ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pegasys 180 microgramas solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 180 microgramas de peginterferão alfa-2a* em 1 ml de solução.

A dosagem indica a quantidade da fração de interferão alfa-2a do peginterferão alfa-2a, não considerando a peguilação.

*A substância ativa, peginterferão alfa-2a, é um conjugado covalente da proteína interferão alfa-2a, produzido por tecnologia de recombinação de ADN a partir da *Escherichia coli* com o bis-[monometoxipolietilenoglicol].

A potência deste medicamento não deve ser comparada com a potência de outra proteína, peguilada ou não, da mesma classe terapêutica. Para mais informação, ver secção 5.1.

Excipientes com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de 1 ml contém 10 mg de álcool benzílico.
Cada frasco para injetáveis de 1 ml contém 0,05 mg de polissorbato 80.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

A solução é límpida e de incolor a amarelo claro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hepatite B crónica

Doentes adultos

Pegasys está indicado no tratamento da hepatite B crónica (HBC), positiva ou negativa para o antigénio do envelope da hepatite B (AgHBe), em doentes adultos com doença hepática compensada e evidência de replicação viral, valores de alanina aminotransferase (ALT) elevados e inflamação e/ou fibrose hepáticas comprovadas histologicamente (ver secções 4.4 e 5.1).

Doentes pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos

Pegasys está indicado no tratamento da HBC AgHBe positiva em crianças com idade igual ou superior a 3 anos e adolescentes, não cirróticos, com evidência de replicação viral e valores séricos de ALT persistentemente elevados. Relativamente à decisão de iniciar o tratamento em doentes pediátricos, ver secções 4.2, 4.4 e 5.1.

Hepatite C crónica

Doentes adultos
Pegasys está indicado em associação com outros medicamentos no tratamento da hepatite C crónica (HCC) em doentes com doença hepática compensada (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).
Para informação sobre a atividade específica nos genótipos do vírus da hepatite C (VHC), ver secções 4.2 e 5.1.

Doentes pediátricos com idade igual ou superior a 5 anos

Pegasys em associação com ribavirina está indicado no tratamento HCC em crianças com idade igual ou superior a 5 anos e adolescentes, sem tratamento prévio, com ARN-VHC detetável no soro.

Ao decidir iniciar o tratamento na infância, é importante considerar a inibição do crescimento induzida pela terapêutica combinada. A reversibilidade da inibição do crescimento é incerta. A decisão de tratar deve ser tomada caso a caso (ver secção 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento só deverá ser iniciado por um médico com experiência no tratamento de doentes com hepatite B ou C.
Ver também o Resumo das Características do Medicamento dos medicamentos utilizados em associação com Pegasys.

A monoterapia na hepatite C só deve ser considerada em caso de contraindicação a outros medicamentos.

Posologia

Hepatite B crónica – doentes adultos

A dose e a duração do tratamento com Pegasys recomendadas na HBC, AgHBe positivo e negativo, é de 180 microgramas, administrada uma vez por semana, durante 48 semanas. Para informação sobre valores preditivos de resposta ao tratamento, ver secção 5.1.

Hepatite C crónica – doentes adultos

Doentes adultos sem experiência de terapêutica prévia

A dose recomendada de Pegasys é de 180 microgramas, administrada uma vez por semana, em associação com a ribavirina, por via oral, ou em monoterapia.

Na Tabela 1 indica-se a dose de ribavirina a utilizar em associação com Pegasys.
A dose de ribavirina deve ser administrada com alimentos.

Duração do tratamento - terapêutica dupla com Pegasys e ribavirina

A duração da terapêutica combinada com ribavirina para a HCC depende do genótipo viral. Os doentes infetados por VHC genótipo 1, com o ARN do VHC detetável à 4.ª semana, devem fazer 48 semanas de terapêutica, independentemente da carga viral pré-tratamento.
Pode ser considerado o tratamento com a duração de 24 semanas, nos doentes infetados por:
- genótipo 1, com baixa carga viral (LVL) basal (≤ 800 000 UI/ml) ou
- genótipo 4

que apresentem o ARN do VHC negativo à 4.ª semana e em que este continue negativo à 24.ª semana. Contudo, o tratamento com a duração total de 24 semanas pode estar associado a um risco acrescido de recidiva, em relação ao tratamento com a duração de 48 semanas (ver secção 5.1). Nestes doentes deve ser considerada a tolerabilidade à terapêutica combinada, bem como outros fatores de

prognóstico, como o grau de fibrose, na decisão sobre a duração do tratamento. A redução da duração do tratamento nos doentes com genótipo 1 e elevada carga viral (HVL) basal (> 800 000 UI/ml), que apresentem o ARN do VHC negativo à 4.ª semana e em que este continue negativo à 24.ª semana, deve ser considerada ainda com mais cuidado, uma vez que os dados disponíveis são limitados e sugerem que a redução do tratamento pode ter um impacto negativo, significativo, na resposta virológica mantida.

Os doentes infetados por VHC genótipo 2 ou 3, que apresentem ARN do VHC detetável à 4.ª semana, independentemente da carga viral pré-tratamento, devem fazer 24 semanas de terapêutica. Podem considerar-se apenas 16 semanas de tratamento em doentes selecionados, infetados com genótipo 2 ou 3, com baixa carga viral (LVL) basal (≤ 800 000 UI/ml), que se tornem VHC negativos à 4.ª semana de tratamento e permaneçam VHC negativos à 16.ª semana. O tratamento com uma duração total de 16 semanas pode estar associado a uma menor hipótese de resposta e está associado a um risco acrescido de recidiva em relação a um tratamento com a duração de 24 semanas (ver secção 5.1). Nestes doentes, deve ser considerada a tolerabilidade à terapêutica combinada e deve também ser tida em conta a presença de fatores clínicos ou de prognóstico adicionais, tais como o grau de fibrose, ao equacionar desvios à duração de tratamento padronizada de 24 semanas. A redução da duração do tratamento em doentes infetados com genótipo 2 ou 3 com elevada carga viral (HVL) basal (> 800 000 UI/ml) que se tornem VHC negativos à 4.ª semana deve ser considerada com maior precaução, pois tal pode ter um impacto negativo significativo na resposta virológica mantida (RVM) (ver Tabela 1).

Os dados disponíveis nos doentes infetados pelo genótipo 5 ou 6 são limitados, pelo que se recomenda a terapêutica combinada com 1000/1200 mg de ribavirina, durante 48 semanas.

Tabela 1: Recomendações posológicas para a terapêutica combinada em doentes adultos com hepatite C crónica

Genótipo	Dose de Pegasys	Dose de ribavirina	Duração
Genótipo 1 LVL com RVR*	180 microgramas	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 semanas ou 48 semanas
Genótipo 1 HVL com RVR*	180 microgramas	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 semanas
Genótipo 4 com RVR*	180 microgramas	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 semanas ou 48 semanas
Genótipo 1 ou 4 sem RVR*	180 microgramas	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 semanas
Genótipo 2 ou 3 sem RVR**	180 microgramas	800 mg	24 semanas
Genótipo 2 ou 3 LVL com RVR**	180 microgramas	800 mg[(a)]	16 semanas[(a)] ou 24 semanas
Genótipo 2 ou 3 HVL com RVR**	180 microgramas	800 mg	24 semanas

*RVR = resposta virológica rápida (ARN do VHC não detetável) à 4.ª semana e ARN do VHC não detetável à 24.ª semana
**RVR = resposta virológica rápida (ARN do VHC negativo) à 4.ª semana
LVL= ≦ 800 000 UI/ml; HVL= > 800 000 UI/ml
[(a)]Presentemente não é claro se uma dose mais elevada de ribavirina (p. ex., 1000/1200 mg/dia com base no peso corporal) conduz a taxas de RVM mais elevadas do que as produzidas por 800 mg/dia, quando se encurta o tratamento para 16 semanas.

Desconhece-se o eventual impacto clínico de um tratamento inicial reduzido para 16 semanas em vez das 24 semanas, considerando a necessidade de novo curso terapêutico em doentes que não responderam à terapêutica ou que recidivaram.

A duração recomendada da monoterapia com Pegasys é de 48 semanas.

Doentes adultos com experiência de terapêutica prévia

A dose recomendada de Pegasys em associação com ribavirina é de 180 microgramas, administrada uma vez por semana, por via subcutânea. Para doentes < 75 kg e ≥ 75 kg deve administrar-se 1000 mg/dia e 1200 mg/dia de ribavirina, respetivamente, e independentemente do genótipo.

Doentes com vírus detetável à semana 12 devem interromper a terapêutica. A recomendação para a duração total da terapêutica é de 48 semanas. Quando se considera o tratamento de doentes infetados com vírus do genótipo 1 que não responderam ao tratamento prévio com peginterferão e ribavirina, recomenda-se uma duração total de terapêutica de 72 semanas (ver secção 5.1).

Doentes adultos com coinfeção por VHC e VIH

A dose recomendada de Pegasys, em monoterapia ou em associação com ribavirina, é de 180 microgramas, administrada uma vez por semana, por via subcutânea, durante 48 semanas. Para doentes infetados por VHC genótipo 1 com peso <75 kg e ≥75 kg deve administrar-se 1000 mg/dia e 1200 mg/dia de ribavirina, respetivamente. Os doentes infetados por VHC com genótipos diferentes do 1 devem receber 800 mg por dia de ribavirina. Uma duração de terapêutica inferior a 48 semanas não foi adequadamente estudada.

Duração da terapêutica quando Pegasys for utilizado em associação com outros medicamentos

Ver também o Resumo das Características do Medicamento dos medicamentos utilizados em associação com Pegasys.

Previsibilidade da resposta e da ausência de resposta com a terapêutica dupla de Pegasys e ribavirina – doentes sem experiência terapêutica prévia

A resposta virológica precoce, na semana 12, definida como diminuição de 2 log da carga viral ou como níveis não quantificáveis de ARN do VHC, demonstrou permitir prever a obtenção de resposta mantida (ver as Tabelas 2 e 13).

Tabela 2: Valor preditivo de resposta virológica na semana 12, para o regime posológico recomendado durante a terapêutica combinada de Pegasys em doentes adultos com hepatite C crónica

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

O valor preditivo negativo para a resposta virológica mantida em doentes tratados com Pegasys em monoterapia foi de 98%.

Em doentes coinfetados por VHC e VIH, tratados com Pegasys em monoterapia ou em associação com a ribavirina, foi observado um valor preditivo negativo semelhante (100% (130/130) ou 98% (83/85), respetivamente). Em doentes coinfetados por VHC e VIH, a receber terapêutica combinada, foram observados valores preditivos positivos de 45% (50/110) para o genótipo 1, e de 70% (59/84) para o genótipo 2/3.

Previsibilidade da resposta e da ausência de resposta com a terapêutica dupla de Pegasys e ribavirina – doentes previamente tratados

Em doentes que não responderam à terapêutica e que repetiram o tratamento durante 48 ou 72 semanas, a supressão viral à semana 12 (ARN do VHC, definido como < 50 UI/ml, indetetável) demonstrou ser preditiva de resposta virológica mantida. Se a supressão viral não foi atingida à semana 12, as probabilidades de não atingir uma resposta virológica mantida com 48 ou 72 semanas de tratamento foram 96% (363 em 380) e 96% (324 em 339), respetivamente. Se a supressão viral foi atingida à semana 12, as probabilidades de atingir uma resposta virológica mantida com 48 ou 72 semanas de tratamento foram 35% (20 em 57) e 57% (57 em 100), respetivamente.

Ajuste posológico em caso de reações adversas em doentes adultos

Gerais
Quando for necessário ajuste da dose, devido à ocorrência de reações adversas moderadas a graves (clínicas e/ou laboratoriais) é geralmente adequada a redução inicial da dose para 135 microgramas em doentes adultos. Em alguns casos, é necessário reduzir a dose para 90 microgramas ou 45 microgramas. Quando a reação adversa diminuir de intensidade, pode considerar-se o aumento da dose até à dose original ou para valores próximos desta (ver secções 4.4 e 4.8).

Hematológicas (ver também a Tabela 3)
Nos adultos, recomenda-se a redução da dose se a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) for de 500 a < 750 células/mm^3. Em doentes com CAN < 500 células/mm^3, o tratamento deve ser suspenso até obtenção de valores de CAN > 1000 células/mm^3. O tratamento deve ser reiniciado com 90 microgramas de Pegasys e deve monitorizar-se a contagem de neutrófilos.

Recomenda-se a diminuição da dose para 90 microgramas em caso de valores de contagem de plaquetas de 25 000 a < 50 000 células/mm^3. Recomenda-se a descontinuação do tratamento quando a contagem de plaquetas diminuir para valores < 25 000 células/mm^3.

As recomendações específicas para o controlo da anemia resultante do tratamento em adultos são as seguintes: redução da dose de ribavirina para 600 miligramas/dia (200 miligramas de manhã e 400 miligramas à noite) caso se aplique uma das seguintes condições: (1) um doente sem doença cardiovascular significativa que apresenta diminuição da hemoglobina para < 10 g/dl e ≥ 8,5 g/dl, ou (2) um doente com doença cardiovascular estabilizada que apresenta diminuição da hemoglobina ≥ 2 g/dl durante um período de 4 semanas de tratamento. Não se recomenda o retorno à dose original. A ribavirina deverá ser interrompida caso se verifique uma das seguintes condições: (1) um doente sem doença cardiovascular significativa apresenta diminuição, confirmada, da hemoglobina para < 8,5 g/dl; (2) um doente com doença cardiovascular estabilizada mantém um valor de hemoglobina < 12 g/dl apesar de ter efetuado tratamento com dose reduzida durante 4 semanas. Se a anomalia for revertida, a dose de ribavirina poderá ser retomada com 600 mg diárias, ou aumentada adicionalmente para 800 mg diárias de acordo com o parecer do médico assistente. No entanto, não se recomenda a retoma da dose inicial.

Tabela 3: Ajuste posológico em caso de reações adversas em doentes adultos (para mais informações, consultar também o texto acima)

	Diminuição da ribavirina para 600 mg	Suspensão da ribavirina	Diminuição do Pegasys para 135/90/45 microgramas	Suspensão de Pegasys	Interrupção da associação
Contagem absoluta de neutrófilos			500 a < 750 células/mm^3	< 500 células/mm^3	
Contagem das plaquetas			25 000 a < 50 000 células/mm^3		< 25 000 células/mm^3
Hemoglobina - sem doença cardíaca	< 10 g/dl e ≥ 8,5 g/dl	< 8,5 g/dl			
Hemoglobina - doença cardíaca estabilizada	diminuição ≥ 2 g/dl durante 4 semanas	< 12 g/dl apesar de 4 semanas de tratamento com dose reduzida			

Em caso de intolerância à ribavirina, o tratamento com Pegasys em monoterapia deverá prosseguir.

Função hepática
É comum a ocorrência de flutuações dos valores anómalos dos testes da função hepática em doentes com HCC. Observou-se um aumento dos valores da ALT para valores superiores aos verificados no início do tratamento (BL) em doentes tratados com Pegasys, incluindo em doentes com resposta virológica.
Nos ensaios clínicos realizados na HCC em doentes adultos, observaram-se aumentos isolados dos valores da ALT (≥ 10x Limite Superior do Normal [LSN], ou ≥ 2x BL em doentes com um valor inicial da ALT ≥ 10x LSN) que se resolveram sem alteração da dose, em 8 de 451 doentes tratados com a terapêutica combinada. Se o aumento dos valores da ALT for progressivo ou persistente, a dose deve ser inicialmente reduzida para 135 microgramas. Quando os aumentos dos valores da ALT forem progressivos, apesar da redução da dose, ou quando forem acompanhados pelo aumento da bilirrubina ou por evidência de descompensação hepática, a terapêutica deve ser interrompida (ver secção 4.4).

Em doentes com HBC, não é raro ocorrerem flutuações transitórias dos valores da ALT, por vezes excedendo 10 x o LSN, e que poderão refletir a eliminação imunomediada de hepatócitos infetados. O tratamento não deve, normalmente, ser iniciado se os valores da ALT forem >10 x o LSN. Durante as flutuações da ALT, deve considerar-se a continuação do tratamento, com uma monitorização mais frequente da função hepática. Se a dose de Pegasys for reduzida ou o tratamento suspenso, este poderá ser reiniciado após a redução das alterações (ver secção 4.4).

Hepatite B e C crónica – doentes pediátricos

Pegasys é contraindicado em recém-nascidos e crianças até aos 3 anos de idade devido ao excipiente álcool benzílico (ver secções 4.3 e 4.4).
Os doentes que iniciem tratamento antes dos 18 anos devem manter a posologia pediátrica até à conclusão do tratamento.

A posologia de Pegasys em doentes pediátricos é calculada com base na Área da Superfície Corporal (ASC). Para calcular a ASC, recomenda-se a utilização da equação de Mosteller:

$$ASC\ (m^2) = \sqrt{\left(\frac{Altura\ (cm) x\ Peso\ (kg)}{3600}\right)}$$

Em doentes com HBC, a duração recomendada do tratamento é de 48 semanas.
Valores séricos de ALT persistentemente elevados devem ter sido registados antes de iniciar a terapêutica para a HBC. A taxa de resposta foi inferior em doentes com nenhum a um mínimo aumento nos valores de ALT na linha de base (ver secção 5.1).

A duração do tratamento com Pegasys em associação com ribavirina em doentes pediátricos com HCC depende do genótipo viral. Os doentes infetados por genótipos virais 2 ou 3 devem fazer 24 semanas de tratamento, enquanto que doentes infetados por outros genótipos deverão receber 48 semanas de terapêutica. Os doentes que, apesar dum tratamento inicial durante 24 semanas, ainda apresentem valores detetáveis de ARN-VHC, devem interromper a terapêutica, porque é improvável que atinjam uma resposta virológica mantida com a continuação do tratamento.

Para crianças e adolescentes dos 3 aos 17 anos de idade com HBC e com uma ASC superior a 0,54 m^2, e para crianças e adolescentes dos 5 aos 17 anos de idade com HCC e com uma ASC superior a 0,71 m^2, as doses recomendadas de Pegasys são indicadas na Tabela 4.

Tabela 4: Recomendações posológicas de Pegasys para doentes pediátricos com hepatite B crónica e hepatite C crónica

Intervalo da área da superfície corporal (ASC) (m^2)		Dose semanal (µg)
HCC	**HBC**	
0,71-0,74	0,54-0,74	65
0,75-1,08		90
1,09-1,51		135
> 1,51		180

Nos doentes pediátricos, a dose pode ser modificada até três níveis com base na toxicidade, antes da interrupção ou suspensão da dose ser ponderada (ver Tabela 5).

Tabela 5: Recomendações para a modificação da dose de Pegasys em doentes pediátricos com hepatite B crónica ou hepatite C crónica

Dose inicial (µg)	Redução de 1 nível (µg)	Redução de 2 níveis (µg)	Redução de 3 níveis (µg)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

As recomendações para modificações da dose de Pegasys por toxicidade na população pediátrica com HBC e HCC são indicadas na Tabela 6.

Tabela 6: Recomendações para modificação da dose de Pegasys por toxicidade em doentes pediátricos com hepatite B crónica ou hepatite C crónica

Toxicidade	Modificação da dose de Pegasys
Neutropenia	500 a < 750 células/mm^3: Ajuste imediato de 1 nível. 250 a < 500 células/mm^3: Interromper a dose até ≥ 1000 células/mm^3, depois retomar a dose com um ajuste de 2 níveis e monitorizar. < 250 células/mm^3 (ou neutropenia febril): suspender o tratamento.
Trombocitopenia	Plaquetas 25 000 a < 50 000 células/mm^3: ajuste de 2 níveis. Plaquetas < 25 000 células/mm^3: suspender o tratamento.
Alanina aminotransferase (ALT) aumentada	Para aumentos persistentes ou progressivos ≥ 5 mas < 10 x LSN, reduzir a dose com um ajuste de 1 nível e monitorizar semanalmente os valores da ALT para assegurar que estabilizam ou diminuem. Para valores persistentes da ALT ≥ 10 x LSN, suspender o tratamento.

Ajuste posológico em doentes pediátricos – terapêutica combinada de Pegasys com ribavirina

Em crianças e adolescentes dos 5 aos 17 anos de idade com HCC, a dose recomendada de ribavirina é calculada com base no peso corporal do doente, com uma dose alvo de 15 mg/kg/dia, dividida em duas doses diárias. Para crianças e adolescentes com 23 kg ou mais, apresenta-se um esquema posológico com ribavirina 200 mg comprimidos na Tabela 7. Os doentes e os prestadores de cuidados não devem tentar partir os comprimidos de 200 mg.

Tabela 7: Recomendações posológicas de ribavirina para doentes pediátricos dos 5 aos 17 anos com hepatite C crónica

Peso corporal kg	Dose diária de ribavirina (Aprox. 15 mg/kg/dia)	Número de comprimidos de ribavirina
23 – 33	400 mg/dia	1 x 200 mg comp.de manhã 1 x 200 mg comp. à noite
34 – 46	600 mg/dia	1 x 200 mg comp. de manhã 2 x 200 mg comp. à noite
47 – 59	800 mg/dia	2 x 200 mg comp. de manhã 2 x 200 mg comp. à noite
60 – 74	1000 mg/dia	2 x 200 mg comp. de manhã 3 x 200 mg comp. à noite
≥ 75	1200 mg/dia	3 x 200 mg comp. de manhã 3 x 200 mg comp. à noite

É importante realçar que a ribavirina nunca pode ser dada em monoterapia. Salvo indicação em contrário, devem ser seguidas as recomendações para adultos para controlar as restantes toxicidades.

Em doentes pediátricos, as toxicidades associadas ao tratamento com ribavirina, tais como a anemia emergente do tratamento, serão tratadas por redução da dose total. Os níveis de redução da dose são indicadas na Tabela 8.

