), colite ulcerativa e isquêmica, sarcoidose ou exacerbação da sarcoidose, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidermal tóxica e necrose no local da injeção, têm sido relatados muito raramente. Diabetes, cetoacidose diabética e hipertrigliceridemia também têm sido relatados.

Uma grande variedade de doenças autoimunes ou imunomediadas tem sido relatada com alfainterferona, incluindo púrpura trombocitopênica idiopática e púrpura trombocitopênica trombótica, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, vasculite e síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Casos de reações de hipersensibilidade aguda, incluindo anafilaxia, urticária e angioedema, têm sido relatados.

Condições astênicas (incluindo astenia, mal estar e fadiga), desidratação, paralisia facial, enxaqueca, cefaleia, ideia homicida, infecção bacteriana incluindo sepse, hipotireoidismo, hipertireoidismo e psoríase, têm sido relatados.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica e novas concentrações 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 Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Doses até 10,5 vezes a indicada foram relatadas em pacientes com hepatite. A dose máxima diária relatada é de 1.200 mcg/dia. Geralmente, os eventos adversos observados em casos de superdose envolvendo PEGINTRON são consistentes com seu conhecido perfil de segurança; entretanto, a gravidade dos eventos pode aumentar. Nenhum antídoto específico para PEGINTRON está disponível; portanto, recomenda-se tratamento sintomático e observação rigorosa do paciente em casos de superdose. Se disponível, os prescritores são aconselhados a consultar um centro de controle de intoxicações.

Em estudo clínico pivotal em melanoma, a superdose (doses que excedem a dose recomendada) de PEGINTRON foi relatada em 18 pacientes. Dois casos de superdose relatados ocorreram



durante a fase de indução, 17 casos relatados ocorreram na fase de manutenção e um caso relatado ocorreu durante as fases de indução e manutenção. Em 12 de 17 pacientes, nenhum evento adverso associado com a superdose foi relatado. Eventos adversos graves mostraram ter relação temporal com a superdose em 6 de 18 pacientes. Durante a fase de manutenção do tratamento, um paciente relatou embolismo pulmonar/trombose venosa profunda aproximadamente 1 semana após receber a segunda dose semanal de PEGINTRON 6 mcg/kg. Adicionalmente, um paciente teve um infarto do miocárdio na 4ª dose semanal de 6 mcg/kg. A dose mais alta dentre as relatadas foi de 14 mcg/kg. Esse paciente foi tratado por excisão cirúrgica no local da injeção.

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

MS 1.0171.0182

Farm. Resp.: Cristina Matushima – CRF-SP nº 35.496

LRN# S-054031-PGI-PWi-PIPB-12

BU 04_pegintron melanoma

Fabricado por: Schering-Plough (Brinny) Company, Innishannon, Cork, Irlanda

Embalado por/Diluyente fabricado por: Schering-Plough Labo N.V., Heist-op-den-Berg, Bélgica

Importado e registrado por: Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua João Alfredo, 353 – São Paulo – SP

CNPJ 03.560.974/0001-18 – Indústria Brasileira

Venda sob prescrição médica.

Central de Relacionamento

0800-0122232

® = Marca registrada.



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

[illegible]