

PEGINTRON®

alfapecginterferona 2b

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

PEGINTRON é um pó liofilizado para injeção para administração subcutânea e encontrado nas seguintes apresentações:

PEGINTRON 80 mcg: cartucho com 1 frasco-ampola contendo 118,4 mcg de alfapecginterferona 2b e ampola contendo 0,7 ml de diluente (concentração após reconstituição de 80 mcg/0,5 ml).

PEGINTRON 100 mcg: cartucho com 1 frasco-ampola contendo 148 mcg de alfapecginterferona 2b e ampola contendo 0,7 ml de diluente (concentração após reconstituição de 100 mcg/0,5 ml).

PEGINTRON 120 mcg: cartucho com 1 frasco-ampola contendo 177,6 mcg de alfapecginterferona 2b e ampola contendo 0,7 ml de diluente (concentração após reconstituição de 120 mcg/0,5 ml).

USO ADULTO

Componentes inativos: fosfato de sódio dibásico anidro, fosfato de sódio monobásico diidratado, sacarose e polissorbato 80

Composição do diluente: água estéril para injeção.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE**COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

As interferonas modificam a resposta do sistema imunológico para ajudar a tratar infecções e doenças graves.

Após a administração subcutânea (na camada gordurosa abaixo da pele), as concentrações máximas de interferona no sangue ocorrem entre 15 e 44 horas e são mantidas por 48 a 72 horas.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

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

Considera-se como tratamento ideal a combinação de alfapecginterferona e ribavirina (veja também a bula de ribavirina).

Essa combinação é indicada para pacientes que ainda não utilizaram esses medicamentos, pacientes que recaíram e pacientes que não obtiveram resposta em tratamento anterior.

Essa combinação também é indicada para o tratamento de pacientes com hepatite C crônica que estejam co-infectados com HIV clinicamente estável.

Os pacientes devem ter 18 anos de idade, ou mais, e não devem apresentar alterações muito graves no fígado, que possam prejudicar a sua saúde.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contra-indicações

Para especificações e melhor compreensão de critérios médicos que contra-indiquem o uso de PEGINTRON, recomendamos consultar seu médico.

Não utilize PEGINTRON:

- Se você for alérgico a alfapeginterferona 2b, interferona ou a qualquer componente deste produto;
- Se você tiver hepatite auto-imune ou outras doenças do sistema imunológico;
- Se você estiver tomando medicamentos que prejudiquem a resposta do seu sistema imunológico (seu sistema imunológico protege você contra infecções e algumas doenças);
- Se você tiver tido problemas cardíacos graves ou doença cardíaca que não tenha sido bem controlada durante os últimos 6 meses;
- Se você tiver uma condição médica grave que o deixe muito fraco;
- Se você tiver tido problemas mentais ou nervosos graves;
- Se você tiver problemas de tireóide, que não foram bem controlados com medicamentos;
- Se você tiver doença no fígado sem controle em estado avançado (outras além da hepatite C e B);
- Se você tiver problemas graves no rim;
- Se você tiver alguma doença que possa causar convulsões ("ataques");
- Se você estiver grávida ou se sua parceira estiver grávida.

Advertências

Para especificações e melhor compreensão de critérios médicos que devem ser seguidos com o uso de PEGINTRON, recomendamos consultar seu médico.

Tome cuidados especiais ao utilizar PEGINTRON:

- Se você teve um ataque cardíaco ou problemas no coração;
- Se você tiver tido problemas no fígado (outros além da hepatite C e B);
- Se você tiver sido tratado para depressão ou outro problema mental ou nervoso;
- Se você for diabético, seu médico poderá solicitar exames dos olhos;
- Se você tiver tido uma doença grave afetando sua respiração ou sangue;
- Se você tiver psoríase, esta poderá piorar durante o tratamento com PEGINTRON;
- Se você estiver planejando engravidar, converse com seu médico antes de iniciar o tratamento com PEGINTRON;

- Se você desenvolver sintomas de reações alérgicas graves, como dificuldade para respirar, asma ou urticária (coceira) enquanto estiver utilizando este medicamento, procure seu médico imediatamente;
- Se você desenvolver sintomas associados a resfriado ou a outra infecção respiratória, como febre, tosse, ou dificuldade para respirar, procure seu médico;
- Se você teve doença no rim, seu médico pode prescrever uma dose menor que a usual e monitorar seu valor no sangue, regularmente, durante o tratamento;
- Se você também estiver sendo tratado para HIV, veja "Interações Medicamentosas".
- Se você tiver recebido um transplante de rim ou fígado, o tratamento com interferona pode aumentar o risco de rejeição. Converse com o seu médico sobre esse assunto.

Problemas nos dentes ou na gengiva, que possam levar à perda dos dentes foram relatados em pacientes que estavam recebendo a terapia combinada de PEGINTRON e ribavirina. Adicionalmente, a boca seca pode ter um efeito prejudicial nos dentes e na mucosa da boca durante um tratamento prolongado com a combinação de PEGINTRON e ribavirina. Você deve escovar cuidadosamente seus dentes pelo menos duas vezes ao dia e ir regularmente ao dentista. Alguns pacientes também podem vomitar. Se você tiver essa reação, enxágüe sua boca cuidadosamente.

Algumas pessoas ficam deprimidas após tomar PEGINTRON em monoterapia ou em combinação com a ribavirina, e em alguns casos as pessoas têm pensamentos suicidas ou comportamento agressivo. Procure seu médico se notar que está se tornando depressivo ou está apresentando pensamentos suicidas ou mudança no seu comportamento. Você deve levar em conta a possibilidade de pedir a um membro da família ou amigo que o ajude a ficar alerta para os sinais de depressão ou mudança de comportamento.