Tabela 8: Recomendações para modificação da dose de ribavirina em doentes pediátricos com hepatite C crónica

Dose total (Aprox. 15 mg/kg/dia)	Modificação da dose em um passo (Aprox. 7,5 mg/kg/dia)	Número de comprimidos de ribavirina
400 mg/dia	200 mg/dia	1 x 200 mg comp. de manhã
600 mg/dia	400 mg/dia	1 x 200 mg comp. de manhã 1 x 200 mg comp. à noite
800 mg/dia	400 mg/dia	1 x 200 mg comp. de manhã 1 x 200 mg comp. à noite
1000 mg/dia	600 mg/dia	1 x 200 mg comp. de manhã 2 x 200 mg comp. à noite
1200 mg/dia	600 mg/dia	1 x 200 mg comp. de manhã 2 x 200 mg comp. à noite

<u>Populações especiais</u>

Idosos
Não é necessário o ajuste da dose recomendada de 180 microgramas uma vez por semana, ao instituir a terapêutica com Pegasys em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal
Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. É recomendada uma dose reduzida de 135 µg uma vez por semana em doentes com compromisso renal grave ou insuficiência renal de fase terminal (ver secção 5.2). Independentemente da dose inicial ou do grau de compromisso renal, os doentes devem ser monitorizados e, caso ocorram reações adversas, deverão ser efetuadas reduções da dose de Pegasys adequadas ao longo do tratamento.

Compromisso hepático
Pegasys revelou ser eficaz e seguro em doentes com cirrose compensada (p. ex., Child-Pugh A). Pegasys não foi avaliado em doentes com cirrose descompensada (p. ex., Child-Pugh B ou C ou varizes esofágicas hemorrágicas) (ver secção 4.3).

A classificação Child-Pugh divide os doentes em classes A, B e C, ou em "Ligeira", "Moderada" e "Grave", o que corresponde a uma pontuação de 5-6, 7-9 ou 10-15, respetivamente.

Avaliação Modificada

Avaliação	Grau de anomalia	Pontuação
Encefalopatia	Inexistente Grau 1-2 Grau 3-4*	1 2 3
Ascite	Ausente Ligeira Moderada	1 2 3
S-bilirrubina (mg/dl) Unidade SI = µmol/l	< 2 2,0-3 > 3 < 34 34-51 > 51	1 2 3 1 2 3
S-albumina (g/dl)	> 3,5 3,5-2,8 < 2,8	1 2 3
INR	< 1,7 1,7-2,3 > 2,3	1 2 3

* pontuação segundo Trey, Burns e Saunders (1966)

População pediátrica
A experiência com Pegasys no tratamento de doentes pediátricos com HCC com idades entre os 3 e os 5 anos ou que não foram adequadamente tratados anteriormente é limitada. Não existem dados em doentes pediátricos coinfetados por VHC/VIH ou com disfunção renal.

Modo de administração

Pegasys é administrado por via subcutânea no abdómen ou na coxa. Nos estudos com administração de Pegasys no braço, a exposição ao Pegasys diminuiu (ver secção 5.2).

Utilize uma agulha e seringa estéreis para preparar Pegasys.

Pegasys destina-se a ser administrado pelo doente ou pelo prestador de cuidados. Cada frasco deve ser utilizado por uma única pessoa e uma única vez.

Recomenda-se que seja ministrada formação adequada a quem, não sendo profissional de saúde, faça a administração deste medicamento. O Folheto Informativo fornecido na embalagem, deve ser cuidadosamente seguido pelo doente.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa, aos interferões alfa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Hepatite autoimune
- Insuficiência hepática grave ou cirrose hepática descompensada
- História clínica de doença cardíaca grave preexistente, incluindo doença cardíaca instável ou não controlada nos seis meses anteriores (ver secção 4.4)
- Doentes coinfetados por VHC e VIH, com cirrose e uma pontuação de Child-Pugh ≥ 6, exceto se unicamente devida a hiperbilirrubinemia indireta causada por fármacos tais como o atazanavir e o indinavir
- Associação com telbivudina (ver secção 4.5)
- Recém-nascidos e crianças com idade inferior a 3 anos, devido à presença de álcool benzílico como excipiente (ver secção 4.4 sobre o álcool benzílico)

- A presença ou história de doença psiquiátrica grave, particularmente depressão grave, ideação suicida ou tentativa de suicídio em doentes pediátricos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Perturbações do foro Psiquiátrico e do Sistema Nervoso Central (SNC): Nalguns doentes foram observados efeitos graves no SNC, em particular depressão, pensamentos suicidas e tentativa de suicídio, durante a terapêutica com Pegasys e após a interrupção da terapêutica, principalmente, durante os 6 primeiros meses de acompanhamento. Foram observados outros efeitos no SNC relacionados com a terapêutica com o interferão alfa, incluindo comportamento agressivo (por vezes em relação a outras pessoas, como ideação homicida), perturbações bipolares, mania, confusão e alterações do estado mental. Todos os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados em relação ao aparecimento de sinais e sintomas de perturbação psiquiátrica. Se surgirem sintomas de perturbações psiquiátricas, o médico deve ter em conta a potencial gravidade destes efeitos indesejáveis e considerar a necessidade de instituição de terapêutica adequada. Se os sintomas do foro psiquiátrico persistirem ou se agravarem, ou se forem identificados pensamentos suicidas, recomenda-se a interrupção do tratamento com Pegasys e o acompanhamento do doente, com intervenção psiquiátrica, se necessário.

Em doentes com doença psiquiátrica grave ou com história clínica de doença psiquiátrica grave: Se o tratamento com Pegasys for considerado necessário em doentes com doença psiquiátrica grave, ou com história clínica de doença psiquiátrica grave, este apenas deve ser iniciado após estar assegurado o diagnóstico individual adequado e o controlo terapêutico da doença psiquiátrica.
O uso de Pegasys é contraindicado em crianças e adolescentes com presença ou com história de doenças psiquiátricas graves (ver secção 4.3).

Doentes com consumo/abuso de substâncias: Doentes infetados por VHC que apresentam concomitantemente perturbações associadas ao consumo de substâncias (álcool, canábis, etc.) têm um risco aumentado de desenvolver perturbações do foro psiquiátrico ou exacerbação de perturbações do foro psiquiátrico preexistentes, quando tratados com interferão alfa. Caso o tratamento com interferão alfa seja considerado necessário nestes doentes, a presença de comorbilidades psiquiátricas e o potencial para o consumo de outras substâncias devem ser cuidadosamente avaliados e adequadamente geridos antes de iniciar a terapêutica. Se necessário, deve ser considerada uma abordagem interdisciplinar, incluindo um profissional de saúde mental ou especialista em comportamentos aditivos, para avaliar, tratar e seguir o doente. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante e mesmo após a descontinuação do tratamento. Recomenda-se a intervenção precoce em caso de reincidência ou desenvolvimento de perturbações do foro psiquiátrico e consumo de substâncias.

Crescimento e desenvolvimento (crianças e adolescentes):

Durante o tratamento com Pegasys +/- ribavirina com duração até 48 semanas em doentes dos 3 aos 17 anos de idade, ocorreram com frequência perda de peso e inibição do crescimento (ver secções 4.8 e 5.1).

O benefício esperado do tratamento deve ser cuidadosamente ponderado caso a caso, face aos resultados de segurança observados em crianças e adolescentes nos ensaios clínicos (ver secções 4.8 e 5.1). É importante ter em consideração que o tratamento com Pegasys +/- ribavirina induziu inibição do crescimento durante o tratamento, cuja reversibilidade é desconhecida.

O risco da inibição do crescimento deve ser ponderado face às características da doença da criança, tais como evidência de progressão da doença (principalmente fibrose), comorbilidades que influenciem negativamente a progressão da doença (tal como coinfeção por VIH), bem como fatores com prognóstico de resposta (principalmente o genótipo do VHB e os valores de ALT para infeção por VHB, e o genótipo do VHC e os valores de ARN-VHC para infeção por VHC) (ver secção 5.1).

Sempre que possível, a criança deve ser tratada após o pico do crescimento pubertário, de modo a reduzir o risco de inibição do crescimento. Não existem dados sobre os efeitos a longo prazo na maturação sexual.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Análises laboratoriais realizadas antes e no decurso da terapêutica

Antes do início da terapêutica com Pegasys, recomenda-se a realização de análises hematológicas e bioquímicas de rotina em todos os doentes.

Os seguintes valores podem ser considerados como valores iniciais válidos para o início do tratamento:
- Contagem de plaquetas ≥ 90 000 células/mm^3
- CAN ≥ 1500 células/mm^3
- Função tiroideia controlada de forma adequada (TSH e T4)

Após o início da terapêutica, devem realizar-se análises hematológicas nas 2ª e 4ª semanas e análises bioquímicas na 4ª semana. No decurso da terapêutica devem-se realizar análises adicionais periodicamente (incluindo monitorização da glucose).

Nos ensaios clínicos, o tratamento com Pegasys foi associado à diminuição do número total de glóbulos brancos e da CAN, manifestando-se habitualmente nas 2 primeiras semanas após o início do tratamento (ver secção 4.8). O agravamento progressivo dos valores laboratoriais, para além das 8 primeiras semanas de tratamento é pouco frequente. A diminuição da CAN foi reversível após redução da dose ou suspensão da terapêutica (ver secção 4.2), atingindo o valor normal à 8ª semana, na maioria dos doentes e retomando os valores basais, em todos os doentes, após aproximadamente 16 semanas.

O tratamento com Pegasys foi associado à diminuição do número de plaquetas, retomando aos valores basais durante o período de observação após o tratamento (ver secção 4.8). Nalguns casos, pode ser necessária a alteração da dose (ver secção 4.2).

Nos ensaios clínicos, observou-se a ocorrência de anemia (hemoglobina < 10 g/dl) em até 15% dos doentes com HCC, submetidos a terapêutica combinada com Pegasys e ribavirina. A frequência de ocorrência depende da duração do tratamento e da dose de ribavirina (ver secção 4.8). O risco de desenvolver anemia é superior na população feminina de doentes.

Deve ser cautelosa a administração de Pegasys em associação com outros fármacos potencialmente mielossupressores.

Foram descritas na literatura a ocorrência de pancitopenia e de supressão da medula óssea que ocorrem 3 a 7 semanas após a administração de um peginterferão e ribavirina concomitantemente com azatioprina. Esta mielotoxicidade foi reversível 4 a 6 semanas após a suspensão da terapêutica antiviral do VHC com azatioprina concomitante e não voltou a ocorrer após reintrodução de qualquer um dos tratamentos individualmente (ver secção 4.5).

A associação terapêutica de Pegasys com ribavirina em doentes com HCC que falharam tratamento prévio não foi adequadamente estudada em doentes que descontinuaram a terapêutica prévia devido a reações adversas hematológicas. Os médicos que considerem o tratamento destes doentes devem ponderar cautelosamente os riscos *versus* os benefícios de novo curso terapêutico.

Sistema endócrino

Foi notificada a ocorrência de alterações da função tiroideia ou o agravamento de distúrbios da tiroide preexistentes com a utilização de interferões alfa, incluindo Pegasys. Antes de iniciar a terapêutica com Pegasys deve-se proceder à determinação dos níveis de TSH e T4. O tratamento com Pegasys pode ser iniciado ou continuado se os níveis de TSH puderem ser mantidos dentro dos valores normais por meios farmacêuticos. Caso o doente desenvolva sintomas clínicos consistentes com uma possível disfunção da tiroide, os níveis de TSH deverão ser determinados no decurso da terapêutica (ver secção 4.8). Observou-se hipoglicemia, hiperglicemia e diabetes mellitus em doentes tratados com Pegasys (ver secção 4.8). Os doentes com estes sintomas, que não possam ser controlados efetivamente com medicação, não devem iniciar a terapêutica com Pegasys em monoterapia ou associação Pegasys/ribavirina. Os doentes que desenvolverem estes sintomas durante o tratamento e que não possam ser controlados com medicação, devem interromper a terapêutica com Pegasys ou com Pegasys/ribavirina.

Sistema cardiovascular

Hipertensão, arritmias supraventriculares, insuficiência cardíaca congestiva, dor torácica e enfarte do miocárdio têm sido associados à terapêutica com interferão alfa, incluindo Pegasys. Recomenda-se que os doentes com anomalias cardíacas preexistentes efetuem um eletrocardiograma antes de iniciar a terapêutica com Pegasys. Se se observar agravamento da função cardiovascular a terapêutica deverá ser suspensa ou interrompida. Em doentes com doença cardiovascular, a anemia pode requerer diminuição da dose ou interrupção da ribavirina (ver secção 4.2).

Função hepática

Em doentes que apresentem evidência de descompensação hepática durante o tratamento, deve-se interromper o tratamento com Pegasys. Observou-se aumento dos valores da ALT para valores superiores aos do início do tratamento, em doentes tratados com Pegasys, incluindo doentes com resposta viral. Quando o aumento dos valores da ALT é progressivo e clinicamente significativo, apesar da redução da dose, ou quando este aumento é acompanhado pelo aumento da bilirrubina direta, a terapêutica deve ser interrompida (ver secções 4.2 e 4.8).

Na HBC, contrariamente à HCC, as exacerbações da doença durante a terapêutica não são invulgares e caracterizam-se pelo aumento transitório e potencialmente significativo dos valores séricos da ALT. Nos ensaios clínicos em doentes com VHB, tratados com Pegasys, a flutuação marcada das transaminases foi acompanhada por alterações ligeiras noutros parâmetros da função hepática, sem evidência de descompensação hepática. Em, aproximadamente, metade dos casos em que as flutuações excederam 10 x LSN, a dose de Pegasys foi reduzida ou o tratamento suspenso, até redução da elevação das transaminases. Nos restantes casos, a terapêutica manteve-se inalterada. Recomenda-se a monitorização mais frequente da função hepática, em todas as situações.

Hipersensibilidade

Raramente, observou-se reações de hipersensibilidade aguda grave (p. ex., urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia) durante a terapêutica com interferão alfa. Se tal acontecer, a terapêutica deverá ser interrompida e deverá instituir-se imediatamente terapêutica adequada. As erupções cutâneas transitórias não exigem a interrupção do tratamento.

Doença autoimune

O desenvolvimento de autoanticorpos e de distúrbios autoimunes tem sido notificado durante o tratamento com interferões alfa. Os doentes com predisposição para o desenvolvimento de distúrbios autoimunes podem apresentar risco acrescido. Os doentes com sinais ou sintomas compatíveis com distúrbios autoimunes devem ser avaliados cuidadosamente e deve reavaliar-se o benefício-risco de prosseguir a terapêutica com interferão (ver também *Sistema Endócrino* nas secções 4.4 e 4.8).

Foram notificados casos da síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) em doentes com HCC tratados com interferão. Esta síndrome é uma afeção inflamatória granulomatosa que atinge os olhos, sistema auditivo, meninges e pele. Se houver suspeita da síndrome de VKH, o tratamento antiviral deve ser retirado e discutida a indicação de corticoterapia (ver secção 4.8).

Febre/infeções

Embora a febre possa estar associada à síndrome gripal, frequentemente notificada durante a terapêutica com interferão, devem excluir-se outras causas de febre persistente, particularmente infeções graves (bacterianas, virais ou fúngicas), em especial em doentes com neutropenia. Durante o tratamento com os interferões alfa, incluindo Pegasys, foram notificadas infeções graves (bacterianas, virais e fúngicas) e sépsis. A terapêutica anti-infeciosa adequada deve ser iniciada de imediato e deve ser considerada a interrupção do tratamento.

Alterações oculares

Foram notificados raramente casos de retinopatia, incluindo hemorragia da retina, manchas algodonosas, edema papilar, neuropatia ótica e obstrução de artérias ou veias da retina que podem resultar em perda da visão, com a terapêutica com Pegasys. Todos os doentes devem ser submetidos a um exame oftalmológico antes do início do tratamento. Os doentes que se queixem de diminuição ou perda da acuidade visual ou do campo visual deverão ser imediatamente submetidos a um exame oftalmológico completo. Recomenda-se a realização de exames oftalmológicos periódicos durante a terapêutica com Pegasys, em doentes adultos e pediátricos com alterações oculares preexistentes (p. ex., diabetes mellitus ou com retinopatia hipertensiva). O tratamento com Pegasys deverá ser interrompido em doentes que desenvolvam perturbações oftalmológicas ou nos quais estes efeitos se agravem.

Alterações pulmonares

Durante a terapêutica com Pegasys foram notificados sintomas pulmonares, incluindo dispneia, infiltrado pulmonar, pneumonia e pneumonite. Se existirem indícios de infiltrado pulmonar persistente ou inexplicado ou de insuficiência respiratória o tratamento deverá ser interrompido.

Afeções da pele

A utilização de interferões alfa tem sido associada a exacerbação ou aparecimento de psoríase e sarcoidose. Pegasys deve ser utilizado com precaução em doentes com psoríase e, em caso de aparecimento ou agravamento de lesões psoriáticas, deverá ser considerada a interrupção da terapêutica.

Transplantação

A segurança e eficácia do tratamento de Pegasys e ribavirina em doentes com transplante hepático e outros transplantados não foi estabelecida. Foram notificadas rejeições de enxertos do fígado e do rim com Pegasys, isoladamente, ou em associação com ribavirina.

Coinfeção por VHC e VIH

Recomenda-se a consulta dos Resumos das Características dos Medicamentos antirretrovíricos, utilizados concomitantemente com a terapêutica para o VHC, para conhecimento e controlo 1) da toxicidade associada a cada medicamento e 2) da possível sobreposição de toxicidade com Pegasys associado ou não com ribavirina. No estudo NR15961, a incidência de pancreatite e/ou acidose láctica em doentes concomitantemente tratados com estavudina e interferão, associado ou não a ribavirina, foi de 3% (12/398).

Os doentes coinfetados por VHC e VIH e submetidos a Terapêutica Antiretrovírica Combinada (TARVc) podem apresentar risco acrescido de desenvolver acidose láctica. Por conseguinte, deve-se ter precaução ao associar Pegasys e ribavirina ao tratamento ARVc (ver o RCM da ribavirina).

Os doentes coinfetados com cirrose em estado avançado e submetidos a TARVc podem também apresentar risco aumentado de descompensação hepática e, possivelmente, morte, se forem tratados com interferões, incluindo Pegasys, em associação com ribavirina. Nos doentes coinfetados com cirrose, as variáveis basais que podem estar associadas a descompensação hepática incluem: a bilirrubina sérica aumentada, hemoglobina baixa, valores elevados de fosfatase alcalina, ou contagem de plaquetas baixa e tratamento com didanosina (ddI).

Não é recomendada a utilização concomitante de ribavirina com zidovudina devido ao aumento do risco de anemia (ver secção 4.5).

Durante o tratamento, os doentes coinfetados devem ser cuidadosamente monitorizados para deteção de sinais e sintomas de descompensação hepática (incluindo ascite, encefalopatia, hemorragia de varizes, função de síntese hepática comprometida: e.g. pontuação de Child-Pugh igual ou superior a 7). A pontuação de Child-Pugh pode ser afetada por fatores relacionados com o tratamento (i.e. hiperbilirrubinemia indireta, albumina diminuída) e não necessariamente atribuíveis a descompensação hepática. Interromper imediatamente o tratamento com Pegasys em doentes com descompensação hepática.

Nos doentes coinfetados por VIH e VHC, os dados disponíveis sobre a eficácia e segurança em doentes com contagem de células CD4 inferior a 200 cel/µl são limitados. Por isso, recomenda-se precaução no tratamento de doentes com contagem de linfócitos T CD4 baixa.

Afeções dentárias e periodontais

Em doentes a receber terapêutica combinada com Pegasys e ribavirina foram notificadas afeções dentárias e periodontais, que podem causar a perda de dentes. Adicionalmente, a secura da boca pode danificar os dentes e as membranas mucosas da boca, durante o tratamento de longa duração com a associação de Pegasys com ribavirina. Os doentes devem escovar completamente os dentes duas vezes por dia e fazerem exames dentários regulares. Nalguns doentes podem também ocorrer vómitos. Os doentes devem ser aconselhados a lavar completamente a boca após o vómito, se esta reação ocorrer.

Utilização de peginterferão em monoterapia como manutenção a longo prazo (utilização não aprovada)

Num ensaio controlado e aleatorizado (HALT-C), realizado nos EUA em doentes com VHC, que não responderam ao tratamento, com graus de fibrose diversos, em que foi estudada a terapêutica com Pegasys 90 microgramas/semana, em monoterapia, durante 3,5 anos, não se observaram reduções significativas na taxa de progressão de fibrose ou acontecimentos clínicos relacionados.

Excipientes

Este medicamento contém álcool benzílico. O álcool benzílico pode causar reações alérgicas. A administração intravenosa de álcool benzílico tem sido associada com acontecimentos adversos graves e morte em recém-nascidos ("síndrome de gasping"). Não deve ser dado a bebés prematuros nem a recém-nascidos. Pode causar reações tóxicas e reações anafilactoides em bebés e crianças até 3 anos de idade.

Grandes volumes devem ser utilizados com precaução e apenas se necessário, especialmente em indivíduos com compromisso hepático e renal devido ao risco de acumulação e toxicidade (acidose metabólica).

Este medicamento contém polissorbato 80. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

A administração de 180 microgramas de Pegasys, uma vez por semana, durante 4 semanas, em indivíduos saudáveis do sexo masculino, não mostrou ter qualquer efeito no perfil farmacocinético da mefenitoína, dapsona, debrisoquina e da tolbutamida, o que sugere que Pegasys não tem efeito na atividade metabólica *in vivo* das isoenzimas 3A4, 2C9, 2C19 e 2D6 do citocromo P450.

No mesmo estudo, observou-se um aumento de 25% na AUC da teofilina (marcador da atividade do citocromo P450 1A2), o que demonstra que Pegasys é um inibidor da atividade do citocromo P450 1A2. Devem monitorizar-se as concentrações séricas da teofilina e devem fazer-se ajustes adequados da dose de teofilina para doentes a tomar teofilina e Pegasys concomitantemente. É provável que a interação entre a teofilina e Pegasys seja máxima após mais de 4 semanas de terapêutica com Pegasys.

Doentes monoinfetados por VHC e doentes monoinfetados por VHB

Num estudo de farmacocinética em 24 doentes infetados por VHC a receber terapêutica de manutenção com metadona (dose mediana 95 mg; intervalo de 30 mg a 150 mg) concomitante, o tratamento com 180 microgramas de Pegasys, sc, uma vez por semana, durante 4 semanas foi associado a valores médios de metadona 10% a 15% superiores aos basais. Desconhece-se o significado clínico desta observação, contudo, nestes doentes devem ser monitorizados os sinais e sintomas de toxicidade da metadona. Deve ser considerado o risco de prolongamento do QTc, em particular nos doentes com uma dose elevada de metadona.