Seu médico pode solicitar que você tome bastante líquido para ajudar a prevenir a queda da pressão sanguínea.

Tenha certeza de ter informado seu médico se você estiver tomando shosaikoto, um medicamento fitoterápico chinês.

Uso durante a gravidez e amamentação

Consulte seu médico antes de tomar qualquer medicamento durante a gravidez ou amamentação. Não utilize PEGINTRON durante a gravidez. Seus efeitos sobre a gravidez não são conhecidos. Não se sabe se o produto passa para o leite humano; portanto, não amamente se você estiver tomando PEGINTRON.

Uso em idosos (com idade maior que 65 anos):

Avaliar a função dos rins.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Precauções

Evite dirigir ou operar máquinas se ocorrer desenvolvimento de fadiga, sonolência ou confusão, enquanto estiver utilizando PEGINTRON.

Interações medicamentosas

Informe ao seu médico sobre todos os medicamentos que estiver tomando, inclusive aqueles vendidos sem receita médica.

Acidose láctica (aumento da acidez do sangue, devido ao acúmulo de ácido láctico) e piora das funções do fígado são eventos adversos associados ao tratamento medicamentoso de infecções do vírus da imunodeficiência humana, o HIV. Se você estiver em tratamento com estes medicamentos, a combinação com PEGINTRON e ribavirina pode aumentar o risco de acidose láctica e falência do fígado. Seu médico irá monitorá-lo quanto aos sinais e sintomas dessas condições (leia também a bula da ribavirina). Adicionalmente, pacientes tratados com a combinação de PEGINTRON e ribavirina e zidovudina podem aumentar o risco de desenvolvimento de anemia (menor número de células vermelhas no sangue). Se você também estiver sendo tratado para o HIV com zidovudina ou estavudina, não se sabe ao certo se a ribavirina altera a ação desses medicamentos. Portanto, seu sangue deve ser regularmente analisado para ter certeza de que a infecção pelo HIV não está piorando. Se houver piora, seu médico deverá decidir se o tratamento com ribavirina deve ou não ser alterado.

A co-administração de ribavirina e didanosina e/ou estavudina não é recomendada devido ao risco de acidose láctica e pancreatite.

Pacientes que também tenham infecção por HIV e que estejam recebendo tratamento medicamentoso para o HIV possuem um risco maior de desenvolverem acidose láctica. Informe seu médico se você estiver recebendo tratamento antiretroviral.

Este medicamento é contra-indicado na faixa-etária abaixo de 18 anos.

Informe seu médico ou cirurgião-dentista sobre o aparecimento de reações indesejáveis.

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

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

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

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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.

Dosagem

O PEGINTRON como monoterapia é administrado, por via subcutânea, na dose de 0,5 ou 1,0 mcg/kg por semana, durante pelo menos 6 meses e, possivelmente, por um ano. Se você tiver problemas nos rins, você pode receber uma dose menor, dependendo do funcionamento do seu rim. PEGINTRON em monoterapia não foi estudado em pacientes co-infectados por HCV e HIV.

Na terapia combinada, em pacientes que ainda não utilizaram esses medicamentos, o PEGINTRON é administrado, por via subcutânea, na dose de 1,5 mcg/kg por semana, com dose baseada no peso corpóreo, e a ribavirina é dividida em duas doses durante as refeições (manhã e noite) por pelo menos 6 meses, ou pelo período recomendado pelo seu médico. Para pacientes co-infectados por HCV e HIV, a duração do tratamento é de 48 semanas.

Para pacientes que não obtiveram resposta anteriormente ou tiveram uma recaída, o tratamento deve continuar por um ano (de acordo com a resposta após as 12 primeiras semanas de tratamento)

Como usar

Seu médico prescreveu PEGINTRON especificamente para você e para sua condição atual, determinando a dose baseada no seu peso. Se necessário, a dose poderá ser alterada durante o tratamento.

Se você tiver a impressão de que os efeitos de PEGINTRON estão muito fortes ou muito fracos, converse com o seu médico.

PEGINTRON é indicado para administração por via subcutânea; isto significa que ele é injetado com uma agulha curta na camada de gordura que fica sob a pele.

Prepare a dose a ser utilizada no momento do uso. Observe atentamente a solução reconstituída antes da administração. Não utilize se a solução apresentar mudança de coloração ou presença de partículas.

Utilize PEGINTRON uma vez por semana sempre no mesmo dia da semana e no mesmo período do dia de cada semana. Esse procedimento ajudará você a não se esquecer de tomar sua dose. Se você esquecer de tomar a dose, tome-a assim que possível e procure seu médico.

Utilize PEGINTRON exatamente como prescrito por seu médico, não exceda a dose recomendada e não use por um período maior do que o prescrito.

Reconstituição

Usando seringa de 1 ml para injeção 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 ser injetada (veja Medindo a dose de PEGINTRON após reconstituição).

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. Retire, então, a dose apropriada com uma seringa para injeção subcutânea e injete. **A concentração indicada no rótulo estará contida em 0,5 ml da solução reconstituída.**

Estabilidade da solução constituída

A estabilidade da solução reconstituída foi demonstrada durante 24 horas em temperatura entre 2°C e 8°C. PEGINTRON não pode ser misturado com outros medicamentos injetáveis. 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 responsabilidade do usuário. Normalmente, o tempo de armazenamento não poderá ultrapassar 24 horas em temperaturas entre 2°C e 8°C. A solução não contém conservante.

Medindo a dose de PEGINTRON após a reconstituição

Insira a seringa para injeção subcutânea no frasco de PEGINTRON. Vire o frasco e a seringa de cabeça para baixo com uma mão, assegurando-se de que a ponta da agulha esteja na solução reconstituída de PEGINTRON. A outra mão moverá o êmbolo lentamente para a retirada da dose prescrita pelo médico. Remova cuidadosamente a seringa com a agulha do frasco de PEGINTRON. Se houver bolhas de ar na seringa, puxe o êmbolo levemente para trás e dê batidinhas leves na seringa, com a agulha apontando para cima, até que as mesmas 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 a solução 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 partículas presentes. A solução está pronta para ser utilizada.

Injetando a solução

Selecione o local da injeção, sendo que os melhores locais são os tecidos com uma camada de gordura entre a pele e o músculo, tais como a coxa, a superfície externa do braço, o abdômen (com exceção do umbigo e da cintura). Se o paciente for muito magro, use apenas a coxa ou a superfície externa do braço. Se o medicamento for auto-administrado, recomenda-se a variação do local de injeção.

Varie o local da Injeção:

No local em que a injeção será aplicada, limpe e faça assepsia da pele com álcool. 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.

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.

Incompatibilidade

PEGINTRON deve ser reconstituído somente com o diluente fornecido com o produto e não deve ser misturado com outros medicamentos.

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

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

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Junto com os efeitos necessários para seu tratamento, os medicamentos podem causar efeitos não desejados. Apesar de nem todos esses efeitos colaterais ocorrerem, você deve procurar atendimento médico caso algum deles ocorra.

Informe seu médico imediatamente se algum dos seguintes efeitos adversos ocorrerem: dor no peito; mudança na forma como seu coração bate; problemas

para respirar (incluindo diminuição da respiração), confusão; depressão, desejo de se machucar, alucinações, sensação de dormência ou formigamento; tontura, convulsão ("ataque"); problemas para dormir, pensar e se concentrar; dificuldade em permanecer alerta, dor ou cólicas graves no estômago; sangue ou coágulo nas fezes (escurecidas ou enegrecidas); febre ou calafrios começando após poucas semanas de tratamento, dor na parte inferior das costas ou na lateral; dificuldade ou incapacidade para urinar, músculos inflamados ou doloridos (algumas vezes com gravidade); problemas nos olhos ou na visão ou na audição; vermelhidão grave ou dolorida na pele ou mucosa, sangramento grave no nariz. Seu médico irá examinar seu sangue para garantir que a contagem das suas células sangüíneas brancas (células que te defendem de infecções) e das células sangüíneas vermelhas (células que carregam o oxigênio), das plaquetas (células que coagulam o sangue) e outros valores laboratoriais estejam em níveis aceitáveis.

Os efeitos adversos mais comuns que ocorreram com a combinação de PEGINTRON e ribavirina são irritação e vermelhidão (raramente com danos na pele) no local da injeção, dor de cabeça, sensação de cansaço, tremor de frio, febre, sintomas como os da gripe, fraqueza, perda de peso, náuseas, perda de apetite, diarreia ou perda de conteúdo fecal, dor de estômago, vômito, dor muscular, dor nas juntas e na musculatura, depressão, irritabilidade, dificuldade para dormir, ansiedade ou nervosismo, dificuldade de concentração, variações de humor, perda de cabelo, coceira, pele seca, dor de garganta, tosse, dificuldade para respirar, tontura, infecção viral, erupção, boca seca, redução no número de células sangüíneas vermelhas e células sangüíneas brancas e metabolismo de gordura defeituoso.

Outros efeitos adversos comuns que podem ocorrer com o tratamento associado são o aumento do suor, dor no peito, dor no lado direito da costela, sensação de dormência, dor ou formigamento, alteração no funcionamento da glândula tireóide (que pode fazer você se sentir cansado), irritação no estômago, ritmo cardíaco rápido, agitação, nervosismo, período menstrual irregular, dor nas costas, hepatite, inflamação nasal, redução das plaquetas e outros valores laboratoriais anormais no sangue.

Os efeitos incomuns são a dor no local da injeção, rubor, pressão sangüínea baixa ou alta; olhos secos ou lacrimejantes, vermelhidão na pele ou problemas na pele, psoríase, vermelhidão e dor na pele, problemas nas unhas, sensação de mal-estar, sensação de desmaio, problemas de coordenação, confusão, aumento ou diminuição da sensibilidade ao toque, músculos tensos, artrite, hematoma, perda de interesse sexual, problemas sexuais, sonhos incomuns, tremor nas mãos, vertigem (sensação de que a cabeça gira), aumento do apetite, azia, flatulência, constipação, hemorróida, vermelhidão ou sangramento nas gengivas, vermelhidão ou dor na boca, alteração do paladar, alteração na audição ou vibração nos ouvidos, sede, mudança de comportamento ou agressividade (às vezes direcionadas contra outras pessoas), sensação de sono, dores de resfriados, infecção por fungos ou bactérias, irritação da próstata, aumento da vontade de urinar, infecção nos ouvidos ou respiratórias, sinusite, congestão nasal e coriza, textura anormal dos cabelos, sensibilidade à luz do sol, enxaqueca, dor ou infecção nos olhos, visão borrada, rosto inchado, mãos

e pés inchados, fígado aumentado, problemas envolvendo os ovários ou vagina, dor no peito, dificuldade em falar, diabetes e inchaço nas glândulas.