A ribavirina, tendo um efeito inibitório sobre a inosina monofosfato desidrogenase, pode interferir com o metabolismo da azatioprina, conduzindo, possivelmente, à acumulação do 6-metiltioinosina monofosfato (6-MTIMF) que tem sido associado a mielotoxicidade nos doentes tratados com azatioprina. Deve evitar-se o uso de peginterferão alfa-2 a e ribavirina concomitantemente com azatioprina. Em casos individuais em que o benefício da administração de ribavirina concomitantemente com azatioprina justifique o risco potencial, recomenda-se realizar uma monitorização hematológica rigorosa durante o uso concomitante da azatioprina para identificar sinais de mielotoxicidade, e logo que estes surjam, deve-se parar o tratamento com estes fármacos (ver secção 4.4).

Os resultados de subestudos de farmacocinética de ensaios principais de fase III demonstraram a ausência de interação farmacocinética da lamivudina com o Pegasys em doentes infetados por VHB ou entre o Pegasys e a ribavirina, em doentes infetados por VHC.

Um ensaio clínico investigando a combinação da telbivudina 600 mg por dia com o interferão alfa-2a peguilado, 180 microgramas uma vez por semana, por administração subcutânea, para o tratamento do VHB, indica que a combinação está associada a um maior risco de desenvolvimento de neuropatia periférica. Não se conhece o mecanismo na base destes acontecimentos: assim, o cotratamento com telbivudina e outros interferões (peguilados ou standard) pode igualmente envolver um risco adicional. Além disso, o benefício da combinação da telbivudina com o interferão alfa (peguilado ou standard) não está atualmente estabelecido.
Portanto, a associação de Pegasys com telbivudina é contraindicada (ver secção 4.3).

Doentes coinfetados por VHC e VIH

Não foi observada evidência de interação medicamentosa em 47 doentes coinfetados por VHC e VIH, que completaram um subestudo farmacocinético de 12 semanas, para avaliar o efeito da ribavirina na fosforilação intracelular de alguns nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (lamivudina, zidovudina ou estavudina). No entanto, devido à elevada variabilidade, os intervalos de confiança são muito alargados. A exposição plasmática à ribavirina pareceu não ser afetada pela administração concomitante de análogos dos nucleósidos inibidores da transcriptase reserva (NITRs).

A coadministração de ribavirina e didanosina não é recomendada. A exposição à didanosina ou ao seu metabolito ativo (5´-trifosfato de dideoxiadenosina) é aumentada, *in vitro*, quando a didanosina é coadministrada com a ribavirina. Foram notificados casos de insuficiência hepática fatal, assim como neuropatia periférica, pancreatite, e hiperlactacidemia/acidose láctica sintomática, com a adição da ribavirina.

Foi notificada a exacerbação da anemia devida à ribavirina quando a zidovudina é parte do regime de tratamento do VIH, embora o mecanismo exato ainda não seja conhecido. Não é recomendada a utilização concomitante de ribavirina com zidovudina devido ao aumento do risco de anemia (ver secção 4.4). Deve considerar-se a substituição da zidovudina num regime de terapêutica antiretrovírica combinada se este já estiver estabelecido. Tal seria particularmente importante em doentes com história conhecida de anemia induzida por zidovudina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de peginterferão alfa-2a em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais realizados com interferão alfa-2a revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3) e desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Pegasys apenas deverá ser utilizado durante a gravidez se o possível benefício justificar o risco potencial para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se peginterferão alfa-2a/metabolitos são excretados no leite humano. A amamentação deve ser interrompida antes de iniciar o tratamento, devido ao potencial para desencadear reações adversas no lactente.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de peginterferão alfa-2 a na fertilidade em mulheres. Foi observado prolongamento do ciclo menstrual com peginterferão alfa-2a em macacas (ver secção 5.3).

Uso com a ribavirina
Demonstrou-se a existência de efeitos teratogénicos e/ou embrioletais significativos em todas as espécies animais expostas à ribavirina. A terapêutica com ribavirina está contraindicada na mulher grávida. Deve ter-se extrema precaução em evitar a gravidez nas doentes do sexo feminino ou nas parceiras de doentes do sexo masculino tratados com Pegasys em associação com ribavirina. As doentes do sexo feminino em idade fértil têm de usar um método contracetivo eficaz durante o

tratamento e nos 4 meses seguintes à sua conclusão. Os doentes do sexo masculino ou as suas parceiras têm de usar um método contracetivo eficaz durante o tratamento e nos 7 meses seguintes à sua conclusão. Consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) da ribavirina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Pegasys sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. Os doentes que desenvolvam tonturas, confusão, sonolência ou fadiga devem ser advertidos para evitar conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Hepatite B crónica em doentes adultos

Em ensaios clínicos de 48 semanas de tratamento e 24 semanas de seguimento, o perfil de segurança de Pegasys na HBC foi semelhante ao observado na HCC. À exceção da pirexia, a frequência da maioria das reações adversas notificadas nos doentes com HBC, tratados com Pegasys em monoterapia, foi consideravelmente inferior à frequência nos doentes com HCC, tratados com Pegasys em monoterapia (ver Tabela 9). Durante os estudos, em 88% dos doentes tratados com Pegasys ocorreram acontecimentos adversos, em comparação com 53% dos doentes no grupo de comparação tratado com lamivudina, tendo ocorrido acontecimentos adversos graves em 6% dos doentes tratados com Pegasys e em 4% dos doentes tratados com lamivudina. 5% dos doentes interromperam o tratamento com Pegasys devido a acontecimentos adversos ou alterações laboratoriais, enquanto que menos de 1% dos doentes interromperam o tratamento com lamivudina, por estas razões. A percentagem dos doentes com cirrose que interromperam o tratamento foi semelhante à percentagem da população global em cada grupo de tratamento.

Hepatite C crónica em doentes adultos

A frequência e gravidade das reações adversas mais frequentemente notificadas com Pegasys são semelhantes às notificadas com o interferão alfa-2a (ver Tabela 9). As reações adversas notificadas mais frequentemente com 180 micrograma de Pegasys foram de natureza ligeira a moderada, na maioria dos casos, e foram controladas sem necessidade de alterar a posologia ou interromper a terapêutica.

Hepatite C crónica em doentes que previamente não responderam à terapêutica

Globalmente, o perfil de segurança de Pegasys em associação com a ribavirina em doentes que previamente não responderam à terapêutica foi semelhante ao dos doentes sem experiência terapêutica prévia. Num ensaio clínico em doentes que não responderam a um tratamento prévio com interferão peguilado alfa-2b/ribavirina, que expôs doentes a 48 ou 72 semanas de tratamento, a frequência de abandonos da terapêutica com Pegasys e terapêutica com ribavirina por acontecimentos adversos ou alterações laboratoriais nos braços com 48 semanas foi de 6% e 7%, respetivamente, e 12% e 13%, respetivamente, nos braços com 72 semanas. Também nos doentes com cirrose ou transição para cirrose, as frequências de abandono de tratamento com Pegasys e tratamento com ribavirina foram maiores nos braços com 72 semanas de tratamento (13% e 15%), do que nos braços com 48 semanas (6% e 6%). Os doentes que abandonaram a terapêutica prévia com interferão peguilado alfa-2b/ribavirina devido a toxicidade hematológica foram excluídos do recrutamento neste ensaio.

Noutro ensaio clínico, doentes que não responderam à terapêutica, com fibrose avançada ou cirrose (pontuação Ishak de 3 a 6) e contagem basal de plaquetas baixa, atingindo as 50 000 células/mm^3, foram tratados durante 48 semanas. As alterações laboratoriais hematológicas observadas durante as primeiras 20 semanas do ensaio incluíram anemia (26% dos doentes apresentaram níveis de hemoglobina < 10 g/dl), neutropenia (30% revelaram CAN < 750 células/mm^3), e trombocitopenia (13% revelaram uma contagem de plaquetas < 50 000 células/mm^3) (ver secção 4.4).

Hepatite C crónica e coinfeção por VIH

Nos doentes coinfetados por VHC e VIH, o perfil de reações clínicas adversas notificado com Pegasys em monoterapia ou em associação com a ribavirina, foi semelhante ao observado nos doentes monoinfetados por VHC. Em ≥ 1% a ≤ 2% dos doentes coinfetados por VHC-VIH, que receberam terapêutica de associação com Pegasys e ribavirina, foram notificados outros efeitos indesejáveis: hiperlactacidemia/acidose láctica, gripe, pneumonia, labilidade emocional, apatia, acufenos, dor faringolaríngea, queilite, lipodistrofia adquirida e cromatúria. O tratamento com Pegasys foi associado à diminuição da contagem absoluta de células TCD4+, nas primeiras 4 semanas, sem redução da percentagem de células TCD4+. A diminuição da contagem de células TCD4+ foi reversível, após redução da dose ou interrupção da terapêutica. A utilização de Pegasys não teve impacto negativo observável, no controlo da viremia do VIH, durante a terapêutica e no período de seguimento. Em doentes coinfetados com contagem de células TCD4+ < 200/µl, os dados de segurança disponíveis são limitados.

Tabela de reações adversas

A Tabela 9 resume os efeitos indesejáveis notificados com Pegasys, em monoterapia, em doentes adultos com HBC ou HCC e com Pegasys, em associação com a ribavirina, em doentes com HCC. Os efeitos indesejáveis notificados em ensaios clínicos são agrupados por frequência, como se segue: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100), raros (≥ 1/10 000, < 1/1000), muito raros (< 1/10 000). Para notificações espontâneas de efeitos indesejáveis provenientes da experiência após comercialização, a frequência é desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada grupo de frequência.

Tabela 9: Efeitos indesejáveis notificados com Pegasys em monoterapia nos doentes com HBC ou HCC, ou em associação com a ribavirina nos doentes com HCC, nos ensaios clínicos e pós-comercialização

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Frequência desconhecida
Infeções e infestações		Bronquite, Infeção do trato respiratório superior, candidíase oral, herpes simples, infeções fúngicas, virais e bacterianas	Pneumonia, infeção cutânea	Endocardite, otite externa		Sépsis
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)			Neoplasia hepática			
Doenças do sangue e do sistema linfático		Trombocitopenia, anemia, linfadenopatia		Pancitopenia	Anemia aplásica	Aplasia eritrocítica pura
Doenças do sistema imunitário			Sarcoidose, tiroidite	Anafilaxia, lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatoide	Púrpura trombocitopénica idiopática ou trombótica	Rejeição de enxerto do fígado e do rim, doença de Vogt-Koyanagi-Harada
Doenças endócrinas		Hipotiroidismo, hipertiroidismo	Diabetes	Cetoacidose diabética		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia		Desidratação			

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Frequência desconhecida
Perturbações do foro psiquiátrico	Depressão*, ansiedade, insónia*	Agressividade, alterações do humor, distúrbios emocionais, nervosismo, diminuição da libido	Pensamentos suicidas, alucinações	Suicídio, perturbação psicótica		Mania, perturbações bipolares, ideação homicida
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias, tonturas*, diminuição da concentração	Síncope, enxaqueca, diminuição da memória, fraqueza, hipoestesia, hiperestesia, parestesia, tremores, alterações do paladar, pesadelos, sonolência	Neuropatia periférica	Coma, convulsões, paralisia facial		Isquemia cerebral
Afeções oculares		Visão turva, dor ocular, inflamação ocular, xeroftalmia	Hemorragia na retina	Neuropatia ótica, edema papilar, alterações vasculares da retina, retinopatia, ulceração da córnea	Perda de visão	Descolamento seroso da retina, nevrite ótica
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigens, otalgia	Perda da audição			
Cardiopatias		Taquicardia, edema periférico, palpitações		Enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia, angina, arritmia, fibrilhação auricular, pericardite, taquicardia supraventricular		
Vasculopatias		Rubor	Hipertensão	Hemorragia cerebral, vasculite		Isquemia periférica
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia, Tosse	Dispneia de esforço, epistaxe, nasofaringite, congestão sinusal, congestão nasal, rinite, garganta inflamada	Sibilos	Pneumonite intersticial incluindo desenlace fatal, embolia pulmonar		Hipertensão arterial pulmonar§

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Frequência desconhecida
Doenças gastrointestinais	Diarreia*, Náuseas*, dor abdominal*	Vómitos, dispepsia, disfagia, ulceração oral, hemorragia gengival, glossite, estomatite, flatulência, boca seca	Hemorragia gastrointestinal	Úlcera gástrica, pancreatite		Colite isquémica, pigmentação da língua
Afeções hepatobiliares			Disfunção hepática	Insuficiência hepática, colangite, esteatose hepática		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia, dermatite, prurido, pele seca	Psoríase, urticária, eczema, erupção cutânea, aumento da sudação, afeções cutâneas, reação de fotossensibilidade, suores noturnos			Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, angioedema, eritema multiforme	
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia, artralgia	Lombalgia, artrite, fraqueza muscular, dor óssea, dor cervical, dor musculosquelética, cãibras musculares		Miosite		Rabdomiólise
Doenças renais e urinárias				Insuficiência renal		
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Impotência				
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Febre, arrepios*, dor*, astenia, fadiga, reação no local de administração*, irritabilidade*	Dor torácica, síndrome do tipo gripal, mal-estar, letargia, afrontamentos, sede				
Exames complementares de diagnóstico		Diminuição do peso				
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações				Sobredosagem		

*Estas reações adversas foram frequentes (**≥ 1/100, < 1/10**) em doentes com HBC tratados com Pegasys em monoterapia.
§ Efeito de classe para medicamentos com interferão, consultar em Hipertensão arterial pulmonar.

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipertensão arterial pulmonar
Foram notificados casos de hipertensão arterial pulmonar (HAP) com medicamentos contendo interferão alfa, sobretudo em doentes com fatores de risco para HAP (como hipertensão portal, infeção por VIH e cirrose). Os acontecimentos foram notificados em diferentes pontos temporais, habitualmente vários meses após o início do tratamento com o interferão alfa.

Valores laboratoriais
O tratamento com Pegasys foi associado a valores laboratoriais anómalos: aumento da ALT, aumento da bilirrubina, alterações dos valores dos eletrólitos (hipocaliemia, hipocalcemia, hipofosfatemia), hiperglicemia, hipoglicemia e triglicéridos elevados (ver secção 4.4). Com a terapêutica de Pegasys, quer em monoterapia quer em associação com a ribavirina, até 2% dos doentes apresentaram valores de ALT aumentados o que conduziu à alteração da dose ou à interrupção do tratamento.

O tratamento com Pegasys foi associado a diminuições dos valores hematológicos (leucopenia, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia e hemoglobina) que, normalmente, melhoraram com a alteração da posologia voltando aos valores iniciais antes do tratamento em 4-8 semanas após a suspensão da terapêutica (ver secções 4.2 e 4.4).

Observou-se neutropenia moderada (CAN: 0,749 - 0,5 x 10^9/l) e grave (CAN: < 0,5 x 10^9/l) em 24% (216/887) e 5% (41/887), respetivamente, dos doentes tratados com 180 microgramas de Pegasys e 1000/1200 miligramas de ribavirina durante 48 semanas.

Anticorpos anti-interferão
1-5% dos doentes tratados com Pegasys desenvolveram anticorpos neutralizantes anti-interferão. Como com outros interferões, na HBC foi observada uma incidência superior de anticorpos neutralizantes. No entanto, em nenhuma das patologias, este facto foi relacionado com a ausência de resposta terapêutica.

Função tiroideia
O tratamento com Pegasys foi associado a alterações clinicamente significativas nos valores dos parâmetros laboratoriais da função tiroideia que exigiram intervenção clínica (ver secção 4.4). A frequência das alterações observadas (4,9%) em doentes em tratamento com Pegasys/ribavirina (NV15801) é semelhante à observada com outros interferões.

Valores laboratoriais em doentes coinfetados por VHC e VIH
Embora a toxicidade hematológica como neutropenia, trombocitopenia e anemia tenha ocorrido mais frequentemente nos doentes VHC-VIH, a maioria dos casos puderam ser controlados por modificação da dose ou com a utilização de fatores de crescimento; não foi frequente requerem a interrupção prematura do tratamento. A diminuição de CAN para níveis inferiores a 500 células/mm^3 foi observada em 13% e 11% dos doentes a receberem Pegasys em monoterapia e em associação, respetivamente. A diminuição de plaquetas para valores inferiores a 50 000 células/mm^3 foi observada em 10% e 8% dos doentes tratados com Pegasys em monoterapia e em associação, respetivamente. Anemia (hemoglobina < 10 g/dl) foi notificada em 7% e 14% dos doentes tratados com Pegasys em monoterapia ou com a terapêutica combinada, respetivamente.

População pediátrica

Hepatite B crónica

Num ensaio clínico (YV25718) com 111 doentes pediátricos (dos 3 aos 17 anos de idade) tratados com Pegasys durante 48 semanas, o perfil de segurança foi consistente com o observado em adultos com HBC e em doentes pediátricos com HCC.

No estudo YV25718, as alterações médias em relação aos valores basais na altura e no peso, para Z-*scores* de idade, à semana 48 do tratamento, foram -0,07 e -0,21 (n=108 e n=106 respetivamente) nos doentes tratados com Pegasys, comparativamente a -0,01 e -0,08 (n=47 para cada) nos doentes não tratados. Na semana 48 do tratamento com Pegasys, foi observado um decréscimo no percentil da altura ou do peso de mais de 15 percentis na curva de crescimento normativa em 6% dos doentes para a altura e em 13% dos doentes para o peso, enquanto que no grupo não tratado foi observado em 2% dos doentes para a altura e em 9% para o peso. Observou-se restabelecimento do crescimento após o tratamento na maioria dos doentes em estudos de seguimento a curto prazo (81% até 2 anos) e a longo prazo (82% até 5 anos).

Hepatite C crónica

Num ensaio clínico com 114 doentes pediátricos (dos 5 aos 17 anos de idade) tratados com Pegasys em monoterapia ou em associação com ribavirina (ver secção 5.1) foi necessário modificar a dose em aproximadamente um terço dos doentes por ocorrência de reações adversas, sendo a neutropenia e a anemia as mais frequentes. O perfil de segurança observado nos doentes pediátricos foi geralmente semelhante ao observado nos adultos. No estudo pediátrico, as reações adversas mais prevalentes nos doentes que receberam terapêutica combinada com Pegasys e ribavirina até 48 semanas foram a síndrome gripal (91%), cefaleias (64%), doenças gastrointestinais (56%) e reação no local de injeção (45%). A lista completa de reações adversas notificadas neste grupo de tratamento (n=55) é apresentada na Tabela 10. Sete doentes que receberam terapêutica combinada com Pegasys e ribavirina durante 48 semanas suspenderam o tratamento por razões de segurança (depressão, avaliação psiquiátrica anormal, cegueira transitória, exsudados retinianos, hiperglicemia, diabetes mellitus tipo 1 e anemia). A maioria das reações adversas notificadas no estudo foi de gravidade ligeira ou moderada. Foram notificadas reações adversas graves em 2 doentes no grupo que recebeu terapêutica combinada com Pegasys e ribavirina (hiperglicemia e colecistectomia).

Foi observado inibição do crescimento em doentes pediátricos (ver secção 4.4). Doentes pediátricos tratados com terapêutica de associação de Pegasys com ribavirina apresentaram um atraso na progressão ponderal e da altura após 48 semanas de tratamento, em comparação com os valores basais. Os percentis de peso e altura para a idade dos doentes diminuíram durante o tratamento em relação à população normativa. Ao fim de 2 anos de seguimento após o tratamento, a maioria dos doentes regressou aos percentis basais da curva de crescimento normativa para o peso e altura (o percentil médio do peso foi 64% antes do tratamento e 60% 2 anos após o tratamento; o percentil médio da altura foi 54% antes do tratamento e 56% 2 anos após o tratamento). No final do tratamento, 43% dos doentes tinha tido uma redução no percentil do peso de 15 percentis ou mais e 25% (13 de 53) uma redução no percentil da altura de 15 percentis ou mais, nas curvas de crescimento normativas. Dois anos após o tratamento, 16% (6 de 38) dos doentes permanecia 15 percentis ou mais abaixo da sua curva de peso antes do tratamento e 11% (4 de 38) permanecia 15 percentis ou mais abaixo da sua curva de altura antes do tratamento.

55% dos doentes que terminaram o estudo de origem (21 de 38) foram incluídos no seguimento de longo prazo até 6 anos após o tratamento. O estudo demonstrou que o restabelecimento do crescimento após o tratamento, verificado 2 anos após o tratamento, se manteve até 6 anos após o tratamento. Os poucos doentes que 2 anos após o tratamento tinham apresentado uma diminuição de mais de 15 percentis em relação à sua curva de altura na linha de base, voltaram aos percentis de altura comparáveis à linha de base 6 anos após o tratamento, ou um fator causal não relacionado com o tratamento foi identificado. Os dados disponíveis não são suficientes para concluir que a inibição do crescimento associada à exposição a Pegasys seja sempre reversível.

Tabela 10: Reações adversas notificadas em doentes pediátricos infetados por VHC e alocadas à associação Pegasys e ribavirina no estudo NV17424

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes
Infeções e infestações		Mononucleose infeciosa, faringite estreptocócica, gripe, gastroenterite viral, candidose, gastroenterite, abcesso dentário, hordéolo, infeção do trato urinário, nasofaringite
Doenças do sangue e do sistema linfático		Anemia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Apetite diminuído	Hiperglicemia, diabetes mellitus tipo I
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	Depressão, ansiedade, alucinação, comportamento anormal, agressão, fúria, défice de atenção/perturbação de hiperatividade
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Tonturas, atenção alterada, enxaqueca
Afeções oculares		Cegueira transitória, irritação ocular, dor ocular, prurido ocular
Afeções do ouvido e do labirinto		Dor de ouvidos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia, epistaxe
Doenças gastrointestinais	Afeção gastrointestinal	Dor abdominal alta, estomatite, náusea, estomatite aftosa, afeção bucal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção, prurido, alopecia	Edema da face, erupção
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor musculosquelética	Dorsalgia, dores nas extremidades
Doenças renais e urinárias		Disúria, incontinência, anomalia do trato urinário
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Corrimento vaginal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Sintomas tipo gripe, reação no local de injeção, irritabilidade, fadiga	Pirexia, hematoma no local de punção venosa, dor
Exames complementares de diagnóstico		Avaliação psiquiátrica anormal
Procedimentos médicos e cirúrgicos		Extração dentária, colecistectomia
Circunstâncias sociais		Problema educacional

Valores laboratoriais
Em caso de diminuição da hemoglobina, dos neutrófilos, das plaquetas ou de aumento da ALT, pode ser necessário reduzir a dose ou suspender definitivamente o tratamento (ver secção 4.2). A maior parte dos valores laboratoriais anómalos observados durante o ensaio clínico regressou aos valores basais pouco depois da suspensão do tratamento.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Foram notificados casos de sobredosagem que envolveram a administração de duas injeções em dias consecutivos (em vez do intervalo semanal) até injeções diárias durante 1 semana (ou seja, 1260 microgramas/semana). Nenhum destes doentes apresentou acontecimentos fora do vulgar, graves ou limitantes do tratamento. Nos ensaios clínicos do carcinoma das células renais e da leucemia mieloide crónica foram administradas doses semanais até 540 e 630 microgramas, respetivamente. Os efeitos tóxicos limitantes da dose foram fadiga, aumento das enzimas hepáticas, neutropenia e trombocitopenia, consistentes com a terapêutica com interferão.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunoestimulantes, interferões, código ATC: L03AB11

Mecanismo de ação

A conjugação do reagente PEG (bis-monometoxipolietilenoglicol) com o interferão alfa-2a forma um interferão alfa-2a peguilado (Pegasys). Pegasys possui as propriedades antivírica e antiproliferativa *in vitro* características do interferão alfa-2a.