Muito raramente, foi relatada sarcoidose (uma doença caracterizada por febre persistente, perda de peso, dor e inchaço nas articulações, lesões na pele e inchaço nas glândulas). Ocorreu também, muito raramente, perda de consciência com o uso de alfainterferonas, a maioria em pacientes idosos tratados com altas doses. Casos de derrame (evento vascular cerebral) também foram relatados. Informe imediatamente seu médico se você tiver algum desses sintomas ou algum outro sintoma que esteja incomodando.

Muito raramente PEGINTRON isolado ou combinado com a ribavirina pode causar anemia aplásica.

Quando PEGINTRON é usado sozinho, alguns desses eventos têm menor probabilidade de ocorrer, e alguns deles nem ocorrem.

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

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTES MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Procure seu médico imediatamente. O conhecimento de superdose é limitado. Em estudos clínicos, não houve reação grave atribuída à superdose.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conservar este produto sob refrigeração em temperatura entre 2°C e 8°C. Não congelar. O prazo de validade de PEGINTRON é de 36 meses, e se encontra gravado na embalagem externa. Em caso de vencimento, não utilize o produto.

Após a reconstituição, use a solução reconstituída imediatamente ou dentro de 24 horas quando armazenada entre 2°C e 8°C.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Ações

Estudos *in vitro* e *in vivo* sugerem que a atividade biológica da alfa peginterferona 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., o macaco *Rhesus*, são suscetíveis à estimulação farmacológica quando expostos 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 vivo* e *in vitro*. 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

Os eventos adversos não observados nos estudos clínicos também 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 antiinterferona 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. Efeitos sobre a fertilidade não foram determinados. A alfapeginterferona 2b não mostrou nenhum potencial genotóxico.

A relativa falta de 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*.

Alfapeginterferona 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 de anemia reversível de leve a moderada, 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 relacionadas à dose.

Farmacocinética

A alfapeginterferona 2b é um polietilenoglicol modificado ("peguilado") derivado da alfainterferona 2b, e é composto predominantemente por formas monopeguiladas. A meia-vida plasmática da alfapeginterferona 2b é prolongada em comparação com a da alfainterferona 2b. Os níveis de $C_{máx}$ e ASC da alfapeginterferona 2b aumentam conforme a dose. Depois da administração subcutânea, as concentrações séricas máximas ocorrem entre 15 e 44 horas após a administração, e são mantidas por 48 a 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 de 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 $C_{máx}$, a ASC e a meia-vida aumentaram conforme o grau de comprometimento renal (veja CONTRA-INDICAÇÕES e ADVERTÊNCIAS).

Após doses múltiplas de PEGINTRON (1 mcg/kg/semana administrado por via subcutânea por 4 semanas), a depuração do PEGINTRON sofre redução média de 17%, em pacientes com insuficiência renal moderada (depuração de creatinina 30-49 ml/min) e sofre redução média de 44% em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina 10-29 ml/min) em comparação com pacientes 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 (Veja POSOLOGIA: redução 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 1,5 mcg/kg/semana de PEGINTRON por via subcutânea. Todos os pacientes recebiam terapia de manutenção com metadona de ≥ 40 mg/dia, antes de iniciar a terapia com PEGINTRON. A área sob a curva (ASC) média de metadona foi aproximadamente 16% maior após 4 semanas de tratamento com PEGINTRON comparada com os dados basais.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos

Monoterapia com PEGINTRON

Hepatite C crônica

Pacientes não previamente tratados com PEGINTRON

Os resultados de um grande estudo clínico de Fase III, multicêntrico e randomizado 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 administrados uma vez por semana por via subcutânea) em relação a alfainterferona 2b 3 milhões de UIs 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), por biópsia hepática compatível com o diagnóstico histológico de hepatite crônica sem nenhuma outra causa para a hepatite crônica, 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 a 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 Uma vez por semana	PEGINTRON 1,0 mcg/kg Uma vez por semana	PEGINTRON 1,5 mcg/kg Uma vez por semana	Alfainterferona 2b 3 MUI Três vezes por Semana	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 a dose de 1,0 mcg/kg, uma vez por semana, ou 3 milhões de UIs de alfainterferona 2b, três vezes por semana.

Terapia combinada de PEGINTRON com ribavirina

Um estudo clínico randomizado (C/I98-580) foi feito 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), por biópsia hepática compatível com o diagnóstico histológico de hepatite crônica sem nenhuma outra causa para a hepatite crônica, bem como por ALT sérica anormal.

Nesse estudo, 1.530 pacientes virgens de tratamento se submeteram 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 MIU 3 vezes por semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/dia) (n = 505)

PEGINTRON com ribavirina foi significativamente mais efetivo do que a combinação de alfainterferona 2b e ribavirina, particularmente em pacientes infectados com o 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 maiores do que naqueles pacientes que receberam ≤10,6 mg/kg de ribavirina (Tabela 2). As taxas de resposta nos pacientes que receberam >13,2 mg/kg de ribavirina foram ainda maiores.

O benefício do PEGINTRON em combinação com ribavirina foi evidente nos pacientes com cirrose em desenvolvimento, cirrose estabelecida ou fibrose (55%), e para aqueles com fibrose mínima (61%). Em pacientes com cirrose em desenvolvimento, cirrose estabelecida ou fibrose, a taxa de resposta virológica sustentada foi maior com PEGINTRON em combinação com ribavirina do que com alfa interferona 2b em combinação com 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 alfa peginterferona 2b e ribavirina, tiveram uma maior resposta sustentada, 6 meses após o final do tratamento de 1 ano de duração do que aqueles que receberam <80% do seu tratamento (72% vs 46%).

Em um estudo clínico não-comparativo, 235 pacientes com genótipo 1 e baixa carga viral (≤600.000 UI/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 ser associado com uma alta taxa de resposta sustentada (11/11) e com um menor risco de recaída (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%
GENÓTIPOS 2 / 3	Global	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79%	73%	50%
	> 10,6	88%	80%	80%

P 1,5/R PEGINTRON combinada com ribavirina (alfapeginterferona 2b 1,5 mcg/kg + ribavirina 800 mg)

P 0,5/R PEGINTRON combinada com ribavirina (alfapeginterferona 2b 1,5 a 0,5 mcg/kg + ribavirina 1.000/1.200 mg)

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

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 3. O Estudo 1 (RIBAVIC; P1017) foi um estudo multicêntrico, randomizado que envolveu 412 pacientes adultos com hepatite C crônica não tratados previamente que estavam co-infectados por HIV. Os pacientes foram randomizados para receber alfapeginterferona 2b (1,5 mcg/kg/semana) + ribavirina (800 mg/dia) ou alfainterferona-2b (3 MIUs; 3x/semana) + ribavirina (800 mg/dia) por 48 semanas com um período de acompanhamento de 6 meses. O Estudo 2 (P02080) foi um estudo randomizado de um único centro que envolveu 95 pacientes adultos não tratados previamente, com hepatite C crônica que estavam co-infectados por HIV. Os pacientes foram randomizados para receber PEGINTRON (100 ou 150 mcg/semana baseado no peso corpóreo) + ribavirina (800-1200 mg/dia baseado no peso corpóreo) ou alfainterferona-2b (3 MIUs; 3x/semana) + 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 3: Resposta virológica sustentada baseada no genótipo após terapia com alfapeginterferona 2b combinada com ribavirina em pacientes co-infectados por HCV e HIV.

	Estudo 1(RIBAVIC: P1017)			Estudo 2 (P02080)		
	Alfapeginterferona 2b (1.5 mcg/kg/semana) + ribavirina (800 mg)	Alfainterferona-2b (3 MIUs; 3x/semana) + ribavirina (800 mg)	Valor de p ^a	Alfapeginterferona 2b (100 ou 150 ^c mcg/semana) + ribavirina (800-1200 mg)	Alfainterferona-2b (3 MIUs; 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 alfapeginterferona 2b 100 mcg/semana e pacientes ≥75 kg receberam alfapeginterferona 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.

Estudo 1 (RIBAVIC; P1017) - Carrato F, Bani-Sadir F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23):2839-2848

Estudo 2 (P02080) - 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 (– RIBAVIC; P1017) 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 piora. Houve pouca mudança na fibrose com aproximadamente a mesma proporção mostrando melhora, assim como piora 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, 1336 pacientes com fibrose de moderada a grave que experimentaram 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 (Tabela 4).

Tabela 4: taxa de resposta do retratamento com falha no tratamento anterior		
	PegIntron 1,5 mcg/kg 1xsemana Ribavirina 800-1400 mg 2xdia	99% de Intervalo de Confiança (%)
Resposta global ^{1,2}	23% (302/1336)	19,7 – 25,6
Genótipo 1	16% (166/1073)	13,3 – 17,6
Genótipo 2	57% (25/44)	42,2 – 71,5
Genótipo 3	58% (94/162)	50,4 – 65,6
Genótipo 4	27% (13/48)	14,5 – 39,7

¹ HCV-RNA sérico é medido através de uma reação de cadeia de polimerase (PCR) quantitativa baseada em pesquisa, por um laboratório central. Limite inferior de detecção 29 UI.

² Nove pacientes tiveram perda no acompanhamento/outros genótipos

Aproximadamente 38% dos pacientes tinham níveis indetectáveis de HCV-RNA no plasma na Semana 12 da terapia. Nesse subgrupo, houve uma taxa de 56% (281/501) 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 alcançarem a resposta sustentada.

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 que a associação com lamivudina não aumentou sua eficácia (Tabela 5). Trezentos e sete pacientes foram randomizados para serem tratados por 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 13% receberam terapia anterior 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 5: Resposta ao final do acompanhamento			
	Terapia combinada	Monoterapia n=136	P

	n=130		(p<0,05)
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 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) administrados por 32 semanas com lamivudina (100 mg/dia) por 52 semanas ou para lamivudina (100 mg/dia) sozinha por 52 semanas. O ponto final primário foi a resposta virológica sustentada (conversão sérica de HBeAg e nível de HBV-DNA <500 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 PEGINTRON faz parte do regime de tratamento.

Outros 230 pacientes com hepatite B crônica HBeAg-positivo em um estudo realizado em 6 centros na China foram randomizados em uma proporção de 1:1 para PEGINTRON 1,0 mcg/kg/semana ou alfa interferona 2b 3 MUIs 3 vezes por semana por 24 semanas. Oitenta e sete por cento dos pacientes envolvidos não haviam sido tratados anteriormente enquanto que os demais já haviam sido tratados previamente com interferona. Setenta e quatro por cento (161/230) dos pacientes nesse estudo eram da população de 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 versus 14% (16/115) daqueles tratados com interferona convencional. No subgrupo de genótipo C, a perda de HBeAg foi de 27% e de 13% para PEGINTRON e interferona convencional, respectivamente.