O interferão alfa-2a é um conjugado com bis-[monometoxi polietilenoglicol] com o grau de substituição de uma mole de polímero/mole de proteína. A massa molecular média é de aproximadamente 60 000, da qual a fração proteica constitui aproximadamente 20 000.

Efeitos farmacodinâmicos

Os níveis de ARN do VHC diminuem de forma bifásica nos doentes com hepatite C que respondem ao tratamento com 180 microgramas de Pegasys. A primeira fase de diminuição ocorre 24 a 36 horas após a administração da primeira dose de Pegasys e é seguida por uma segunda fase de diminuição que prossegue nas 4 a 16 semanas seguintes em doentes que obtiveram resposta mantida. A ribavirina não teve efeito significativo na cinética viral inicial, nas primeiras 4 a 6 semanas, em doentes tratados com a associação de peginterferão alfa-2a e ribavirina ou com interferão alfa.

Eficácia e segurança clínicas

Hepatite B crónica

Previsibilidade da resposta

Uma meta-análise ao nível do doente em 9 estudos clínicos com Pegasys (n=1423) em doentes com HBC AgHBe positivos e AgHBe negativos, demonstrou que os níveis de AgHBs e de ADN do VHB na semana 12 do tratamento são preditivos do resultado final do tratamento na semana 24 após o tratamento, em certos genótipos. As características de funcionamento destes biomarcadores são apresentadas na Tabela 11. Não pode ser identificado um único biomarcador com *cut-off* para otimizar todas as características de funcionamento (valor preditivo negativo [VPN], sensibilidade, especificidade) e características práticas (simplicidade, conveniência). As considerações para a descontinuação precoce do tratamento devem ser avaliadas no contexto de uma situação clínica particular.

Para os doentes AgHBe positivos com infeção por VHB genótipo B e C, AgHBs > 20 000 UI/ml ou ADN do VHB > 8 $\log_{10}$ UI/ml na semana 12 após início do tratamento, está associado a grande probabilidade de falha em se atingir seroconversão do AgHBe e ADN do VHB < 2000 UI/ml na semana 24 após o tratamento (VPN > 90%). Para o VHB genótipo A e D, o tamanho dos subgrupos foi insuficiente para poder ser analisado.

Para os doentes AgHBe negativos com infeção por VHB genótipo D, AgHBs > 20 000 UI/ml ou ADN do VHB > 6,5 $\log_{10}$ UI/ml na semana 12 início do tratamento, está associado a grande probabilidade de falha em se atingir ADN do VHB < 2000 UI/ml e normalização da ALT na semana 24 após o tratamento. O tamanho do subgrupo com VHB genótipo A foi insuficiente para poder ser analisado. Não pode ser identificado um biomarcador com um desempenho aceitável para os doentes AgHBe negativos com infeção por VHB genótipo B ou C.

Podem ser considerados outros biomarcadores em tratamento publicados que sejam preditivos do resultado final do tratamento com Pegasys.

Tabela 11: Desempenho de biomarcadores específicos na semana 12 do tratamento em doentes com HBC AgHBe positivos e AgHBe negativos, de acordo com o genótipo.

Genótipo	Cut-off (UI/ml)	VPN	Sensibilidade	Especificidade
AgHBe positivo[(a)]				
B	AgHBs > 20 000	0,93	0,96	0,23
	ADN do VHB > 8 $\log_{10}$	0,90	0,94	0,26
C	AgHBs > 20 000	0,96	0,97	0,22
	ADN do VHB > 8 $\log_{10}$	0,98	0,98	0,19
AgHBe negativo [(a)]				
D	AgHBs > 20 000	0,91	0,94	0,16
	ADN do VHB > 6,5 $\log_{10}$	1,00	1,00	0,11

VPN= valor preditivo negativo; Sensibilidade = % de todos os respondedores que não cumprem com a regra de paragem; Especificidade = % de todos os não respondedores que cumprem com a regra de paragem.
(a) A resposta ao tratamento para doentes AgHBe positivos foi definida como seroconversão AgHBe (definida como perda de AgHBe e presença de anti-HBe) + ADN do VHB < 2000 UI/ml aos 6 meses após o tratamento, e a resposta ao tratamento para doentes AgHBe negativos foi definida como ADN do VHB < 2000 UI/ml + normalização da ALT aos 6 meses após o tratamento.

Em todos os ensaios clínicos foram recrutados doentes com HBC, que apresentavam replicação viral ativa, medida pelo ADN do VHB, valores de ALT elevados e biópsia hepática consistente com hepatite crónica. O ensaio WV16240 recrutou doentes AgHBe positivos, enquanto o ensaio WV16241 recrutou doentes AgHBe negativos e anti-HBe positivos. Em ambos os estudos a duração do tratamento foi de 48 semanas, com um período de seguimento, sem tratamento, de 24 semanas. Ambos os estudos compararam Pegasys mais placebo, com Pegasys mais lamivudina, com lamivudina isolada. Nestes ensaios clínicos não foram incluídos doentes coinfetados por VHB-VIH.

As taxas de resposta no final do período de seguimento, dos dois ensaios, são apresentadas na Tabela 12. No ensaio clínico WV16240, os objetivos primários de eficácia foram a seroconversão do AgHBe e o ADN-VHB inferior 10^5 cópias/ml. No ensaio clínico WV16241, os objetivos primários de eficácia foram a normalização da ALT e o ADN-VHB inferior a 2 x 10^4 cópias/ml. O ADN do VHB foi avaliado pelo teste COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR (limite de deteção de 200 cópias/ml).

Um total de 283/1351 (21%) dos doentes apresentavam fibrose avançada ou cirrose, e 85/1351 (6%) dos doentes tinham cirrose. Não se verificou diferença na taxa de resposta destes doentes em relação aos que não apresentavam fibrose avançada ou cirrose.

Tabela 12: Resposta serológica, virológica e bioquímica na hepatite B crónica

	AgHBe positivo Ensaio WV16240			**AgHBe negativo / anti-HBe positivo Ensaio WV16241**		
Parâmetros da resposta	**Pegasys** 180 µg & **Placebo** (N=271)	**Pegasys** 180 µg & **Lamivudina** 100 mg (N=271)	**Lamivudina** 100 mg (N=272)	**Pegasys** 180 µg & **Placebo** (N=177)	**Pegasys** 180 µg & **Lamivudina** 100 mg (N=179)	**Lamivudina** 100 mg (N=181)
Seroconversão AgHBe	32% #	27%	19%	N/A	N/A	N/A
Resposta ADN do VHB *	32% #	34%	22%	43% #	44%	29%
Normalização da ALT	41% #	39%	28%	59% #	60%	44%
Seroconversão AgHBs	3% #	3%	0%	3%	2%	0%

***** Nos doentes AgHBe-positivo: ADN do VHB < 10^5 cópias/ml
Nos doentes AgHBe-negativo /anti-HBe-positivo: ADN do VHB < 2 x 10^4 cópias/ml

valor de p (vs. lamivudina) $\leq$ 0,01 (teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado)

A resposta histológica foi semelhante nos três grupos de tratamento, em cada um dos estudos; contudo os doentes que apresentavam uma resposta mantida, 24 semanas após o final do tratamento, tinham uma probabilidade maior de apresentarem, também, uma melhoria histológica.

Todos os doentes que completaram os ensaios clínicos de fase III foram elegíveis para um ensaio de seguimento de longa duração (WV16866). Nos doentes que receberam Pegasys em monoterapia, no ensaio WV16240 e que entraram no ensaio de seguimento de longa duração, a taxa de seroconversão AgHBe mantida 12 meses após o final da terapêutica foi de 48% (73/153). Nos doentes que receberam Pegasys em monoterapia, no ensaio WV16241, a taxa de resposta do ADN-VHB e de normalização da ALT, 12 meses após o final do tratamento foi de 42% (41/97) e de 59% (58/99), respetivamente.

Hepatite C crónica

Previsibilidade da resposta
Consultar a Tabela 2 na secção 4.2.

Dose-resposta em monoterapia
Numa comparação direta com a dose de 90 microgramas, a dose de 180 microgramas foi associada a um número superior de respostas virológicas mantidas em doentes com cirrose, mas num estudo em doentes não cirróticos obtiveram-se resultados muito semelhantes com doses de 135 e 180 microgramas.

Ensaios clínicos para confirmação em doentes adultos sem experiência terapêutica prévia
Em todos os ensaios clínicos foram recrutados doentes que não tinham sido anteriormente submetidos a terapêutica com interferão, com HCC confirmada por níveis serológicos quantificáveis de ARN do VHC, níveis aumentados de ALT (com exceção do ensaio clínico NR16071) e biópsia hepática consistente com hepatite crónica. O ensaio NV15495 recrutou doentes especificamente com diagnóstico histológico de cirrose (cerca de 80%) ou transição para cirrose (cerca de 20%). O ensaio NR15961 incluiu apenas doentes coinfetados por VHC e VIH (ver Tabela 21). Estes doentes apresentavam infeção por VIH clinicamente estável e o valor médio da contagem de células T CD4 era aproximadamente 500 cel/µl.
Consulte as Tabelas 13, 14, 15 e a Tabela 21, para obter informações sobre os regimes de tratamento, a duração da terapêutica e os resultados do ensaio, nos doentes monoinfetados por VHC e nos doentes coinfetados por VHC e VIH, respetivamente. A resposta virológica foi definida como a não deteção de ARN do VHC pelo teste COBAS AMPLICOR™ HCV, versão 2.0 (limite de deteção de 100 cópias/ml equivalente a 50 Unidades Internacionais/ml) e resposta mantida como amostra negativa, aproximadamente 6 meses após o final da terapêutica.

Tabela 13: Resposta virológica em doentes com HCC

	Pegasys em monoterapia				**Pegasys em terapêutica combinada**		
	cirróticos e não cirróticos		**cirróticos**		**cirróticos e não cirróticos**		
	Estudos NV15496 + NV15497 + NV15801		**Estudo NV15495**		**Estudo NV15942**	**Estudo NV15801**	
	Pegasys 180 µg (N=701) 48 semanas	**Interferão alfa-2a** 6 MUI/3 MUI e 3 MUI (N=478) 48 semanas	**Pegasys** 180 µg (N=87) 48 semanas	**Interferão alfa-2a** 3 MUI (N=88) 48 semanas	**Pegasys** 180 µg e **Ribavirina** 1000/1200 mg (N=436) 48 semanas	**Pegasys** 180 µg e **Ribavirina** 1000/1200 mg (N=453) 48 semanas	**Interferão alfa-2b** 3 MUI e **Ribavirina** 1000/1200 mg (N=444) 48 semanas
Resposta no final do tratamento	55 - 69%	22 - 28%	44%	14%	68%	69%	52%
Resposta mantida global	28 - 39%	11 - 19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**

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

A resposta virológica dos doentes monoinfetados por VHC, tratados com a terapêutica combinada de Pegasys e ribavirina, com base no genótipo e na carga viral basal e com base no genótipo, na carga viral basal e na resposta virológica rápida à 4.ª semana, encontra-se resumida na Tabela 14 e na Tabela 15, respetivamente. Os resultados do ensaio clínico NV15942 constituem o fundamento para a recomendação do regime terapêutico com base no genótipo, na carga viral basal e na resposta virológica à 4.ª semana (ver as Tabelas 1, 14 e 15).
A diferença entre os regimes terapêuticos não foi, em geral, influenciada pela presença/ausência de cirrose; assim, a recomendação terapêutica para os genótipos 1, 2 ou 3 é independente desta característica basal.

Tabela 14: Resposta virológica mantida, com base no genótipo e na carga viral basal, em doentes com HCC, após a terapêutica combinada de Pegasys e ribavirina

	Ensaio NV15942				Ensaio NV15801	
	Pegasys 180 µg e **Ribavirina** 800 mg 24 semanas	**Pegasys** 180 µg e **Ribavirina** 1000/1200 mg 24 semanas	**Pegasys** 180 µg e **Ribavirina** 800 mg 48 semanas	**Pegasys** 180 µg e **Ribavirina** 1000/1200 mg 48 semanas	**Pegasys** 180 µg e **Ribavirina** 1000/1200 mg 48 semanas	**Interferão alfa-2b** 3 MIU e **Ribavirina** 1000/1200 mg 48 semanas
Genótipo 1	29% (29/101)	42% (49/118)*	41% (102/250)*	52% (142/271)*	**45%** (134/298)	36% (103/285)
Baixa carga viral	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	**53%** (61/115)	44% (41/94)
Elevada carga viral	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	**40%** (73/182)	33% (62/189)
Genótipo 2/3	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Baixa carga viral	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
Elevada carga viral	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
Genótipo 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Baixa carga viral= ≤ 800 000 UI/ml; Elevada carga viral= > 800 000 UI/ml

* 180 µg de Pegasys e 1000/1200 mg de ribavirina, 48 semanas *vs.* 180 µg de Pegasys e 800 mg de ribavirina, 48 semanas: Coeficiente de probabilidade (IC de 95%) = 1,52 (1,07 a 2,17), valor de p (teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado) = 0,020

* 180 µg de Pegasys e 1000/1200 mg de ribavirina, 48 semanas *vs.* 180 µg de Pegasys e 1000/1200 mg de ribavirina, 24 semanas: Coeficiente de probabilidade (IC de 95%) = 2,12 (1,30 a 3,46), valor de p (teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado) = 0,002.

A possibilidade de considerar a redução da duração do tratamento para 24 semanas, nos doentes infetados pelo genótipo 1 ou 4, foi avaliada com base na resposta virológica rápida mantida observada nos doentes com uma resposta virológica rápida à 4.ª semana, nos ensaios clínicos NV15942 e ML17131 (ver a Tabela 15).

Tabela 15: Resposta virológica mantida baseada na resposta viral rápida à 4.ª semana para os genótipos 1 e 4, após a terapêutica combinada de Pegasys e ribavirina, em doentes com HCC

	Ensaio clínico NV15942		Ensaio clínico ML17131
	Pegasys 180 µg e **Ribavirina** 1000/1200 mg 24 semanas	**Pegasys** 180 µg e **Ribavirina** 1000/1200 mg 48 semanas	**Pegasys** 180 µg e **Ribavirina** 1000/1200 mg 24 semanas
Genótipo 1 RVR	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Baixa carga viral	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Elevada carga viral	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
Genótipo 1 sem RVR	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Baixa carga viral	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Elevada carga viral	21% (9/43)	41% (64/158)	-
Genótipo 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Genótipo 4 sem RVR	(3/6)	(4/6)	-

Baixa carga viral= ≤ 800 000 UI/ml; Elevada carga viral = > 800 000 UI/ml

RVR = resposta virológica rápida (ARN do VHC não detetável) à 4.ª semana e ARN do VHC não detetável à 24.ª semana.

Apesar dos dados serem limitados, estes indicam que a redução da duração do tratamento para 24 semanas pode estar associada a um risco acrescido de recidiva (ver a Tabela 16).

Tabela 16: Recidiva da resposta virológica obtida no final do tratamento, na população com resposta virológica rápida

	Ensaio clínico NV15942		Ensaio clínico NV15801
	Pegasys 180 µg e **Ribavirina** 1000/1200 mg 24 semanas	**Pegasys** 180 µg e **Ribavirina** 1000/1200 mg 48 semanas	**Pegasys** 180 µg e **Ribavirina** 1000/1200 mg 48 semanas
Genótipo 1 RVR Baixa carga viral Elevada carga viral	6,7% (2/30) 3,8% (1/26) 25% (1/4)	4,3% (2/47) 0% (0/25) 9,1% (2/22)	0% (0/24) 0% (0/17) 0% (0/7)
Genótipo 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

A possibilidade de reduzir a duração do tratamento para 16 semanas nos doentes com genótipo 2 ou 3 foi avaliada no ensaio NV17317, com base na resposta virológica mantida obtida em doentes com resposta virológica rápida à 4.ª semana (ver Tabela 17).

No ensaio NV17317, em doentes infetados com genótipo viral 2 ou 3, todos os doentes foram tratados com Pegasys 180 microgramas, por via subcutânea, uma vez por semana, e uma dose diária de ribavirina de 800 mg, e foram aleatorizados para tratamento durante 16 ou 24 semanas. O tratamento com a duração total de 16 semanas resultou numa resposta virológica mantida menor (65%) que o tratamento durante as 24 semanas (76%) ($p < 0,0001$).

A resposta virológica mantida obtida com 16 semanas de tratamento e com 24 semanas de tratamento foi também avaliada numa análise retrospetiva de subgrupo de doentes que apresentavam ARN do VHC negativo à 4.ª semana e tinham uma baixa carga viral (LVL) basal (ver Tabela 17).

Tabela 17: Resposta virológica mantida global e baseada na resposta virológica rápida à 4.ª semana para o genótipo 2 ou 3 após a terapêutica combinada de Pegasys e ribavirina em doentes com HCC

Ensaio NV17317				
	Pegasys 180 µg e **Ribavirina** 800 mg 16 semanas	**Pegasys** 180 µg e **Ribavirina** 800 mg 24 semanas	Diferença entre tratamentos [IC 95%]	Valor de p
Genótipo 2 ou 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5%; -0,06%]	P < 0,0001
Genótipo 2 ou 3 RVR Baixa carga viral Elevada carga viral	82% (378/461) 89% (147/166) 78% (231/295)	90% (370/410) 94% (141/150) 88% (229/260)	-8,2% [-12,8%; -3,7%] -5,4% [-12%; 0,9%] -9,7% [-15,9%;-3,6%]	P=0,0006 P=0,11 P=0,002

Baixa carga viral = ≤ 800 000 UI/ml; Elevada carga viral = > 800 000 UI/ml,
RVR = resposta virológica rápida (ARN do VHC indetetável) à 4.ª semana.

Presentemente não é claro se uma dose mais elevada de ribavirina (p. ex., 1000/1200 mg/dia com base no peso corporal) conduz a taxas de resposta virológica mantida (RVM) mais elevadas do que as produzidas por 800 mg/dia, quando se encurta o tratamento para 16 semanas.

Os dados indicaram que a redução da duração do tratamento para 16 semanas está associada a um maior risco de recidiva (ver Tabela 18).

Tabela 18: Recidiva da resposta virológica após o final do tratamento em doentes com genótipo 2 ou 3 com uma resposta virológica rápida

	Ensaio NV17317			
	Pegasys 180 µg e **Ribavirina** 800 mg 16 semanas	**Pegasys** 180 µg e **Ribavirina** 800 mg 24 semanas	Diferença entre tratamentos [IC 95%]	Valor de p
Genótipo 2 ou 3 RVR	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% [5,2%; 13,6%]	P < 0,0001
Baixa carga viral	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6%; 10,3%]	P=0,04
Elevada carga viral	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% [5,6%; 17,4%]	P=0,0002

Baixa carga viral = ≤ 800 000 UI/ml; Elevada carga viral = > 800 000 UI/ml
RVR = resposta virológica rápida (ARN do VHC indetetável) à 4.ª semana.

A maior eficácia de Pegasys comparativamente com a do interferão alfa-2a foi também demonstrada em termos da resposta histológica, incluindo em doentes com cirrose e/ou coinfetados por VHC e VIH.

Doentes adultos com hepatite C crónica que não responderam a tratamento prévio
No estudo MV17150, os doentes que não responderam a terapêutica prévia com interferão peguilado alfa-2b e ribavirina foram aleatorizados para quatro tratamentos diferentes:

- Pegasys 360 µg/semana durante 12 semanas, seguido de 180 µg/semana durante mais 60 semanas
- Pegasys 360 µg/semana durante 12 semanas, seguido de 180 µg/semana durante mais 36 semanas
- Pegasys 180 µg/semana durante 72 semanas
- Pegasys 180 µg/semana durante 48 semanas

Todos os doentes receberam ribavirina (1000 ou 1200 mg/dia) em associação com Pegasys. Todos os braços de tratamento tiveram um período de acompanhamento de 24 semanas sem tratamento.

A regressão múltipla e a análise conjunta do grupo, que avaliaram a influência da duração do tratamento e a utilização de uma dose de indução, identificaram manifestamente a duração de tratamento de 72 semanas como fator principal para atingir uma resposta virológica mantida. As diferenças na resposta virológica mantida (RVM) baseadas na duração do tratamento, demografia e melhor resposta a tratamento prévio são apresentadas na Tabela 19.

Tabela 19: Resposta virológica (RV) à semana 12 e resposta virológica mantida (RVM) em doentes com resposta virológica à semana 12 após tratamento com a associação de Pegasys e ribavirina em não respondedores ao peginterferão alfa-2b com ribavirina

Estudo MV17150			
	Pegasys 360/180 ou 180 µg & **Ribavirina** 1000/1200 mg 72 ou 48 semanas (N = 942) **Doentes com RV à Semana 12 [a] (N = 876)**	**Pegasys** 360/180 ou 180 µg & **Ribavirina** 1000/1200 mg 72 semanas (N = 473) **RVM em doentes com RV à Semana 12 [b] (N = 100)**	**Pegasys** 360/180 ou 180 µg & **Ribavirina** 1000/1200 mg 48 semanas (N = 469) **RVM em doentes com RV à Semana 12 [b] (N = 57)**
Global	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Baixa carga viral	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
Elevada carga viral	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
Genótipo 1/4	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Baixa carga viral	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
Elevada carga viral	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
Genótipo 2/3	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Baixa carga viral	(2/5)	—	(1/2)
Elevada carga viral	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Estádio de Cirrose			
Com cirrose	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Sem cirrose	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
Melhor Resposta durante Tratamento Prévio			
redução ≥ 2 $\log_{10}$ no ARN-VHC	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
redução < 2 $\log_{10}$ no ARN-VHC	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
Ausência de melhor resposta prévia	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Carga viral elevada = > 800 000 UI/ml, Carga viral baixa = ≤ 800 000 UI/ml

[a] Considerou-se que os doentes que atingiram a supressão viral (ARN-VHC indetetável, <50 UI/ml) à semana 12 tiveram uma resposta virológica à semana 12. Os doentes sem resultados de ARN-VHC à semana 12 foram excluídos da análise.

[b] Os doentes que atingiram a supressão viral à semana 12, mas não apresentavam resultados de ARN-VHC no final do período de acompanhamento foram considerados não respondedores.

No estudo HALT-C, doentes com HCC e fibrose avançada ou cirrose que não responderam a tratamento prévio com interferão alfa ou interferão alfa peguilado em monoterapia ou em terapêutica combinada com ribavirina foram tratados com Pegasys 180 microgramas/semana e ribavirina 1000/1200 mg por dia. Os doentes que atingiram níveis de RNA do VHC indetetáveis após 20 semanas de tratamento permaneceram em terapêutica combinada de Pegasys e ribavirina durante um total de 48 semanas e foram depois acompanhados durante 24 semanas após o final do tratamento. A probabilidade de resposta virológica mantida variou consoante o regime de tratamento prévio; ver Tabela 20.

Tabela 20: Resposta virológica mantida por regime de tratamento prévio na população não respondedora do HALT-C

Tratamento Prévio	**Pegasys** 180 µg & **Ribavirina** 1000/1200 mg 48 semanas
Interferão	27% (70/255)
Interferão peguilado	34% (13/38)
Interferão e ribavirina	13% (90/692)
Interferão peguilado e ribavirina	11% (7/61)

Doentes coinfetados por VHC e VIH

A resposta virológica nos doentes coinfetados por VHC e VIH tratados com Pegasys em monoterapia e com a terapêutica combinada de Pegasys e ribavirina, com base no genótipo e na carga viral pré-tratamento, está resumida na Tabela 21, abaixo.

Tabela 21: Resposta virológica mantida, com base no genótipo e na carga viral pré-tratamento, em doentes coinfetados por VHC e VIH após terapêutica combinada de Pegasys ribavirina

Ensaio clínico NR15961			
	Interferão alfa-2a 3 MUI e **Ribavirina 800 mg** 48 semanas	**Pegasys** 180 µg e **Placebo** 48 semanas	**Pegasys** 180 µg e **Ribavirina 800 mg** 48 semanas
Todos os doentes	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
Genótipo 1 Baixa carga viral Elevada carga viral	7% (12/171) 19% (8/42) 3% (4/129)	14% (24/175) 38% (17/45) 5% (7/130)	29% (51/176) 61% (28/46) 18% (23/130)
Genótipo 2/3 Baixa carga viral Elevada carga viral	20% (18/89) 27% (8/30) 17% (10/59)	36% (32/90) 38% (9/24) 35% (23/66)	62% (59/95) 61% (17/28) 63% (42/67)

Baixa carga viral= ≤ 800 000 UI/ml; Elevada carga viral= > 800 000 UI/ml

* 180 µg de Pegasys e 800 mg de ribavirina *vs.* 3 MUI de Interferão alfa-2a e 800 mg de ribavirina: Coeficiente de probabilidade (IC de 95%) = 5,40 (3,42 a 8,54), valor de p (teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado) = < 0,0001.
* 180 µg de Pegasys e 800 mg de ribavirina *vs.* 180 µg de Pegasys: Coeficiente de probabilidade (IC de 95%) = 2,89 (1,93 a 4,32), valor de p (teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado) = < 0,0001.
* 3 MUI de Interferão alfa-2a e 800 mg de ribavirina *vs.* 180 µg de Pegasys: Coeficiente de probabilidade (IC de 95%) = 0,53 (0,33 a 0,85), valor de p (teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado) = < 0,0084.

Um estudo subsequente (NV18209) em doentes coinfetados por VHC genótipo 1 e VIH comparou o tratamento de Pegasys 180 µg/semana com ribavirina 800 mg ou 1000 mg (<75 kg)/1200 mg (≥75 kg)/dia durante 48 semanas. O estudo não foi delineado com poder para considerações de eficácia. Os perfis de segurança em ambos os grupos de rivabirina foram consistentes com o perfil de segurança conhecido da terapêutica combinada de Pegasys e ribavirina e não indicaram nenhuma diferença relevante, com exceção de um aumento ligeiro na anemia no braço da ribavirina em dose alta.

Doentes infetados por VHC e com ALT normal

No ensaio clínico NR16071 os doentes infetados por VHC, com valores de ALT normais, foram aleatorizados para receber 180 microgramas/semana de Pegasys e 800 miligramas/dia de ribavirina, durante 24 ou 48 semanas, seguidas de um período de observação, sem tratamento, de 24 semanas; ou para o grupo de doentes que não recebeu tratamento, e foram monitorizados durante 72 semanas. As RVMs notificadas nos grupos de tratamento deste ensaio foram semelhantes às notificadas nos grupos correspondentes do ensaio NV15942.

População pediátrica

Hepatite B crónica

O estudo YV25718 foi conduzido em doentes pediátricos não tratados previamente, dos 3 aos 17 anos de idade (51% < 12 anos de idade), com HBC AgHBe positiva e ALT > LSN mas < 10 x LSN em duas amostras de sangue recolhidas com ≥ 14 dias de intervalo, durante os 6 meses anteriores à primeira dose do fármaco em estudo. Doentes com cirrose não foram incluídos neste estudo. Um total de 151 doentes sem fibrose avançada foram aleatorizados 2:1 para o tratamento com Pegasys (grupo A, n=101) ou para o grupo controlo não tratado (grupo B, n=50), respetivamente. Os doentes com fibrose avançada foram alocados ao tratamento com Pegasys (grupo C, n=10). Os doentes no grupo A e C (n=111) foram tratados com Pegasys uma vez por semana durante 48 semanas, de acordo com as categorias da ASC, enquanto que os doentes no grupo B foram observados durante um período de 48 semanas (período de observação principal). Os doentes no grupo B tinham a hipótese de escolher trocar para o tratamento com Pegasys após as 48 semanas do período de observação principal. Todos os doentes foram seguidos durante 24 semanas após o tratamento (grupo A e C), ou após o período de observação principal (grupo B). Após a visita de seguimento da semana 24, os doentes do grupo A, B e C entraram num período de seguimento de longo prazo (durou 5 após o final do tratamento). As taxas de resposta dos grupos A e B ao final das 24 semanas de seguimento são apresentadas na Tabela 22. A resposta de eficácia no grupo C ao tratamento com Pegasys esteve em linha com a observada no grupo A. Para os doentes pediátricos, não foi estabelecida a eficácia em genótipos do VHB além dos genótipos A-D.

Tabela 22: Resposta serológica, virológica e bioquímica nos doentes pediátricos com HBC

	Grupo A (Tratamento com Pegasys) (n=101)	**Grupo B** Doentes não tratados** (n=50)	**Coeficiente de probabilidade** (IC 95%)	**Valore de p**
Seroconversão AgHBe	25,7%	6,0%	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 [1]
ADN do VHB < 20 000 UI/ml*	33,7%	4,0%	12,2 (2,9 – 108,3)	< 0,0001 [2]
ADN do VHB < 2000 UI/ml	28,7%	2,0%	19,7 (3,0 – 822,2)	< 0,0001 [2]
Normalização da ALT	51,5%	12,0%	7,8 (2,9 – 24,1)	< 0,0001 [2]
Seroconversão AgHBs	7,9%	0,0%	-	0,0528 [2]
Perda de HBsAg	8,9%	0,0%	-	0,0300 [2]

* Semelhante ao parâmetro de avaliação ADN do VHB < 10^5 cópias/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: ADN-VHB (UI/ml) = ADN-VHB (cópias/ml) / 5.26)

** Os doentes que trocaram para o tratamento com Pegasys após o período de observação principal e antes do seguimento das 24 semanas foram contados como não respondedores.

[1] Teste de Cochran-Mantel-Haenszel, estratificado por genótipo (A vs. não-A) e ALT na linha de base (< 5 × LSN e ≥ 5 × LSN)

[2] Teste exato de Fisher

A taxa de resposta de seroconversão do AgHBe foi inferior em doentes com VHB genótipo D, e também em doentes com nenhum a um aumento mínimo nos valores de ALT na linha de base (ver Tabela 23).

Tabela 23: Taxas de seroconversão do AgHBe (%) por genótipo do VHB e valores de ALT na linha de base

	Grupo A (tratamento com Pegasys) (n=101)	**Grupo B** Não tratados** (n=50)	**Coeficiente de probabilidade** (IC 95%)
VHB genótipo A	3/9 (33,3%)	1/3 (33,3%)	1,0 (0,04; 78,4)
B	7/21 (33,3%)	0/6 (0,0%)	-
C	13/34 (38,2%)	1/23 (4,3%)	13,62 (1,7; 604,5)
D*	3/31 (9,7%)	1/18 (5,6%)	1,8 (0,1; 101,2)
Outro	0/6 (0,0%)	0/0	-
ALT < 1 x LSN	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
≥ 1 x LSN - < 1,5 x LSN	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	-
≥ 1,5 x LSN - < 2 x LSN	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	-
≥ 2 x LSN - <5 x LSN	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8,6 (1,1; 383,0)
≥ 5 x LSN - < 10 x LSN	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1,2 (0,06; 20,7)
≥ 10 x LSN	0/2 (0,0%)	0/0	-

* Subgrupo de doentes com genótipo D teve uma proporção mais elevada com ALT na linha de base < 1,5 x LSN (13/31) comparativamente a grupos com outros genótipos (16/70).

** Doentes que trocaram para o tratamento com Pegasys após o período principal de observação e antes da semana 24 de seguimento foram contabilizados como não respondedores.

As análises exploratórias com base em dados limitados mostram que doentes pediátricos com maior diminuição do ADN-VHB à semana 12 do tratamento tinham maior probabilidade de atingir uma seroconversão do AgHBe nas 24 semanas do seguimento (Tabela 24).

Tabela 24: Taxas de seroconversão do AgHBe (%) por diminuição do ADN-VHB desde a linha de base até à semana 12 do tratamento com Pegasys, em doentes pediátricos

	Taxas de seroconversão do AgHBe	**Por redução do ADN-VHB (UI/ml) desde a linha de base até à semana 12**		
		Diminuição < 1 log_{10}	Diminuição de 1 - < 2 log_{10}	Diminuição ≥ 2 log_{10}
Todos os genótipos (n=101)				
Respondedores	26/101 (25,7%)	6/44 (13,6%)	5/24 (20,8%)	15/30 (50,0%)
Genótipo A (n=9)				
Respondedores	3/9 (33,3%)	0/6 (0,0%)	2/2 (100,0%)	1/1 (100,0%)
Genótipo B (n=21)				
Respondedores	7/21 (33,3%)	1/6 (16,7%)	1/5 (20,0%)	5/10 (50,0%)
Genótipo C (n=34)				
Respondedores	13/34 (38,2%)	3/10 (30,0%)	2/12 (16,7%)	8/12 (66,7%)
Genótipo D (n=31)				
Respondedores	3/31 (9,7%)	2/20 (10,0%)	0/5 (0,0%)	1/5 (20,0%)

Hepatite C crónica

No estudo CHIPS (*Chronic Hepatitis C International Paediatric Study*) patrocinado pelo investigador, 65 crianças e adolescentes (6-18 anos) com infeção VHC crónica foram tratados com 100 µg/m^2 sc de Pegasys uma vez por semana e com 15 mg/kg/dia de ribavirina durante 24 semanas (genótipos 2 e 3) ou 48 semanas (todos os outros genótipos). Os dados preliminares e limitados de segurança não demonstraram um desvio óbvio do perfil de segurança conhecido desta combinação em adultos com infeção VHC, mas de importância é o facto de que o potencial impacto no crescimento não foi registado. Os resultados de eficácia foram semelhantes aos relatados em adultos.

No estudo NV17424 (PEDS-C), doentes pediátricos dos 5 aos 17 anos de idade (55% < 12 anos de idade), sem tratamento prévio, com HCC compensada e ARN-VHC detetável, foram tratados com Pegasys 180 µg x ASC/1,73 m^2 uma vez por semana durante 48 semanas com ou sem ribavirina 15 mg/kg/dia. Todos os doentes foram observados após o tratamento durante 24 semanas. Um total de 55 doentes recebeu inicialmente terapêutica combinada de Pegasys e ribavirina, sendo que 51% eram mulheres, 82% eram caucasianos e 82% estavam infetados pelo genótipo 1 do VHC. Os resultados de eficácia do estudo para estes doentes estão resumidos na Tabela 25.

Tabela 25: Resposta virológica mantida no estudo NV17424

	Pegasys 180 µg x ASC/1,73 m² + Ribavirina 15 mg/kg (N=55)*
Todos os genótipos do VHC **	29 (53%)
Genótipo 1 do VHC	21/45 (47%)
Genótipos 2 e 3 do VHC	8/10 (80%)

*Os resultados indicam ARN do VHC não detetável, definido como ARN-VHC menor que 50 UI/ml às 24 semanas após o tratamento utilizando o teste AMPLICOR HCV v2.
**A duração planeada para o tratamento foi de 48 semanas independentemente do genótipo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração de uma única injeção subcutânea de Pegasys 180 micrograma a indivíduos saudáveis, as concentrações séricas de peginterferão alfa-2a são mensuráveis em 3 a 6 horas. Em 24 horas, é atingida cerca de 80% da concentração sérica máxima. A absorção de Pegasys é mantida com as concentrações séricas máximas alcançadas em 72 a 96 horas após a administração. A biodisponibilidade absoluta do Pegasys é de 84% sendo semelhante à observada com o interferão alfa-2a.

Distribuição

O peginterferão alfa-2a encontra-se predominantemente na corrente sanguínea e no fluído extracelular, tal como se pode verificar pelo volume de distribuição no estado de equilíbrio (Vd) de 6 a 14 litros, no ser humano, após administração intravenosa. Nos estudos de balanço de massa, distribuição tecidular e auto-radioluminografia de corpo inteiro, realizados no rato, verifica-se que o peginterferão alfa-2a para além de se encontrar em concentração elevada no sangue se distribui no fígado, rim e medula.

Biotransformação

O metabolismo de Pegasys não está totalmente caracterizado. No entanto, estudos realizados no rato indicam que o rim é um dos principais órgãos de excreção das substâncias radiomarcadas.

Eliminação

No ser humano, a depuração sistémica do peginterferão alfa-2a é cerca de 100 vezes menor que a do interferão alfa-2a padrão. Após a administração intravenosa em voluntários saudáveis, a semivida terminal do peginterferão alfa-2a é de aproximadamente 60 a 80 horas, comparativamente com valores de 3-4 horas para o interferão padrão. Após a administração subcutânea em doentes, a semivida terminal é superior, com o valor médio de 160 horas (84 a 353 horas). A semivida terminal pode refletir não apenas a fase de eliminação do composto, mas também a absorção sustentada de Pegasys.

Linearidade/não linearidade

Em indivíduos saudáveis e em doentes com hepatite B ou C crónicas, observam-se aumentos da exposição ao Pegasys proporcionais à dose, após administração uma vez por semana.

Em doentes com HBC ou HCC, as concentrações séricas de peginterferão alfa-2a acumulam-se 2 a 3 vezes, após 6 a 8 semanas de administração uma vez por semana, comparativamente com os valores da dose única. Não se verifica acumulação adicional após 8 semanas de administração uma vez por semana. A taxa concentração máxima/concentração no vale, após 48 semanas de tratamento, é de cerca de 1,5 a 2. As concentrações séricas de peginterferão alfa-2a mantêm-se ao longo de uma semana completa (168 horas).

Doentes com compromisso renal

Um estudo clínico avaliou 50 doentes com HCC com compromisso renal moderado (clearance de creatinina entre 30 e 50 ml/min) ou grave (clearance de creatinina inferior a 30 ml/min), ou com insuficiência renal de fase terminal (IRFT) requerendo hemodiálise (HD) crónica. Doentes com compromisso renal moderado a receber Pegasys 180 µg uma vez por semana apresentaram exposições plasmáticas semelhantes ao peginterferão alfa-2a comparados com doentes com função renal normal. Doentes com compromisso renal grave a receber Pegasys 180 µg uma vez por semana mostraram uma exposição ao peginterferão alfa-2a 60% superior à dos doentes com função renal normal, por isso é recomendada uma dose reduzida de Pegasys 135 µg uma vez por semana em doentes com compromisso renal grave. Em 13 doentes com IRFT necessitando de HD crónica, a administração de Pegasys 135 µg uma vez por semana resultou numa exposição ao peginterferão alfa-2a 34% inferior à dos doentes com função renal normal. No entanto, vários estudos independentes demonstraram que a dose de 135 µg seria segura, eficaz e bem tolerada em doentes com IRFT (ver secção 4.2).

Género

Os parâmetros farmacocinéticos de Pegasys, após injeção subcutânea única, foram comparáveis entre os indivíduos saudáveis do sexo masculino e do sexo feminino.

População pediátrica

A farmacocinética de Pegasys foi caracterizada em doentes pediátricos com HBC (YV25718), bem como em doentes pediátricos com HCC (NR16141), utilizando farmacocinética populacional. Em ambos os estudos, a depuração aparente e o volume de distribuição aparente de Pegasys estavam relacionados de forma linear com o tamanho corporal, ou seja, tanto com a ASC (NR16141) ou com o peso corporal (YV25718).

Do estudo YV25718, um total de 31 doentes pediátricos dos 3 aos 17 anos de idade com HBC participaram no subestudo de farmacocinética e receberam Pegasys de acordo com um regime de doses por categoria de ASC. Com base no modelo populacional de farmacocinética, a exposição média (AUC) no intervalo posológico para cada ASC foi comparável com a observada nos adultos a receberem uma dose de 180 microgramas.

Do estudo NR16141, 14 crianças dos 2 aos 8 anos de idade com HCC receberam Pegasys em monoterapia na dose de: 180 µg x ASC da criança /1,73 m^2. O modelo farmacocinético desenvolvido a

partir deste estudo mostra uma influência linear da ASC na depuração aparente do fármaco sobre a intervalo de idades estudada. Assim, quanto menor for a ASC da criança, menor será a depuração do fármaco e mais elevada a exposição resultante. Prevê-se que a exposição média (AUC) no intervalo posológico seja 25% a 70% maior que a observada nos adultos que recebem uma dose fixa de 180 microgramas.

Idosos

Em indivíduos com mais de 62 anos, a absorção de Pegasys, após injeção subcutânea única de 180 micrograma, foi atrasada, embora se tenha mantido, relativamente à dos indivíduos jovens saudáveis (t_{max} de 115 horas *versus* 82 horas; indivíduos com mais de 62 anos *versus* jovens, respetivamente). A AUC aumentou ligeiramente (1663 *versus* 1295 ng.h/ml) embora as concentrações máximas (9,1 *versus* 10,3 ng/ml) fossem semelhantes nos indivíduos com idade superior a 62 anos. Com base na exposição ao fármaco, na resposta farmacodinâmica e na tolerabilidade, não é necessária uma dose menor de Pegasys em doentes geriátricos (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

A farmacocinética de Pegasys foi semelhante em indivíduos saudáveis e em doentes com hepatite B ou C. Observou-se uma exposição e perfil farmacocinético comparáveis em doentes cirróticos (Grau A de Child-Pugh) e não cirróticos.

Local de administração

A administração subcutânea de Pegasys deve efetuar-se apenas no abdómen ou na coxa uma vez que a extensão da absorção baseada na AUC foi cerca de 20-30% superior após injeção no abdómen ou na coxa. Nos ensaios, a exposição ao Pegasys foi menor após administração no braço comparativamente com a administração no abdómen ou na coxa.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de toxicidade não clínicos realizados com Pegasys foram limitados devido à especificidade da resposta das espécies aos interferões. Os estudos de toxicidade aguda e crónica foram realizados em macacos cynomolgus e os dados observados em animais tratados com peginterferão foram de natureza similar aos originados pelo interferão alfa-2a.

Não foram realizados estudos de toxicidade na reprodução com Pegasys. Tal como acontece com outros interferões alfa, observou-se prolongamento do ciclo menstrual após administração do peginterferão alfa-2a na macaca. O tratamento com interferão alfa-2a resultou num aumento estatisticamente significativo do efeito abortivo no macaco rhesus. Embora não se tenham observado efeitos teratogénicos na ninhada nascida de gravidez de termo, não se pode excluir a possibilidade de ocorrerem efeitos adversos no ser humano.

Pegasys mais ribavirina
Quando utilizado em associação com a ribavirina, Pegasys não causou qualquer efeito no macaco que não tenha sido anteriormente observado com cada uma das substâncias isoladamente. A principal alteração relacionada com o tratamento foi anemia reversível, de natureza ligeira a moderada mas de maior gravidade do que a produzida por cada uma das substâncias separadamente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Álcool benzílico

Acetato de sódio
Ácido acético
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C–8°C). Não congelar.
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

1 ml de solução injetável em frasco para injetáveis (vidro do Tipo I) com tampa (borracha butílica). Disponível em embalagens de 1 ou 4 frascos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

A solução injetável destina-se apenas a utilização única. Antes da administração, a solução deve ser inspecionada visualmente quanto à presença de partículas ou coloração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Áustria

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/221/003
EU/1/02/221/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de junho de 2002
Data da última renovação: 20 de junho de 2007

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pegasys 90 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
Pegasys 135 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
Pegasys 180 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Pegasys 90 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
Cada seringa pré-cheia contém 90 microgramas de peginterferão alfa-2a* em 0,5 ml de solução.

Pegasys 135 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
Cada seringa pré-cheia contém 135 microgramas de peginterferão alfa-2a* em 0,5 ml de solução.

Pegasys 180 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
Cada seringa pré-cheia contém 180 microgramas de peginterferão alfa-2a* em 0,5 ml de solução.

A dosagem indica a quantidade da fração de interferão alfa-2a do peginterferão alfa-2a, não considerando a peguilação.

*A substância ativa, peginterferão alfa-2a, é um conjugado covalente da proteína interferão alfa-2a, produzido por tecnologia de recombinação de ADN a partir da *Escherichia coli* com o bis-[monometoxipolietilenoglicol].