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 alfa peginterferona 2b com ribavirina. Quando PEGINTRON for usado em combinação com ribavirina, verifique também as informações contidas na bula da ribavirina utilizada.

Essa combinação de alfa peginterferona 2b e ribavirina é indicada para pacientes sem tratamento prévio, recidivantes e não-respondedores com hepatite C crônica que tenham transaminases elevadas sem descompensação hepática e que sejam positivos para HCV-RNA sérico ou anti-HCV. Essa combinação também é indicada para o tratamento de pacientes com hepatite C crônica que estejam co-infectados com HIV clinicamente estável.

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

CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer interferona ou a qualquer um dos excipientes;
- Gravidez - o tratamento de PEGINTRON em combinação com ribavirina não deve ser iniciado antes de um exame comprovando a não existência de gravidez.

- Homens cujas parceiras estejam grávidas não devem ser tratados com PEGINTRON combinado com ribavirina.
- Hepatite auto-imune ou histórico de doença auto-imune;
- Hepatopatia descompensada;
- Quando utilizado em combinação com a ribavirina, pacientes com depuração de creatinina <50 ml/min.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

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 como um sólido compactado, que pode estar inteiro ou fragmentado.

PEGINTRON é usado para administração subcutânea depois do pó ser reconstituído conforme as instruções.

Para reconstituir PEGINTRON: Usando seringa de 1 ml para injeção 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 ser injetada (veja Medindo a dose de PEGINTRON após reconstituição).

Cada unidade contém um excesso de diluente e de pó liofilizado 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 em uso da solução reconstituída foram demonstradas durante 24 horas em temperatura entre 2°C e 8°C. Do ponto de vista microbiológico, o produto

reconstituído deve ser usado imediatamente. Se não for usado imediatamente, o tempo de armazenamento e as condições prévias ao uso serão de responsabilidade do usuário e, normalmente, o tempo de armazenamento não poderá ser superior a 24 horas em temperaturas entre 2°C e 8°C. A solução não contém conservante.

Medindo a dose de PEGINTRON após a reconstituição

Insira uma seringa para injeção subcutânea no frasco de PEGINTRON. Vire o frasco e a seringa de cabeça para baixo em uma mão. 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 êmbolo lentamente para extrair a dose na seringa prescrita pelo médico. 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 a solução 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 para injeção são tecidos com uma camada de gordura entre a pele e o músculo: coxa, superfície externa do braço e 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 com álcool 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.

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.

Incompatibilidades

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

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 até um máximo de 52 semanas. A dose deve ser calculada baseada na eficácia e na 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 na 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 será mantido por mais 6 meses, isto é, um total de 1 ano de tratamento. 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 6). A ribavirina oral deve ser administrada diariamente em duas doses durante as refeições (pela manhã e à noite).

Tabela 6: 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 - 85	1.000 mg	5 ^b
85 - 105	1.200 mg	6 ^c
> 105	1.400 mg	7 ^d

^a: 2 pela manhã e 2 à noite

^b: 2 pela manhã e 3 à noite

^c: 3 pela manhã e 3 à noite

^d: 3 pela manhã e 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 (veja Tabela 7). 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 ribavirina cápsulas.

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 às refeições (manhã e noite)

Tabela 7 – 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
76-85	120	0,5	1.000	5 ^b
86-105	150	0,5	1.200	6 ^c
>105	150	0,5	1.400	7 ^d

^a: 2 pela manhã e 2 à noite

^b: 2 pela manhã e 3 à noite

^c: 3 pela manhã e 3 à noite

^d: 3 pela manhã e 4 à noite

Duração do tratamento em pacientes sem tratamento prévio:

Previsibilidade da resposta virológica sustentada: os pacientes infectados com genótipo 1, que não alcançaram a resposta virológica na Semana 12, possuem menor chance de se tornarem 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 nessa semana 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 recaída do que o tratamento com 48 semanas.
- Genótipos 2 ou 3: recomenda-se que todos os pacientes sejam tratados por 24 semanas, exceto os pacientes 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 de estudo (n=66) indicam que eles são compatíveis com a posologia 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, independente 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 $\log_{10}$ 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 e ribavirina foi de 99% (67/68; Estudo 1 – RIBAVIC; P1017). Um valor preditivo positivo de 50% (52/104; Estudo 1 – RIBAVIC; P1017) 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, independente 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 (veja no item de estudos clínicos: Retratamento com PEGINTRON e ribavirina em estudo clínico envolvendo pacientes com falha no tratamento anterior).

Modificação de dose

Se reações adversas severas ou anormalidades laboratoriais aparecerem durante o tratamento com PEGINTRON ou PEGINTRON mais ribavirina, deve-se modificar apropriadamente a dose de cada um dos produtos até que o evento adverso desapareça. Roteiros foram desenvolvidos em estudos clínicos para modificação de doses (veja Roteiro de modificação de doses, Tabela 8a para PEGINTRON e a Tabela 8b para PEGINTRON com ribavirina).

Tabela 8a: Roteiro de modificação de dose para PEGINTRON (monoterapia)

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 8b: Roteiro de modificação de dose para terapia combinada de PEGINTRON mais ribavirina

Valores laboratoriais	Redução de dose de ribavirina para 600mg/dia* se:	Redução para metade da dose de PEGINTRON 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	-	-	$2 \times \text{basal}$ e $>10 \times \text{LSN}^{**}$

* Pacientes cuja dose de ribavirina foi reduzida para 600 mg por dia, recebendo 200 mg pela manhã e 2 x 200 mg à noite.