A potência deste medicamento não deve ser comparada com a potência de outra proteína, peguilada ou não, da mesma classe terapêutica. Para mais informação, ver secção 5.1.

Excipientes com efeito conhecido

Cada seringa pré-cheia de 0,5 ml contém 5 mg de álcool benzílico.
Cada seringa pré-cheia de 0,5 ml contém 0,025 mg de polissorbato 80.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

A solução é límpida e de incolor a amarelo claro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Policitemia vera

Pegasys é indicado em monoterapia em adultos para o tratamento da policitemia vera.

Trombocitemia essencial

Pegasys é indicado em monoterapia em adultos para o tratamento da trombocitemia essencial.

Hepatite B crónica

Doentes adultos

Pegasys está indicado no tratamento da hepatite B crónica (HBC), positiva ou negativa para o antigénio do envelope da hepatite B (AgHBe), em doentes adultos com doença hepática compensada e evidência de replicação viral, valores de alanina aminotransferase (ALT) elevados e inflamação e/ou fibrose hepáticas comprovadas histologicamente (ver secções 4.4 e 5.1).

Doentes pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos

Pegasys está indicado no tratamento da HBC AgHBe positiva em crianças com idade igual ou superior a 3 anos e adolescentes, não cirróticos, com evidência de replicação viral e valores séricos de ALT persistentemente elevados. Relativamente à decisão de iniciar o tratamento em doentes pediátricos, ver secções 4.2, 4.4 e 5.1.

Hepatite C crónica

Doentes adultos

Pegasys está indicado em associação com outros medicamentos no tratamento da hepatite C crónica (HCC) em doentes com doença hepática compensada (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).
Para informação sobre a atividade específica nos genótipos do vírus da hepatite C (VHC), ver secções 4.2 e 5.1.

Doentes pediátricos com idade igual ou superior a 5 anos

Pegasys em associação com ribavirina está indicado no tratamento da HCC em crianças com idade igual ou superior a 5 anos e adolescentes, sem tratamento prévio, com ARN-VHC detetável no soro.

Ao decidir iniciar o tratamento na infância, é importante considerar a inibição do crescimento induzida pela terapêutica combinada. A reversibilidade da inibição do crescimento é incerta. A decisão de tratar deve ser tomada caso a caso (ver secção 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento só deverá ser iniciado por um médico com experiência no tratamento de doentes com policitemia vera, trombocitemia essencial ou hepatite B ou C.

Ver também o Resumo das Características do Medicamento dos medicamentos utilizados em associação com Pegasys.

A monoterapia na hepatite C só deve ser considerada em caso de contraindicação a outros medicamentos.

Posologia

Policitemia vera e trombocitemia essencial – doentes adultos

A dose deve ser titulada individualmente, com uma dose inicial recomendada de 45 microgramas uma vez por semana, por via subcutânea. A dose deve ser aumentada gradualmente em incrementos de 45 microgramas por mês até se alcançar a estabilização dos parâmetros hematológicos. A dose poderá ser adaptada e/ou o intervalo de administração prolongado, conforme apropriado para o doente.

Para a policitemia vera, a estabilização dos parâmetros hematológicos define-se como um hematócrito (HCT) < 45% sem flebotomia e contagem de plaquetas $\leq 400 \times 10^9$/l e de leucócitos $< 10 \times 10^9$/l.

Para a trombocitemia essencial, a estabilização dos parâmetros hematológicos define-se como uma contagem de plaquetas ≤ 400 x 10^9/l e de leucócitos < 10 x 10^9/l.

A dose única recomendada máxima é de 180 microgramas injetada uma vez por semana, por via subcutânea.

Caso se desenvolvam reações adversas durante a terapêutica, a dose administrada deve ser reduzida ou o tratamento descontinuado temporariamente até as reações adversas diminuírem; além disso, o tratamento deve ser reiniciado com uma dose inferior à dose que causou as reações adversas (ver secção 4.4).

Se for observado um aumento dos parâmetros hematológicos (HCT, plaquetas, leucócitos), a dose e/ou o intervalo posológico precisa de ser adaptado individualmente.

Hepatite B crónica – doentes adultos

A dose e a duração do tratamento com Pegasys recomendadas na HBC, AgHBe positivo e negativo, é de 180 microgramas, administrada uma vez por semana, durante 48 semanas. Para informação sobre valores preditivos de resposta ao tratamento, ver secção 5.1.

Hepatite C crónica – doentes adultos

Doentes adultos sem experiência de terapêutica prévia

A dose recomendada de Pegasys é de 180 microgramas, administrada uma vez por semana, em associação com a ribavirina, por via oral, ou em monoterapia.

Na Tabela 1 indica-se a dose de ribavirina a utilizar em associação com Pegasys.
A dose de ribavirina deve ser administrada com alimentos.

Duração do tratamento – terapêutica dupla com Pegasys e ribavirina

A duração da terapêutica combinada com ribavirina para a HCC depende do genótipo viral. Os doentes infetados por VHC genótipo 1, com o ARN do VHC detetável à 4.ª semana, devem fazer 48 semanas de terapêutica, independentemente da carga viral pré-tratamento.
Pode ser considerado o tratamento com a duração de 24 semanas, nos doentes infetados por:
- genótipo 1, com baixa carga viral (LVL) basal (≤ 800 000 UI/ml) ou
- genótipo 4

que apresentem o ARN do VHC negativo à 4.ª semana e em que este continue negativo à 24.ª semana. Contudo, o tratamento com a duração total de 24 semanas pode estar associado a um risco acrescido de recidiva, em relação ao tratamento com a duração de 48 semanas (ver secção 5.1). Nestes doentes deve ser considerada a tolerabilidade à terapêutica combinada, bem como outros fatores de prognóstico, como o grau de fibrose, na decisão sobre a duração do tratamento. A redução da duração do tratamento nos doentes com genótipo 1 e elevada carga viral (HVL) basal (> 800 000 UI/ml), que apresentem o ARN do VHC negativo à 4.ª semana e em que este continue negativo à 24.ª semana, deve ser considerada ainda com mais cuidado, uma vez que os dados disponíveis são limitados e sugerem que a redução do tratamento pode ter um impacto negativo, significativo, na resposta virológica mantida.

Os doentes infetados por VHC genótipo 2 ou 3, que apresentem ARN do VHC detetável à 4.ª semana, independentemente da carga viral pré-tratamento, devem fazer 24 semanas de terapêutica. Podem considerar-se apenas 16 semanas de tratamento em doentes selecionados, infetados com genótipo 2 ou 3, com baixa carga viral (LVL) basal (≤ 800 000 UI/ml), que se tornem VHC negativos à 4.ª semana de tratamento e permaneçam VHC negativos à 16.ª semana. O tratamento com uma duração total de 16 semanas pode estar associado a uma menor hipótese de resposta e está associado a um risco acrescido de recidiva em relação a um tratamento com a duração de 24 semanas (ver secção 5.1). Nestes doentes, deve ser considerada a tolerabilidade à terapêutica combinada e deve também ser tida

em conta a presença de fatores clínicos ou de prognóstico adicionais, tais como o grau de fibrose, ao equacionar desvios à duração de tratamento padronizada de 24 semanas. A redução da duração do tratamento em doentes infetados com genótipo 2 ou 3 com elevada carga viral (HVL) basal (> 800 000 UI/ml) que se tornem VHC negativos à 4.ª semana deve ser considerada com maior precaução, pois tal pode ter um impacto negativo significativo na resposta virológica mantida (RVM) (ver Tabela 1).

Os dados disponíveis nos doentes infetados pelo genótipo 5 ou 6 são limitados, pelo que se recomenda a terapêutica combinada com 1000/1200 mg de ribavirina, durante 48 semanas.

Tabela 1: Recomendações posológicas para a terapêutica combinada em doentes adultos com hepatite C crónica

Genótipo	Dose de Pegasys	Dose de ribavirina	Duração
Genótipo 1 LVL com RVR*	180 microgramas	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 semanas ou 48 semanas
Genótipo 1 HVL com RVR*	180 microgramas	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 semanas
Genótipo 4 com RVR*	180 microgramas	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 semanas ou 48 semanas
Genótipo 1 ou 4 sem RVR*	180 microgramas	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 semanas
Genótipo 2 ou 3 sem RVR**	180 microgramas	800 mg	24 semanas
Genótipo 2 ou 3 LVL com RVR**	180 microgramas	800 mg[(a)]	16 semanas[(a)] ou 24 semanas
Genótipo 2 ou 3 HVL com RVR**	180 microgramas	800 mg	24 semanas

*RVR = resposta virológica rápida (ARN do VHC não detetável) à 4.ª semana e ARN do VHC não detetável à 24.ª semana
**RVR = resposta virológica rápida (ARN do VHC negativo) à 4.ª semana
LVL= ≤ 800 000 UI/ml; HVL= > 800 000 UI/ml
[(a)]Presentemente não é claro se uma dose mais elevada de ribavirina (p. ex., 1000/1200 mg/dia com base no peso corporal) conduz a taxas de RVM mais elevadas do que as produzidas por 800 mg/dia, quando se encurta o tratamento para 16 semanas.

Desconhece-se o eventual impacto clínico de um tratamento inicial reduzido para 16 semanas em vez das 24 semanas, considerando a necessidade de novo curso terapêutico em doentes que não responderam à terapêutica ou que recidivaram.

A duração recomendada da monoterapia com Pegasys é de 48 semanas.

Doentes adultos com experiência de terapêutica prévia

A dose recomendada de Pegasys em associação com ribavirina é de 180 microgramas, administrada uma vez por semana, por via subcutânea. Para doentes < 75 kg e ≥ 75 kg deve administrar-se 1000 mg/dia e 1200 mg/dia de ribavirina, respetivamente, e independentemente do genótipo. Doentes com vírus detetável à semana 12 devem interromper a terapêutica. A recomendação para a duração total da terapêutica é de 48 semanas. Quando se considera o tratamento de doentes infetados com vírus do genótipo 1 que não responderam ao tratamento prévio com peginterferão e ribavirina, recomenda-se uma duração total de terapêutica de 72 semanas (ver secção 5.1).

Doentes adultos com coinfeção por VHC e VIH

A dose recomendada de Pegasys, em monoterapia ou em associação com ribavirina, é de 180 microgramas, administrada uma vez por semana, por via subcutânea, durante 48 semanas. Para doentes infetados por VHC genótipo 1 com peso < 75 kg e ≥ 75 kg deve administrar-se 1000 mg/dia e 1200 mg/dia de ribavirina, respetivamente. Os doentes infetados por VHC com genótipos diferentes do 1 devem receber 800 mg por dia de ribavirina. Uma duração de terapêutica inferior a 48 semanas não foi adequadamente estudada.

Duração da terapêutica quando Pegasys for utilizado em associação com outros medicamentos

Ver também o Resumo das Características do Medicamento dos medicamentos utilizados em associação com Pegasys.

Previsibilidade da resposta e da ausência de resposta com a terapêutica dupla de Pegasys e ribavirina – doentes sem experiência terapêutica prévia

A resposta virológica precoce, na semana 12, definida como diminuição de 2 log da carga viral ou como níveis não quantificáveis de ARN do VHC, demonstrou permitir prever a obtenção de resposta mantida (ver as Tabelas 2 e 14).

Tabela 2: Valor preditivo de resposta virológica na semana 12, para o regime posológico recomendado durante a terapêutica combinada de Pegasys em doentes adultos com hepatite C crónica

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

O valor preditivo negativo para a resposta virológica mantida em doentes tratados com Pegasys em monoterapia foi de 98%.
Em doentes coinfetados por VHC e VIH, tratados com Pegasys em monoterapia ou em associação com a ribavirina, foi observado um valor preditivo negativo semelhante (100% (130/130) ou 98% (83/85), respetivamente). Em doentes coinfetados por VHC e VIH, a receber terapêutica combinada, foram observados valores preditivos positivos de 45% (50/110) para o genótipo 1, e de 70% (59/84) para o genótipo 2/3.

Previsibilidade da resposta e da ausência de resposta com a terapêutica dupla de Pegasys e ribavirina – doentes previamente tratados

Em doentes que não responderam à terapêutica e que repetiram o tratamento durante 48 ou 72 semanas, a supressão viral à semana 12 (ARN do VHC, definido como < 50 UI/ml, indetetável) demonstrou ser preditiva de resposta virológica mantida. Se a supressão viral não foi atingida à semana 12, as probabilidades de não atingir uma resposta virológica mantida com 48 ou 72 semanas de tratamento foram 96% (363 em 380) e 96% (324 em 339), respetivamente. Se a supressão viral foi atingida à semana 12, as probabilidades de atingir uma resposta virológica mantida com 48 ou 72 semanas de tratamento foram 35% (20 em 57) e 57% (57 em 100), respetivamente.

Ajuste posológico em caso de reações adversas em doentes adultos

Gerais
Quando for necessário ajuste da dose, devido à ocorrência de reações adversas moderadas a graves (clínicas e/ou laboratoriais) é geralmente adequada a redução inicial da dose para 135 microgramas em doentes adultos. Em alguns casos, é necessário reduzir a dose para 90 microgramas ou 45 microgramas. Quando a reação adversa diminuir de intensidade, pode considerar-se o aumento da dose até à dose original ou para valores próximos desta (ver secções 4.4 e 4.8).

Hematológicas (ver também a Tabela 3)
Nos adultos, recomenda-se a redução da dose se a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) for de 500 a < 750 células/mm^3. Em doentes com CAN < 500 células/mm^3, o tratamento deve ser suspenso até obtenção de valores de CAN > 1000 células/mm^3. O tratamento deve ser reiniciado com 90 microgramas de Pegasys e deve monitorizar-se a contagem de neutrófilos.

Recomenda-se a diminuição da dose para 90 microgramas em caso de valores de contagem de plaquetas de 25 000 a < 50 000 células/mm^3. Recomenda-se a descontinuação do tratamento quando a contagem de plaquetas diminuir para valores < 25 000 células/mm^3.

As recomendações específicas para o controlo da anemia resultante do tratamento em adultos são as seguintes: redução da dose de ribavirina para 600 miligramas/dia (200 miligramas de manhã e 400 miligramas à noite) caso se aplique uma das seguintes condições: (1) um doente sem doença cardiovascular significativa que apresenta diminuição da hemoglobina para < 10 g/dl e ≥ 8,5 g/dl, ou (2) um doente com doença cardiovascular estabilizada que apresenta diminuição da hemoglobina ≥ 2 g/dl durante um período de 4 semanas de tratamento. Não se recomenda o retorno à dose original. A ribavirina deverá ser interrompida caso se verifique uma das seguintes condições: (1) um doente sem doença cardiovascular significativa apresenta diminuição, confirmada, da hemoglobina para < 8,5 g/dl; (2) um doente com doença cardiovascular estabilizada mantém um valor de hemoglobina < 12 g/dl apesar de ter efetuado tratamento com dose reduzida durante 4 semanas. Se a anomalia for revertida, a dose de ribavirina poderá ser retomada com 600 mg diárias, ou aumentada adicionalmente para 800 mg diárias de acordo com o parecer do médico assistente. No entanto, não se recomenda a retoma da dose inicial.

Tabela 3: Ajuste posológico em caso de reações adversas em doentes adultos (para mais informações, consultar também o texto acima)

	Diminuição da ribavirina para 600 mg	Suspensão da ribavirina	Diminuição do Pegasys para 135/90/45 microgramas	Suspensão de Pegasys	Interrupção da associação
Contagem absoluta de neutrófilos			500 a < 750 células/mm^3	< 500 células/mm^3	
Contagem das plaquetas			25 000 a < 50 000 células/mm^3		< 25 000 células/mm^3
Hemoglobina - sem doença cardíaca	< 10 g/dl e ≥ 8,5 g/dl	< 8,5 g/dl			
Hemoglobina - doença cardíaca estabilizada	diminuição ≥ 2 g/dl durante 4 semanas	< 12 g/dl apesar de 4 semanas de tratamento com dose reduzida			

Em caso de intolerância à ribavirina, o tratamento com Pegasys em monoterapia deverá prosseguir.

Função hepática

É comum a ocorrência de aumentos dos valores dos testes da função hepática em doentes com HCC. Observou-se um aumento dos valores da ALT para valores superiores aos verificados no início do tratamento (BL) em doentes tratados com Pegasys, incluindo em doentes com resposta virológica. Nos ensaios clínicos realizados na HCC em doentes adultos, observaram-se aumentos isolados dos valores da ALT (≥ 10x Limite Superior do Normal [LSN], ou ≥ 2x BL em doentes com um valor inicial da ALT ≥ 10x LSN) que se resolveram sem alteração da dose, em 8 de 451 doentes tratados com a terapêutica combinada. Se o aumento dos valores da ALT for progressivo ou persistente, a dose deve ser inicialmente reduzida para 135 microgramas. Quando os aumentos dos valores da ALT forem progressivos, apesar da redução da dose, ou quando forem acompanhados pelo aumento da bilirrubina ou por evidência de descompensação hepática, a terapêutica deve ser interrompida (ver secção 4.4).

Em doentes com HBC, não é raro ocorrerem aumentos transitórios dos valores da ALT, por vezes excedendo 10 x o LSN, e que poderão refletir a eliminação imunomediada de hepatócitos infetados. O tratamento não deve, normalmente, ser iniciado se os valores da ALT forem >10 x o LSN. Durante os aumentos da ALT, deve considerar-se a continuação do tratamento, com uma monitorização mais

frequente da função hepática. Se a dose de Pegasys for reduzida ou o tratamento suspenso, este poderá ser reiniciado após a normalização dos valores (ver secção 4.4).

Hepatite B e C crónica – doentes pediátricos

Pegasys é contraindicado em recém-nascidos e crianças até aos 3 anos de idade devido ao excipiente álcool benzílico (ver secções 4.3 e 4.4).
Os doentes que iniciem tratamento antes dos 18 anos devem manter a posologia pediátrica até à conclusão do tratamento.

A posologia de Pegasys em doentes pediátricos é calculada com base na Área da Superfície Corporal (ASC). Para calcular a ASC, recomenda-se a utilização da equação de Mosteller:

$$ASC\ (m^2) = \sqrt{\left(\frac{Altura\ (cm) x\ Peso\ (kg)}{3600}\right)}$$

Em doentes com HBC, a duração recomendada do tratamento é de 48 semanas.
Valores séricos de ALT persistentemente elevados devem ter sido registados antes de iniciar a terapêutica para a HBC. A taxa de resposta foi inferior em doentes com nenhum a um mínimo aumento nos valores de ALT na linha de base (ver secção 5.1).

A duração do tratamento com Pegasys em associação com ribavirina em doentes pediátricos com HCC depende do genótipo viral. Os doentes infetados por genótipos virais 2 ou 3 devem fazer 24 semanas de tratamento, enquanto que doentes infetados por outros genótipos deverão receber 48 semanas de terapêutica. Os doentes que, apesar dum tratamento inicial durante 24 semanas, ainda apresentem valores detetáveis de ARN-VHC, devem interromper a terapêutica, porque é improvável que atinjam uma resposta virológica mantida com a continuação do tratamento.

Para crianças e adolescentes dos 3 aos 17 anos de idade com HBC e com uma ASC superior a 0,54 m^2, e para crianças e adolescentes dos 5 aos 17 anos de idade com HCC e com uma ASC superior a 0,71 m^2, as doses recomendadas de Pegasys são indicadas na Tabela 4.

Tabela 4: Recomendações posológicas de Pegasys para doentes pediátricos com hepatite B crónica e hepatite C crónica

Intervalo da área da superfície corporal (ASC) (m^2)		**Dose semanal (µg)**
HCC	**HBC**	
0,71-0,74	0,54-0,74	65
0,75-1,08		90
1,09-1,51		135
> 1,51		180

Nos doentes pediátricos, a dose pode ser modificada até três níveis com base na toxicidade, antes da interrupção ou suspensão da dose ser ponderada (ver Tabela 5).

Tabela 5: Recomendações para a modificação da dose de Pegasys em doentes pediátricos com hepatite B crónica ou hepatite C crónica

Dose inicial (µg)	**Redução de 1 nível (µg)**	**Redução de 2 níveis (µg)**	**Redução de 3 níveis (µg)**
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

As recomendações para modificações da dose de Pegasys por toxicidade na população pediátrica com HBC e HCC são indicadas na Tabela 6.

Tabela 6: Recomendações para modificação da dose de Pegasys por toxicidade em doentes pediátricos com hepatite B crónica ou hepatite C crónica

Toxicidade	Modificação da dose de Pegasys
Neutropenia	500 a < 750 células/mm^3: Ajuste imediato de 1 nível. 250 a < 500 células/mm^3: Interromper a dose até ≥ 1000 células/mm^3, depois retomar a dose com um ajuste de 2 níveis e monitorizar. < 250 células/mm^3 (ou neutropenia febril): suspender o tratamento.
Trombocitopenia	Plaquetas 25 000 a < 50 000 células/mm^3: ajuste de 2 níveis. Plaquetas < 25 000 células/mm^3: suspender o tratamento.
Alanina aminotransferase (ALT) aumentada	Para aumentos persistentes ou progressivos ≥ 5 mas < 10 x LSN, reduzir a dose com um ajuste de 1 nível e monitorizar semanalmente os valores da ALT para assegurar que estabilizam ou diminuem. Para valores persistentes da ALT ≥ 10 x LSN, suspender o tratamento.

Ajuste posológico em doentes pediátricos – terapêutica combinada de Pegasys com ribavirina

Em crianças e adolescentes dos 5 aos 17 anos de idade com HCC, a dose recomendada de ribavirina é calculada com base no peso corporal do doente, com uma dose alvo de 15 mg/kg/dia, dividida em duas doses diárias. Para crianças e adolescentes com 23 kg ou mais, apresenta-se um esquema posológico com ribavirina 200 mg comprimidos na Tabela 7. Os doentes e os prestadores de cuidados não devem tentar partir os comprimidos de 200 mg.

Tabela 7: Recomendações posológicas de ribavirina para doentes pediátricos dos 5 aos 17 anos com hepatite C crónica

Peso corporal kg	Dose diária de ribavirina (Aprox. 15 mg/kg/dia)	Número de comprimidos de ribavirina
23 – 33	400 mg/dia	1 x 200 mg comp.de manhã 1 x 200 mg comp. à noite
34 – 46	600 mg/dia	1 x 200 mg comp. de manhã 2 x 200 mg comp. à noite
47 – 59	800 mg/dia	2 x 200 mg comp. de manhã 2 x 200 mg comp. à noite
60 – 74	1000 mg/dia	2 x 200 mg comp. de manhã 3 x 200 mg comp. à noite
≥ 75	1200 mg/dia	3 x 200 mg comp. de manhã 3 x 200 mg comp. à noite

É importante realçar que a ribavirina nunca pode ser dada em monoterapia. Salvo indicação em contrário, devem ser seguidas as recomendações para adultos para controlar as restantes toxicidades.