** Limite superior da normalidade.

Esquema simplificado de redução de dose: Modificação de dose em 50% em pacientes usando o esquema simplificado de redução de dose deve ser alcançada por meio do uso de uma concentração diferente de PEGINTRON.

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 recebendo 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 $<50 \text{ ml/min}$ não deverão ser tratados com PEGINTRON em combinação com a ribavirina (veja CONTRA-INDICAÇÕES). Quando PEGINTRON é administrado em combinação com a ribavirina, os pacientes com insuficiência renal e/ou pacientes acima de 50 anos de idade 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 $>2 \text{ mg/dl}$ (veja Tabela 8b), a terapia com PEGINTRON deverá ser descontinuada (veja ADVERTÊNCIAS).

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 de idade, uma vez que a segurança e a eficácia não foram avaliadas nesses grupos (veja INDICAÇÕES).

ADVERTÊNCIAS

Alterações Psiquiátricas e do Sistema Nervoso Central (SNC)

Pacientes com histórico ou com 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.

Se forem observados efeitos psiquiátricos graves, especialmente depressão, a terapia combinada de PEGINTRON com ribavirina deve ser descontinuada. Efeitos intensos sobre o SNC, principalmente depressão, idéias suicidas e tentativa de suicídio foram raramente observados durante a terapia com PEGINTRON. Outros efeitos sobre o SNC, manifestados por comportamento agressivo, confusão e outras alterações do nível de consciência foram observados com a 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 são 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 clínica, é recomendável que eles sejam acompanhados cuidadosamente durante o tratamento e no período de acompanhamento por 6 meses. Se os sintomas aparecerem, a gravidade potencial desses efeitos indesejáveis deve ser levada em conta na prescrição. Se os sintomas persistirem ou piorarem, ou forem identificados idéias suicidas ou comportamento agressivo, recomenda-se descontinuar a terapia combinada de PEGINTRON com ribavirina, e encaminhar o paciente para tratamento psiquiátrico apropriado.

Sistema Cardiovascular

Como com a alfainterferona 2b, 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

Reações de hipersensibilidade aguda (p. ex., urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia) à alfainterferona 2b foram raramente observadas durante sua administração. Se uma dessas reações se desenvolver 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 interferona, 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 reportada, mas uma associação casual com terapia de alfainterferona não foi estabelecida.

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 hidratação adequada em pacientes tratados com PEGINTRON porque, em alguns pacientes tratados com alfainterferona, observou-se hipotensão relacionada à redução hídrica. Pode haver necessidade de reposição hídrica.

Alterações pulmonares

Raramente se observaram infiltrados pulmonares, pneumonite e pneumonia e até mesmo óbito, em pacientes tratados com a alfainterferona. Devem ser feitas radiografias torácicas em qualquer paciente que desenvolva febre, tosse, dispnéia ou outros sintomas respiratórios. Se a radiografia torácica mostrar infiltrações pulmonares ou se houver evidência de comprometimento de 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 corticosteróides estão associados à melhora dos efeitos adversos pulmonares.

Doenças auto-imunes

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

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 (veja REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS). 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 um imediato e completo exame oftalmológico. Como esses eventos oculares podem ocorrer em conjunto com outras doenças, exames oftalmológicos periódicos são recomendados durante o tratamento com PEGINTRON em pacientes com desordens que podem ser associadas 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 destes.

Alterações tireoidianas

Raramente os pacientes tratados de Hepatite C Crônica com alfainterferona 2b desenvolveram anormalidades tireoidianas, quer hipotireoidismo ou hipertireoidismo. Se, durante o curso da terapia, o paciente desenvolver sintomas de uma possível disfunção da tireóide, devem-se determinar os níveis de TSH. Na presença da disfunção tireoidiana, o tratamento com PEGINTRON poderá ser continuado, se for possível manter os níveis de TSH dentro dos limites normais através de medicação.

Distúrbios dentais e periodontais

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

Distúrbios metabólicos

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

Co-infecção por HCV e HIV

Em pacientes co-infectados por HCV e HIV com contagem de CD4 ≤ 200 céls/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 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.

Outras

Em virtude de relatos de alfainterferona 2b que exacerbaram casos de doença psoriática 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)	deve estar dentro dos limites normais.

Os exames laboratoriais devem ser feitos na 2ª e na 4ª semanas da terapia e, periodicamente 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.

Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso durante a gravidez e a lactação

Monoterapia com PEGINTRON

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 será recomendado para uso em mulheres em idade fértil somente se essas 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 de PEGINTRON com ribavirina

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 tão baixas quanto 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 (veja CONTRA-INDICAÇÕES); portanto, pacientes femininas devem evitar a gravidez durante o tratamento e por 6 meses após a conclusão do mesmo, com método contraceptivo efetivo para a mulher e seu parceiro. A terapia com ribavirina não deve ser iniciada até o resultado negativo de teste de gravidez e, durante o tratamento, é necessária a realização de uma rotina mensal de testes de gravidez. Se uma gravidez ocorrer durante o tratamento ou nos 6 meses posteriores à conclusão do mesmo, a paciente deve ser avisada sobre o risco significativo de teratogênese no feto devido à ribavirina.

Pacientes do sexo masculino e suas parceiras: Deve-se tomar extremo cuidado para se evitar gravidez de parceiras de pacientes do sexo masculino em tratamento com ribavirina. Há um acúmulo intracelular de ribavirina e a mesma é lentamente depurada no organismo. Em estudos animais, a ribavirina produz alterações no esperma em doses abaixo da dose clínica. Não se sabe se a ribavirina que está contida no esperma pode exercer um efeito teratogênico sobre a fertilização do óvulo. Pacientes do sexo masculino casados 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 elas estiverem utilizando métodos contraceptivos efetivos durante o período de tratamento.

Lactação: Não se sabe se a alfainterferona 2b peguilada 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.

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

Uso em insuficiência renal

Pacientes com insuficiência renal crônica ou com depuração de creatinina <50 ml/min não deverão ser tratados com PEGINTRON (veja CONTRA-INDICAÇÕES e Farmacocinética).

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 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 (vide ADVERTÊNCIAS).

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 (veja INDICAÇÕES).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram notadas interações farmacocinéticas entre PEGINTRON e a 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 alfapeginterferona 2b, uma vez por semana (1,5 mcg/kg) por 4 semanas não demonstraram efeitos na atividade do CYP1A2, CYP3A4 ou N-acetiltransferase. Houve um aumento na atividade do CYP2C8/9 e CYP2D6. Deve-se ter cautela na administração de alfapeginterferona 2b com medicamentos metabolizados pelo CYP2C8/9 e CYP2D6, especialmente aqueles com índice terapêutico estreito.

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, essas descobertas *in vitro* levantaram a possibilidade de que o uso concomitante da ribavirina com a zidovudina ou com a estavudina pode 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 (veja 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 (veja a bula da ribavirina).

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

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

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 cefaléia e mialgia.

Efeitos adversos relatados muito freqüentemente ($\geq 10\%$ 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 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, dispnéia, infecção viral, sonolência, distúrbios da tireóide, 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. Eventos psiquiátricos com risco de morte ocorreram raramente, os quais incluíram: suicídio, tentativas de suicídio, idéias 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.

Terapia combinada de PEGINTRON 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, rinorréia, eczema, alteração na textura dos cabelos, reação fotossensitiva e linfadenopatia;

Efeitos adversos raramente relatados com a alfainterferona 2b incluem convulsões, pancreatite, hipertrigliceridemia, arritmia, diabete e neuropatia periférica.

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

Foram relatados outros efeitos adversos que podem estar associados à monoterapia com PEGINTRON ou à terapia combinada de PEGINTRON com ribavirina:

Outras 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 e papiledema (veja ADVERTÊNCIAS).

Eventos adversos cardiovasculares (CVS), particularmente arritmia, se mostraram correlacionados principalmente com CVS preexistente e com terapias prévias com agentes cardiotóxicos. Cardiomiopatia, que pode ser reversível após a descontinuidade de alfainterferona, foi raramente relatada em pacientes sem uma evidência anterior de doença cardíaca.

Após a comercialização de PEGINTRON, rabdomiólise, miosite, insuficiência renal e falência renal foram raramente reportadas. Isquemia cardíaca, infarto do miocárdio, isquemia cerebrovascular, hemorragia cerebrovascular, encefalopatia (veja ADVERTÊNCIAS) colite ulcerativa e colite isquêmica, sarcoidose ou exacerbação da sarcoidose, eritema multiforme, síndrome de Steven Johnson, necrólise epidérmica tóxica e necrose do local de injeção também foram raramente relatadas.

Uma ampla variedade de doenças auto-imunes e doenças imunomediadas tem sido relatada com alfainterferonas, incluindo púrpura trombocitopênica idiopática e trombótica.

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/mcl.

A Tabela 9 resume a segurança de PEGINTRON em combinação com ribavirina em pacientes co-infectados por HCV e HIV.

Tabela 9 – 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 (RIBAVIC; P1017)		Estudo 2 (P02080)	
	Alfapeginterferona	Alfainterferona -2b/ribavirina	Alfapeginterferona	Alfainterferona -2b/ribavirina

	2b/ribavirina n=194	n=189	2b/ribavirina n=52	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 – RIBAVIC; P1017): 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 de neutropenia, trombocitopenia e anemia ocorra mais freqüentemente 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 – RIBAVIC; P1017), 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 alfapeginterferona 2b em combinação com ribavirina. Anemia (hemoglobina <9,4 g/dl) foi relatada em 11% (22/194) dos pacientes 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.

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

SUPERDOSE

A experiência com casos de superdose é limitada. Em estudos clínicos foram descritos casos de superdose acidental, com duas vezes a dose prescrita. Não houve reação grave atribuída à superdose.

ARMAZENAGEM

Conservar esse produto sob refrigeração em temperatura entre 2°C e 8°C. Não congelar. O prazo de validade de PEGINTRON é de 36 meses e se encontra gravado na embalagem externa. Em caso de vencimento, inutilize o produto.

Dizeres Legais

MS 1.6614.0001

Farm. Resp.: Bernardo Pinelli da Cunha – CRF-RJ 7.943

Importado por:

Schering-Plough Produtos Farmacêuticos Ltda

Rod. Washington Luiz, 4370, galpão A parte – Duque de Caxias – RJ

CNPJ 07.845.173/0001-50

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

Embalado por: Schering-Plough Labo N.V., Heist-op-den-berg, Bélgica

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

® Marca Registrada

PI 21/Oct/06

Peg11/fev/07

Central de Atendimento 08007702477

O número do lote, a data de fabricação e o término do prazo de validade se encontram na embalagem externa desse produto.