Em doentes pediátricos, as toxicidades associadas ao tratamento com ribavirina, tais como a anemia emergente do tratamento, serão tratadas por redução da dose total. Os níveis de redução da dose são indicadas na Tabela 8.

Tabela 8: Recomendações para modificação da dose de ribavirina em doentes pediátricos com hepatite C crónica

Dose total (Aprox. 15 mg/kg/dia)	Modificação da dose em um passo (Aprox. 7,5 mg/kg/dia)	Número de comprimidos de ribavirina
400 mg/dia	200 mg/dia	1 x 200 mg comp. de manhã
600 mg/dia	400 mg/dia	1 x 200 mg comp. de manhã 1 x 200 mg comp. à noite
800 mg/dia	400 mg/dia	1 x 200 mg comp. de manhã 1 x 200 mg comp. à noite
1000 mg/dia	600 mg/dia	1 x 200 mg comp. de manhã 2 x 200 mg comp. à noite
1200 mg/dia	600 mg/dia	1 x 200 mg comp. de manhã 2 x 200 mg comp. à noite

Populações especiais

Idosos
Não é necessário o ajuste da dose recomendada de PEG-IFN-α-2a, ao instituir a terapêutica com Pegasys em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal
Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. É recomendada uma dose reduzida de 135 µg uma vez por semana em doentes com compromisso renal grave ou insuficiência renal de fase terminal (ver secção 5.2). Independentemente da dose inicial ou do grau de compromisso renal, os doentes devem ser monitorizados e, caso ocorram reações adversas, deverão ser efetuadas reduções da dose de Pegasys adequadas ao longo do tratamento.

Compromisso hepático
Pegasys revelou ser eficaz e seguro em doentes com cirrose compensada (p. ex., Child-Pugh A). Não é necessário um ajuste da dose de PEG-IFN-α-2a para doentes adultos com compromisso hepático ligeiro. Pegasys não foi avaliado em doentes com cirrose descompensada (p. ex., Child-Pugh B ou C ou varizes esofágicas hemorrágicas) e é contraindicado nestes doentes (ver secção 4.3).

A classificação Child-Pugh divide os doentes em classes A, B e C, ou em "Ligeira", "Moderada" e "Grave", o que corresponde a uma pontuação de 5-6, 7-9 ou 10-15, respetivamente.

Avaliação Modificada

Avaliação	Grau de anomalia	Pontuação
Encefalopatia	Inexistente Grau 1-2 Grau 3-4*	1 2 3
Ascite	Ausente Ligeira Moderada	1 2 3
S-bilirrubina (mg/dl) Unidade SI = µmol/l	< 2 2,0-3 > 3 < 34 34-51 > 51	1 2 3 1 2 3
S-albumina (g/dl)	> 3,5 3,5-2,8 < 2,8	1 2 3
INR	< 1,7 1,7-2,3 > 2,3	1 2 3

* pontuação segundo Trey, Burns e Saunders (1966)

População pediátrica (neoplasias mieloproliferativas)
Pegasys é contraindicado em recém-nascidos e crianças até aos 3 anos de idade devido ao excipiente álcool benzílico (ver secções 4.3 e 4.4).
A segurança e eficácia de Pegasys em crianças e adolescentes com neoplasias mieloproliferativas não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.
A experiência com Pegasys no tratamento de doentes pediátricos com HCC com idades entre os 3 e os 5 anos ou que não foram adequadamente tratados anteriormente é limitada. Não existem dados em doentes pediátricos coinfetados por VHC/VIH ou com disfunção renal.

Modo de administração

Pegasys é administrado por via subcutânea no abdómen ou na coxa. Nos estudos com administração de Pegasys no braço, a exposição ao Pegasys diminuiu (ver secção 5.2).

Pegasys destina-se a ser administrado pelo doente ou pelo prestador de cuidados. Cada seringa deve ser utilizada por uma única pessoa e uma única vez.

Recomenda-se que seja ministrada formação adequada a quem, não sendo profissional de saúde, faça a administração deste medicamento. O Folheto Informativo fornecido na embalagem, deve ser cuidadosamente seguido pelo doente.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa, aos interferões alfa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- História ou presença de doenças autoimunes
- Doença da tiroide preexistente, a menos que possa ser controlada com tratamento convencional
- Insuficiência hepática grave ou cirrose hepática descompensada
- História clínica de doença cardíaca grave preexistente, incluindo doença cardíaca instável ou não controlada nos seis meses anteriores (ver secção 4.4)
- Doentes coinfetados por VHC e VIH, com cirrose e uma pontuação de Child-Pugh ≥ 6, exceto se unicamente devida a hiperbilirrubinemia indireta causada por fármacos tais como o atazanavir e o indinavir
- Associação com telbivudina (ver secção 4.5)

- Recém-nascidos e crianças com idade inferior a 3 anos, devido à presença de álcool benzílico como excipiente (ver secção 4.4 sobre o álcool benzílico)
- A presença ou história de doença psiquiátrica grave, particularmente depressão grave, ideação suicida ou tentativa de suicídio em doentes pediátricos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Perturbações do foro Psiquiátrico e do Sistema Nervoso Central (SNC): Nalguns doentes foram observados efeitos graves no SNC, em particular depressão, pensamentos suicidas e tentativa de suicídio, durante a terapêutica com Pegasys e após a interrupção da terapêutica, principalmente, durante os 6 primeiros meses de acompanhamento. Foram observados outros efeitos no SNC relacionados com a terapêutica com o interferão alfa, incluindo comportamento agressivo (por vezes em relação a outras pessoas, como ideação homicida), perturbações bipolares, mania, confusão e alterações do estado mental. Todos os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados em relação ao aparecimento de sinais e sintomas de perturbação psiquiátrica. Se surgirem sintomas de perturbações psiquiátricas, o médico deve ter em conta a potencial gravidade destes efeitos indesejáveis e considerar a necessidade de instituição de terapêutica adequada. Se os sintomas do foro psiquiátrico persistirem ou se agravarem, ou se forem identificados pensamentos suicidas, recomenda-se a interrupção do tratamento com Pegasys e o acompanhamento do doente, com intervenção psiquiátrica, se necessário.

Em doentes com doença psiquiátrica grave ou com história clínica de doença psiquiátrica grave: Se o tratamento com Pegasys for considerado necessário em doentes com doença psiquiátrica grave, ou com história clínica de doença psiquiátrica grave, este apenas deve ser iniciado após estar assegurado o diagnóstico individual adequado e o controlo terapêutico da doença psiquiátrica.
O uso de Pegasys é contraindicado em crianças e adolescentes com presença ou com história de doenças psiquiátricas graves (ver secção 4.3).

Doentes com consumo/abuso de substâncias: Doentes infetados por VHC que apresentam concomitantemente perturbações associadas ao consumo de substâncias (álcool, canábis, etc.) têm um risco aumentado de desenvolver perturbações do foro psiquiátrico ou exacerbação de perturbações do foro psiquiátrico preexistentes, quando tratados com interferão alfa. Caso o tratamento com interferão alfa seja considerado necessário nestes doentes, a presença de comorbilidades psiquiátricas e o potencial para o consumo de outras substâncias devem ser cuidadosamente avaliados e adequadamente geridos antes de iniciar a terapêutica. Se necessário, deve ser considerada uma abordagem interdisciplinar, incluindo um profissional de saúde mental ou especialista em comportamentos aditivos, para avaliar, tratar e seguir o doente. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante e mesmo após a descontinuação do tratamento. Recomenda-se a intervenção precoce em caso de reincidência ou desenvolvimento de perturbações do foro psiquiátrico e consumo de substâncias.

Crescimento e desenvolvimento (crianças e adolescentes):

Durante o tratamento com Pegasys +/- ribavirina com duração até 48 semanas em doentes dos 3 aos 17 anos de idade, ocorreram com frequência perda de peso e inibição do crescimento (ver secções 4.8 e 5.1).

O benefício esperado do tratamento deve ser cuidadosamente ponderado caso a caso, face aos resultados de segurança observados em crianças e adolescentes nos ensaios clínicos (ver secções 4.8 e 5.1). É importante ter em consideração que o tratamento com Pegasys +/- ribavirina induziu inibição do crescimento durante o tratamento, cuja reversibilidade é desconhecida.

O risco da inibição do crescimento deve ser ponderado face às características da doença da criança, tais como evidência de progressão da doença (principalmente fibrose), comorbilidades que influenciem negativamente a progressão da doença (tal como coinfeção por VIH), bem como fatores com prognóstico de resposta (principalmente o genótipo do VHB e os valores de ALT para infeção por VHB, e o genótipo do VHC e os valores de ARN-VHC para infeção por VHC) (ver secção 5.1).

Sempre que possível, a criança deve ser tratada após o pico do crescimento pubertário, de modo a reduzir o risco de inibição do crescimento. Não existem dados sobre os efeitos a longo prazo na maturação sexual.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Análises laboratoriais realizadas antes e no decurso da terapêutica

Antes do início da terapêutica com Pegasys, recomenda-se a realização de análises hematológicas e bioquímicas de rotina em todos os doentes.

Os seguintes valores podem ser considerados como valores iniciais válidos para o início do tratamento:
- Contagem de plaquetas ≥ 90 000 células/mm^3
- CAN ≥ 1500 células/mm^3
- Função tiroideia controlada de forma adequada (TSH e T4)

Após o início da terapêutica, devem realizar-se análises hematológicas nas 2.ª e 4.ª semanas e análises bioquímicas na 4.ª semana. No decurso da terapêutica devem-se realizar análises adicionais periodicamente (incluindo monitorização da glucose).

Nos ensaios clínicos, o tratamento com Pegasys foi associado à diminuição do número total de glóbulos brancos e da CAN, manifestando-se habitualmente nas 2 primeiras semanas após o início do tratamento (ver secção 4.8). O agravamento progressivo dos valores laboratoriais, para além das 8 primeiras semanas de tratamento é pouco frequente. A diminuição da CAN foi reversível após redução da dose ou suspensão da terapêutica (ver secção 4.2), atingindo o valor normal à 8.ª semana, na maioria dos doentes e retomando os valores basais, em todos os doentes, após aproximadamente 16 semanas.

O tratamento com Pegasys foi associado à diminuição do número de plaquetas, retomando aos valores basais durante o período de observação após o tratamento (ver secção 4.8). Nalguns casos, pode ser necessária a alteração da dose (ver secção 4.2).

Nos ensaios clínicos, observou-se a ocorrência de anemia (hemoglobina < 10 g/dl) em até 15% dos doentes com HCC, submetidos a terapêutica combinada com Pegasys e ribavirina. A frequência de

ocorrência depende da duração do tratamento e da dose de ribavirina (ver secção 4.8). O risco de desenvolver anemia é superior na população feminina de doentes.

Deve ser cautelosa a administração de Pegasys em associação com outros fármacos potencialmente mielossupressores.

Foram descritas na literatura a ocorrência de pancitopenia e de supressão da medula óssea que ocorrem 3 a 7 semanas após a administração de um peginterferão e ribavirina concomitantemente com azatioprina. Esta mielotoxicidade foi reversível 4 a 6 semanas após a suspensão da terapêutica antiviral do VHC com azatioprina concomitante e não voltou a ocorrer após reintrodução de qualquer um dos tratamentos individualmente (ver secção 4.5).

A associação terapêutica de Pegasys com ribavirina em doentes com HCC que falharam tratamento prévio não foi adequadamente estudada em doentes que descontinuaram a terapêutica prévia devido a reações adversas hematológicas. Os médicos que considerem o tratamento destes doentes devem ponderar cautelosamente os riscos versus os benefícios de novo curso terapêutico.

Sistema endócrino

Foi notificada a ocorrência de alterações da função tiroideia ou o agravamento de distúrbios da tiroide preexistentes com a utilização de interferões alfa, incluindo Pegasys. Antes de iniciar a terapêutica com Pegasys deve-se proceder à determinação dos níveis de TSH e T4. O tratamento com Pegasys pode ser iniciado ou continuado se os níveis de TSH puderem ser mantidos dentro dos valores normais por meios farmacêuticos. Caso o doente desenvolva sintomas clínicos consistentes com uma possível disfunção da tiroide, os níveis de TSH deverão ser determinados no decurso da terapêutica (ver secção 4.8). Observou-se hipoglicemia, hiperglicemia e diabetes mellitus em doentes tratados com Pegasys (ver secção 4.8). Os doentes com estes sintomas, que não possam ser controlados efetivamente com medicação, não devem iniciar a terapêutica com Pegasys em monoterapia ou associação Pegasys/ribavirina. Os doentes que desenvolverem estes sintomas durante o tratamento e que não possam ser controlados com medicação, devem interromper a terapêutica com Pegasys ou com Pegasys/ribavirina (ver secção 4.3).

Sistema cardiovascular

Hipertensão, arritmias supraventriculares, insuficiência cardíaca congestiva, dor torácica e enfarte do miocárdio têm sido associados à terapêutica com interferão alfa, incluindo Pegasys. Recomenda-se que os doentes com anomalias cardíacas preexistentes efetuem um eletrocardiograma antes de iniciar a terapêutica com Pegasys. Se se observar agravamento da função cardiovascular a terapêutica deverá ser suspensa ou interrompida. Em doentes com doença cardiovascular, a anemia pode requerer diminuição da dose ou interrupção da ribavirina (ver secção 4.2).

Função hepática

Em doentes que apresentem evidência de descompensação hepática durante o tratamento, deve-se interromper o tratamento com Pegasys. Observou-se aumento dos valores da ALT para valores superiores aos do início do tratamento, em doentes tratados com Pegasys, incluindo doentes com HCC e HBC com resposta viral. As enzimas hepáticas e a função hepática devem ser controladas regularmente em doentes a fazer terapêutica de longa duração com Pegasys. Quando o aumento dos valores da ALT é progressivo e clinicamente significativo, apesar da redução da dose, ou quando este aumento é acompanhado pelo aumento da bilirrubina direta, a terapêutica deve ser interrompida (ver secções 4.2 e 4.8).

Na HBC, contrariamente à HCC, as exacerbações da doença durante a terapêutica não são invulgares e caracterizam-se pelo aumento transitório e potencialmente significativo dos valores séricos da ALT. Nos ensaios clínicos em doentes com VHB, tratados com Pegasys, a flutuação marcada das transaminases foi acompanhada por alterações ligeiras noutros parâmetros da função hepática, sem evidência de descompensação hepática. Em, aproximadamente, metade dos casos em que as flutuações

excederam 10 x LSN, a dose de Pegasys foi reduzida ou o tratamento suspenso, até redução da elevação das transaminases. Nos restantes casos, a terapêutica manteve-se inalterada. Recomenda-se a monitorização mais frequente da função hepática, em todas as situações.

Hipersensibilidade

Raramente, observou-se reações de hipersensibilidade aguda grave (p. ex., urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia) durante a terapêutica com interferão alfa. Se tal acontecer, a terapêutica deverá ser interrompida e deverá instituir-se imediatamente terapêutica adequada. As erupções cutâneas transitórias não exigem a interrupção do tratamento.

Doença autoimune

O desenvolvimento de autoanticorpos e de distúrbios autoimunes tem sido notificado durante o tratamento com interferões alfa. Os doentes com predisposição para o desenvolvimento de distúrbios autoimunes podem apresentar risco acrescido. Os doentes com sinais ou sintomas compatíveis com distúrbios autoimunes devem ser avaliados cuidadosamente e deve reavaliar-se o benefício-risco de prosseguir a terapêutica com interferão (ver também *Sistema Endócrino* nas secções 4.4 e 4.8).

Foram notificados casos da síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) em doentes com HCC tratados com interferão. Esta síndrome é uma afeção inflamatória granulomatosa que atinge os olhos, sistema auditivo, meninges e pele. Se houver suspeita da síndrome de VKH, o tratamento antiviral deve ser retirado e discutida a indicação de corticoterapia (ver secção 4.8).

Febre/infeções

Embora a febre possa estar associada à síndrome gripal, frequentemente notificada durante a terapêutica com interferão, devem excluir-se outras causas de febre persistente, particularmente infeções graves (bacterianas, virais ou fúngicas), em especial em doentes com neutropenia. Durante o tratamento com os interferões alfa, incluindo Pegasys, foram notificadas infeções graves (bacterianas, virais e fúngicas) e sépsis. A terapêutica anti-infeciosa adequada deve ser iniciada de imediato e deve ser considerada a interrupção do tratamento.

Alterações oculares

Foram notificados raramente casos de retinopatia, incluindo hemorragia da retina, manchas algodonosas, edema papilar, neuropatia ótica e obstrução de artérias ou veias da retina que podem resultar em perda da visão, com a terapêutica com Pegasys. Todos os doentes devem ser submetidos a um exame oftalmológico antes do início do tratamento. Os doentes que se queixem de diminuição ou perda da acuidade visual ou do campo visual deverão ser imediatamente submetidos a um exame oftalmológico completo. Recomenda-se a realização de exames oftalmológicos periódicos durante a terapêutica com Pegasys, em doentes adultos e pediátricos com alterações oculares preexistentes (p. ex., retinopatia diabética ou hipertensiva). O tratamento com Pegasys deverá ser interrompido em doentes que desenvolvam perturbações oftalmológicas ou nos quais estes efeitos se agravem.

Alterações pulmonares

Durante a terapêutica com Pegasys foram notificados sintomas pulmonares, incluindo dispneia, infiltrado pulmonar, pneumonia e pneumonite. Se existirem indícios de infiltrado pulmonar persistente ou inexplicado ou de insuficiência respiratória o tratamento deverá ser interrompido.

Afeções da pele

Raramente, a utilização de interferões alfa tem sido associada a exacerbação ou aparecimento de psoríase e sarcoidose. Pegasys deve ser utilizado com precaução em doentes com psoríase e, em caso de aparecimento ou agravamento de lesões psoriáticas, deverá ser considerada a interrupção da terapêutica.

Transplantação

A segurança e eficácia do tratamento de Pegasys com ribavirina em doentes com transplante hepático e outros transplantados não foi estabelecida. Foram notificadas rejeições de enxertos do fígado e do rim com Pegasys, isoladamente, ou em associação com ribavirina.

Coinfeção por VHC e VIH

Recomenda-se a consulta dos Resumos das Características dos Medicamentos antirretrovíricos, utilizados concomitantemente com a terapêutica para o VHC, para conhecimento e controlo 1) da toxicidade associada a cada medicamento e 2) da possível sobreposição de toxicidade com Pegasys associado ou não a ribavirina. No estudo NR15961, a incidência de pancreatite e/ou acidose láctica em doentes concomitantemente tratados com estavudina e interferão, associado ou não com ribavirina, foi de 3% (12/398).

Os doentes coinfetados por VHC e VIH e submetidos a Terapêutica Antiretrovírica Combinada (TARVc) podem apresentar risco acrescido de desenvolver acidose láctica. Por conseguinte, deve-se ter precaução ao associar Pegasys com ribavirina ao tratamento ARVc (ver o RCM da ribavirina).

Os doentes coinfetados com cirrose em estado avançado e submetidos a TARVc podem também apresentar risco aumentado de descompensação hepática e, possivelmente, morte, se forem tratados com interferões, incluindo Pegasys, em associação com ribavirina. Nos doentes coinfetados com cirrose, as variáveis basais que podem estar associadas a descompensação hepática incluem: a bilirrubina sérica aumentada, hemoglobina baixa, valores elevados de fosfatase alcalina, ou contagem de plaquetas baixa e tratamento com didanosina (ddI).

Não é recomendada a utilização concomitante de ribavirina com zidovudina devido ao aumento do risco de anemia (ver secção 4.5).

Durante o tratamento, os doentes coinfetados devem ser cuidadosamente monitorizados para deteção de sinais e sintomas de descompensação hepática (incluindo ascite, encefalopatia, hemorragia de varizes, função de síntese hepática comprometida: e.g. pontuação de Child-Pugh igual ou superior a 7). A pontuação de Child-Pugh pode ser afetada por fatores relacionados com o tratamento (i.e. hiperbilirrubinemia indireta, albumina diminuída) e não necessariamente atribuíveis a descompensação hepática. Interromper imediatamente o tratamento com Pegasys em doentes com descompensação hepática.

Nos doentes coinfetados por VIH e VHC, os dados disponíveis sobre a eficácia e segurança em doentes com contagem de células CD4 inferior a 200 cel/µl são limitados. Por isso, recomenda-se precaução no tratamento de doentes com contagem de linfócitos T CD4 baixa.

Afeções dentárias e periodontais

Em doentes a receber terapêutica combinada com Pegasys e ribavirina foram notificadas afeções dentárias e periodontais, que podem causar a perda de dentes. Adicionalmente, a secura da boca pode danificar os dentes e as membranas mucosas da boca, durante o tratamento de longa duração com a associação de Pegasys e ribavirina. Os doentes devem escovar completamente os dentes duas vezes por dia e fazerem exames dentários regulares. Nalguns doentes podem também ocorrer vómitos. Os doentes devem ser aconselhados a lavar completamente a boca após o vómito, se esta reação ocorrer.

Excipientes

Este medicamento contém álcool benzílico. O álcool benzílico pode causar reações alérgicas. A administração intravenosa de álcool benzílico tem sido associada com acontecimentos adversos graves e morte em recém-nascidos (“síndrome de gasping”). Não deve ser dado a bebés prematuros nem a

recém-nascidos. Pode causar reações tóxicas e reações anafilactoides em bebés e crianças até 3 anos de idade.

Grandes volumes devem ser utilizados com precaução e apenas se necessário, especialmente em indivíduos com compromisso hepático e renal devido ao risco de acumulação e toxicidade (acidose metabólica).

Este medicamento contém polissorbato 80. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

A administração de 180 microgramas de Pegasys, uma vez por semana, durante 4 semanas, em indivíduos saudáveis do sexo masculino, não mostrou ter qualquer efeito no perfil farmacocinético da mefenitoína, dapsona, debrisoquina e da tolbutamida, o que sugere que Pegasys não tem efeito na atividade metabólica *in vivo* das isoenzimas 3A4, 2C9, 2C19 e 2D6 do citocromo P450.

No mesmo estudo, observou-se um aumento de 25% na AUC da teofilina (marcador da atividade do citocromo P450 1A2), o que demonstra que Pegasys é um inibidor da atividade do citocromo P450 1A2. Devem monitorizar-se as concentrações séricas da teofilina e devem fazer-se ajustes adequados da dose de teofilina para doentes a tomar teofilina e Pegasys concomitantemente. É provável que a interação entre a teofilina e Pegasys seja máxima após mais de 4 semanas de terapêutica com Pegasys.

<u>Doentes monoinfetados por VHC e doentes monoinfetados por VHB</u>

Num estudo de farmacocinética em 24 doentes infetados por VHC a receber terapêutica de manutenção com metadona (dose mediana 95 mg; intervalo de 30 mg a 150 mg) concomitante, o tratamento com 180 microgramas de Pegasys, sc, uma vez por semana, durante 4 semanas foi associado a valores médios de metadona 10% a 15% superiores aos basais. Desconhece-se o significado clínico desta observação, contudo, nestes doentes devem ser monitorizados os sinais e sintomas de toxicidade da metadona. Deve ser considerado o risco de prolongamento do QTc, em particular nos doentes com uma dose elevada de metadona.

A ribavirina, tendo um efeito inibitório sobre a inosina monofosfato desidrogenase, pode interferir com o metabolismo da azatioprina, conduzindo, possivelmente, à acumulação do 6-metiltioinosina monofosfato (6-MTIMF) que tem sido associado a mielotoxicidade nos doentes tratados com azatioprina. Deve evitar-se o uso de peginterferão alfa-2 a e ribavirina concomitantemente com azatioprina. Em casos individuais em que o benefício da administração de ribavirina concomitantemente com azatioprina justifique o risco potencial, recomenda-se realizar uma monitorização hematológica rigorosa durante o uso concomitante da azatioprina para identificar sinais de mielotoxicidade, e logo que estes surjam, deve-se parar o tratamento com estes fármacos (ver secção 4.4).

Os resultados de subestudos de farmacocinética de ensaios principais de fase III demonstraram a ausência de interação farmacocinética da lamivudina com o Pegasys em doentes infetados por VHB ou entre o Pegasys e a ribavirina, em doentes infetados por VHC.

Um ensaio clínico investigando a combinação da telbivudina 600 mg por dia com o interferão alfa-2a peguilado, 180 microgramas uma vez por semana, por administração subcutânea, para o tratamento do VHB, indica que a combinação está associada a um maior risco de desenvolvimento de neuropatia periférica. Não se conhece o mecanismo na base destes acontecimentos: assim, o cotratamento com telbivudina e outros interferões (peguilados ou *standard*) pode igualmente envolver um risco

adicional. Além disso, o benefício da combinação da telbivudina com o interferão alfa (peguilado ou standard) não está atualmente estabelecido.
Portanto, a associação de Pegasys com telbivudina é contraindicada (ver secção 4.3).

Doentes coinfetados por VHC e VIH
Não foi observada evidência de interação medicamentosa em 47 doentes coinfetados por VHC e VIH, que completaram um subestudo farmacocinético de 12 semanas, para avaliar o efeito da ribavirina na fosforilação intracelular de alguns nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (lamivudina, zidovudina ou estavudina). No entanto, devido à elevada variabilidade, os intervalos de confiança são muito alargados. A exposição plasmática à ribavirina pareceu não ser afetada pela administração concomitante de análogos dos nucleósidos inibidores da transcriptase reserva (NITRs).

A coadministração de ribavirina e didanosina não é recomendada. A exposição à didanosina ou ao seu metabolito ativo (5´-trifosfato de dideoxiadenosina) é aumentada, *in vitro*, quando a didanosina é coadministrada com a ribavirina. Foram notificados casos de insuficiência hepática fatal, assim como neuropatia periférica, pancreatite, e hiperlactacidemia/acidose láctica sintomática, com a adição da ribavirina.

Foi notificada a exacerbação da anemia devida à ribavirina quando a zidovudina é parte do regime de tratamento do VIH, embora o mecanismo exato ainda não seja conhecido. Não é recomendada a utilização concomitante de ribavirina com zidovudina devido ao aumento do risco de anemia (ver secção 4.4). Deve considerar-se a substituição da zidovudina num regime de terapêutica antiretrovírica combinada se este já estiver estabelecido. Tal seria particularmente importante em doentes com história conhecida de anemia induzida por zidovudina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de peginterferão alfa-2a em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais realizados com interferão alfa-2a revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3) e desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Pegasys apenas deverá ser utilizado durante a gravidez se o possível benefício justificar o risco potencial para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se peginterferão alfa-2a/metabolitos são excretados no leite humano. A amamentação deve ser interrompida antes de iniciar o tratamento, devido ao potencial para desencadear reações adversas no lactente.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de peginterferão alfa-2 a na fertilidade em mulheres. Foi observado prolongamento do ciclo menstrual com peginterferão alfa-2a em macacas (ver secção 5.3).

Uso com a ribavirina
Demonstrou-se a existência de efeitos teratogénicos e/ou embrioletais significativos em todas as espécies animais expostas à ribavirina. A terapêutica com ribavirina está contraindicada na mulher grávida. Deve ter-se extrema precaução em evitar a gravidez nas doentes do sexo feminino ou nas parceiras de doentes do sexo masculino tratados com Pegasys em associação com ribavirina. As doentes do sexo feminino em idade fértil têm de usar um método contracetivo eficaz durante o tratamento e nos 4 meses seguintes à sua conclusão. Os doentes do sexo masculino ou as suas parceiras têm de usar um método contracetivo eficaz durante o tratamento e nos 7 meses seguintes à sua conclusão. Consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) da ribavirina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Pegasys sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. Os doentes que desenvolvam tonturas, confusão, sonolência ou fadiga devem ser advertidos para evitar conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Policitemia vera e trombocitemia essencial

Os resultados de estudos clínicos e análises retrospetivas em doentes com policitemia vera e trombocitemia essencial não relevaram quaisquer efeitos indesejáveis adicionais, diferentes dos observados em doentes com HCC ou HBC e dos listados na Tabela 9.

Os efeitos indesejáveis mais frequentes são sintomas gripais, reações no local de injeção, neuropatias sensoriais periféricas, distúrbios visuais, depressão de Grau 1/2, leucopenia, aumentos da transaminase AST hepática, hipertensão, fadiga, linfopenia, anemia e linfocitopenia, diarreia, náuseas, cefaleias, dor musculosquelética, toxicidade cutânea, astenia e sintomas gastrointestinais.

Hepatite B crónica em doentes adultos

Em ensaios clínicos de 48 semanas de tratamento e 24 semanas de seguimento, o perfil de segurança de Pegasys na HBC foi semelhante ao observado na HCC. À exceção da pirexia, a frequência da maioria das reações adversas notificadas nos doentes com HBC, tratados com Pegasys em monoterapia, foi consideravelmente inferior à frequência nos doentes com HCC, tratados com Pegasys em monoterapia (ver Tabela 9). Durante os estudos, em 88% dos doentes tratados com Pegasys ocorreram acontecimentos adversos, em comparação com 53% dos doentes no grupo de comparação tratado com lamivudina, tendo ocorrido acontecimentos adversos graves em 6% dos doentes tratados com Pegasys e em 4% dos doentes tratados com lamivudina. 5% dos doentes interromperam o tratamento com Pegasys devido a acontecimentos adversos ou alterações laboratoriais, enquanto que menos de 1% dos doentes interromperam o tratamento com lamivudina, por estas razões. A percentagem dos doentes com cirrose que interromperam o tratamento foi semelhante à percentagem da população global em cada grupo de tratamento.

Hepatite C crónica em doentes adultos

A frequência e gravidade das reações adversas mais frequentemente notificadas com Pegasys são semelhantes às notificadas com o interferão alfa-2a (ver Tabela 9). As reações adversas notificadas mais frequentemente com 180 micrograma de Pegasys foram de natureza ligeira a moderada, na maioria dos casos, e foram controladas sem necessidade de alterar a posologia ou interromper a terapêutica.

Hepatite C crónica em doentes que previamente não responderam à terapêutica

Globalmente, o perfil de segurança de Pegasys em associação com a ribavirina em doentes que previamente não responderam à terapêutica foi semelhante ao dos doentes sem experiência terapêutica prévia. Num ensaio clínico em doentes que não responderam a um tratamento prévio com interferão peguilado alfa-2b/ribavirina, que expôs doentes a 48 ou 72 semanas de tratamento, a frequência de abandonos da terapêutica com Pegasys e terapêutica com ribavirina por acontecimentos adversos ou alterações laboratoriais nos braços com 48 semanas foi de 6% e 7%, respetivamente, e 12% e 13%, respetivamente, nos braços com 72 semanas. Também nos doentes com cirrose ou transição para cirrose, as frequências de abandono de tratamento com Pegasys e tratamento com ribavirina foram maiores nos braços com 72 semanas de tratamento (13% e 15%), do que nos braços com 48 semanas (6% e 6%). Os doentes que abandonaram a terapêutica prévia com interferão peguilado alfa-2b/ribavirina devido a toxicidade hematológica foram excluídos do recrutamento neste ensaio.

Noutro ensaio clínico, doentes que não responderam à terapêutica, com fibrose avançada ou cirrose (pontuação Ishak de 3 a 6) e contagem basal de plaquetas baixa, atingindo as 50 000 células/mm^3, foram tratados durante 48 semanas. As alterações laboratoriais hematológicas observadas durante as primeiras 20 semanas do ensaio incluíram anemia (26% dos doentes apresentaram níveis de hemoglobina < 10 g/dl), neutropenia (30% revelaram CAN < 750 células/mm^3), e trombocitopenia (13% revelaram uma contagem de plaquetas < 50 000 células/mm^3) (ver secção 4.4).

Hepatite C crónica e coinfeção por VIH

Nos doentes coinfetados por VHC e VIH, o perfil de reações clínicas adversas notificado com Pegasys em monoterapia ou em associação com a ribavirina, foi semelhante ao observado nos doentes monoinfetados por VHC. Em ≥ 1% a ≤ 2% dos doentes coinfetados por VHC-VIH, que receberam terapêutica de associação com Pegasys e ribavirina, foram notificados outros efeitos indesejáveis: hiperlactacidemia/acidose láctica, gripe, pneumonia, labilidade emocional, apatia, acufenos, dor faringolaríngea, queilite, lipodistrofia adquirida e cromatúria. O tratamento com Pegasys foi associado à diminuição da contagem absoluta de células TCD4+, nas primeiras 4 semanas, sem redução da percentagem de células TCD4+. A diminuição da contagem de células TCD4+ foi reversível, após redução da dose ou interrupção da terapêutica. A utilização de Pegasys não teve impacto negativo observável, no controlo da viremia do VIH, durante a terapêutica e no período de seguimento. Em doentes coinfetados com contagem de células TCD4+ < 200/µl, os dados de segurança disponíveis são limitados.

Tabela de reações adversas

A tabela 9 resume os efeitos indesejáveis notificados com Pegasys, em monoterapia, em doentes adultos com HBC ou HCC e com Pegasys, em associação com a ribavirina, em doentes com HCC. Os efeitos indesejáveis notificados em ensaios clínicos são agrupados por frequência, como se segue: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100), raros (≥ 1/10 000, < 1/1000), muito raros (< 1/10 000). Para notificações espontâneas de efeitos indesejáveis provenientes da experiência após comercialização, a frequência é desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada grupo de frequência.

Tabela 9: Efeitos indesejáveis notificados com Pegasys em monoterapia ou em associação com a ribavirina nos ensaios clínicos e pós-comercialização

Classes de sistemas de órgãos	**Muito frequentes**	**Frequentes**	**Pouco frequentes**	**Raros**	**Muito raros**	**Frequência desconhecida**
Infeções e infestações		Bronquite, Infeção do trato respiratório superior, candidíase oral, herpes simples, infeções fúngicas, virais e bacterianas	Pneumonia, infeção cutânea	Endocardite, otite externa		Sépsis
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)			Neoplasia hepática			
Doenças do sangue e do sistema linfático		Trombocitopenia, anemia, linfadenopatia		Pancitopenia	Anemia aplásica	Aplasia eritrocítica pura

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Frequência desconhecida
Doenças do sistema imunitário			Sarcoidose, tiroidite	Anafilaxia, lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatoide	Púrpura trombocito pénica idiopática ou trombótica	Rejeição de enxerto do fígado e do rim, doença de Vogt-Koyanagi-Harada
Doenças endócrinas		Hipotiroidismo, hipertiroidismo	Diabetes	Cetoacidose diabética		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia		Desidratação			
Perturbações do foro psiquiátrico	Depressão*, ansiedade, insónia*	Agressividade, alterações do humor, distúrbios emocionais, nervosismo, diminuição da libido	Pensamentos suicidas, alucinações	Suicídio, perturbação psicótica		Mania, perturbações bipolares, ideação homicida
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias, tonturas*, diminuição da concentração	Síncope, enxaqueca, diminuição da memória, fraqueza, hipoestesia, hiperestesia, parestesia, tremores, alterações do paladar, pesadelos, sonolência	Neuropatia periférica	Coma, convulsões, paralisia facial		Isquemia cerebral
Afeções oculares		Visão turva, dor ocular, inflamação ocular, xeroftalmia	Hemorragia na retina	Neuropatia ótica, edema papilar, alterações vasculares da retina, retinopatia, ulceração da córnea	Perda de visão	Descolamento seroso da retina, nevrite ótica
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigens, otalgia	Perda da audição			
Cardiopatias		Taquicardia, edema periférico, palpitações		Enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia, angina, arritmia, fibrilhação auricular, pericardite, taquicardia supraventricular		

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Frequência desconhecida
Vasculopatias		Rubor	Hipertensão	Hemorragia cerebral, vasculite		Isquemia periférica
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia, Tosse	Dispneia de esforço, epistaxe, nasofaringite, congestão sinusal, congestão nasal, rinite, garganta inflamada	Sibilos	Pneumonite intersticial incluindo desenlace fatal, embolia pulmonar		Hipertensão arterial pulmonar§
Doenças gastrointestinais	Diarreia*, náuseas*, dor abdominal*	Vómitos, dispepsia, disfagia, ulceração oral, hemorragia gengival, glossite, estomatite, flatulência, boca seca	Hemorragia gastrointestinal	Úlcera gástrica, pancreatite		Colite isquémica, pigmentação da língua
Afeções hepatobiliares			Disfunção hepática	Insuficiência hepática, colangite, esteatose hepática		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia, dermatite, prurido, pele seca	Psoríase, urticária, eczema, erupção cutânea, aumento da sudação, afeções cutâneas, reação de fotossensibilidade, suores noturnos			Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, angioedema, eritema multiforme	
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia, artralgia	Lombalgia, artrite, fraqueza muscular, dor óssea, dor cervical, dor musculosquelética, cãibras musculares		Miosite		Rabdomiólise
Doenças renais e urinárias				Insuficiência renal		
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Impotência				

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Frequência desconhecida
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Febre, arrepios*, dor*, astenia, fadiga, reação no local de administração *, irritabilidade*	Dor torácica, síndrome do tipo gripal, mal-estar, letargia, afrontamentos, sede				
Exames complementares de diagnóstico		Diminuição do peso				
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações				Sobredosagem		

*Estas reações adversas foram frequentes (**≥ 1/100, < 1/10**) em doentes com HBC tratados com Pegasys em monoterapia.
§ Efeito de classe para medicamentos com interferão, consultar em Hipertensão arterial pulmonar.

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipertensão arterial pulmonar
Foram notificados casos de hipertensão arterial pulmonar (HAP) com medicamentos contendo interferão alfa, sobretudo em doentes com fatores de risco para HAP (como hipertensão portal, infeção por VIH e cirrose). Os acontecimentos foram notificados em diferentes pontos temporais, habitualmente vários meses após o início do tratamento com o interferão alfa.

Valores laboratoriais
O tratamento com Pegasys foi associado a valores laboratoriais anómalos: aumento da ALT, aumento da bilirrubina, alterações dos valores dos eletrólitos (hipocaliemia, hipocalcemia, hipofosfatemia), hiperglicemia, hipoglicemia e triglicéridos elevados (ver secção 4.4). Com a terapêutica de Pegasys, quer em monoterapia quer em associação com a ribavirina, até 2% dos doentes apresentaram valores de ALT aumentados o que conduziu à alteração da dose ou à interrupção do tratamento.

O tratamento com Pegasys foi associado a diminuições dos valores hematológicos (leucopenia, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia e hemoglobina) que, normalmente, melhoraram com a alteração da posologia voltando aos valores iniciais antes do tratamento em 4-8 semanas após a suspensão da terapêutica (ver secções 4.2 e 4.4).

Observou-se neutropenia moderada (CAN: 0,749 - 0,5 x 10^9/l) e grave (CAN: < 0,5 x 10^9/l) em 24% (216/887) e 5% (41/887), respetivamente, dos doentes tratados com 180 microgramas de Pegasys e 1000/1200 miligramas de ribavirina durante 48 semanas.

Anticorpos anti-interferão
1-5% dos doentes tratados com Pegasys desenvolveram anticorpos neutralizantes anti-interferão. Como com outros interferões, na HBC foi observada uma incidência superior de anticorpos neutralizantes. No entanto, em nenhuma das patologias, este facto foi relacionado com a ausência de resposta terapêutica.

Função tiroideia
O tratamento com Pegasys foi associado a alterações clinicamente significativas nos valores dos parâmetros laboratoriais da função tiroideia que exigiram intervenção clínica (ver secção 4.4). A frequência das alterações observadas (4,9%) em doentes em tratamento com Pegasys/ribavirina (NV15801) é semelhante à observada com outros interferões.

Valores laboratoriais em doentes coinfetados por VHC e VIH
Embora a toxicidade hematológica como neutropenia, trombocitopenia e anemia tenha ocorrido mais frequentemente nos doentes VHC-VIH, a maioria dos casos puderam ser controlados por modificação da dose ou com a utilização de fatores de crescimento; não foi frequente requerem a interrupção prematura do tratamento. A diminuição de CAN para níveis inferiores a 500 células/mm^3 foi observada em 13% e 11% dos doentes a receberem Pegasys em monoterapia e em associação, respetivamente. A diminuição de plaquetas para valores inferiores a 50 000 células/mm^3 foi observada em 10% e 8% dos doentes tratados com Pegasys em monoterapia e em associação, respetivamente. Anemia (hemoglobina < 10 g/dl) foi notificada em 7% e 14% dos doentes tratados com Pegasys em monoterapia ou com a terapêutica combinada, respetivamente.

<u>População pediátrica</u>

Hepatite B crónica

Num ensaio clínico (YV25718) com 111 doentes pediátricos (dos 3 aos 17 anos de idade) tratados com Pegasys durante 48 semanas, o perfil de segurança foi consistente com o observado em adultos com HBC e em doentes pediátricos com HCC.

No estudo YV25718, as alterações médias em relação aos valores basais na altura e no peso, para Z-*scores* de idade, à semana 48 do tratamento, foram -0,07 e -0,21 (n=108 e n=106 respetivamente) nos doentes tratados com Pegasys, comparativamente a -0,01 e -0,08 (n=47 para cada) nos doentes não tratados. Na semana 48 do tratamento com Pegasys, foi observado um decréscimo no percentil da altura ou do peso de mais de 15 percentis na curva de crescimento normativa em 6% dos doentes para a altura e em 13% dos doentes para o peso, enquanto que no grupo não tratado foi observado em 2% dos doentes para a altura e em 9% para o peso. Observou-se restabelecimento do crescimento após o tratamento na maioria dos doentes em estudos de seguimento a curto prazo (81% até 2 anos) e a longo prazo (82% até 5 anos).

Hepatite C crónica

Num ensaio clínico com 114 doentes pediátricos (dos 5 aos 17 anos de idade) tratados com Pegasys em monoterapia ou em associação com ribavirina (ver secção 5.1) foi necessário modificar a dose em aproximadamente um terço dos doentes por ocorrência de reações adversas, sendo a neutropenia e a anemia as mais frequentes. O perfil de segurança observado nos doentes pediátricos foi geralmente semelhante ao observado nos adultos. No estudo pediátrico, as reações adversas mais prevalentes nos doentes que receberam terapêutica combinada com Pegasys e ribavirina até 48 semanas foram a síndrome gripal (91%), cefaleias (64%), doenças gastrointestinais (56%) e reação no local de injeção (45%). A lista completa de reações adversas notificadas neste grupo de tratamento (n=55) é apresentada na Tabela 10. Sete doentes que receberam terapêutica combinada com Pegasys e ribavirina durante 48 semanas suspenderam o tratamento por razões de segurança (depressão, avaliação psiquiátrica anormal, cegueira transitória, exsudados retinianos, hiperglicemia, diabetes mellitus tipo 1 e anemia). A maioria das reações adversas notificadas no estudo foi de gravidade ligeira ou moderada. Foram notificadas reações adversas graves em 2 doentes no grupo que recebeu terapêutica combinada com Pegasys e ribavirina (hiperglicemia e colecistectomia).

Foi observado inibição do crescimento em doentes pediátricos (ver secção 4.4). Doentes pediátricos tratados com terapêutica de associação de Pegasys com ribavirina apresentaram um atraso na progressão ponderal e da altura após 48 semanas de tratamento, em comparação com os valores basais. Os percentis de peso e altura para a idade dos doentes diminuíram durante o tratamento em relação à população normativa. Ao fim de 2 anos de seguimento após o tratamento, a maioria dos doentes regressou aos percentis basais da curva de crescimento normativa para o peso e altura (o percentil médio do peso foi 64% antes do tratamento e 60% 2 anos após o tratamento; o percentil médio da altura foi 54% antes do tratamento e 56% 2 anos após o tratamento). No final do tratamento, 43% dos doentes tinha tido uma redução no percentil do peso de 15 percentis ou mais e 25% (13 de 53) uma redução no percentil da altura de 15 percentis ou mais, nas curvas de crescimento normativas. Dois

anos após o tratamento, 16% (6 de 38) dos doentes permanecia 15 percentis ou mais abaixo da sua curva de peso antes do tratamento e 11% (4 de 38) permanecia 15 percentis ou mais abaixo da sua curva de altura antes do tratamento.

55% dos doentes que terminaram o estudo de origem (21 de 38) foram incluídos no seguimento de longo prazo até 6 anos após o tratamento. O estudo demonstrou que o restabelecimento do crescimento após o tratamento, verificado 2 anos após o tratamento, se manteve até 6 anos após o tratamento. Os poucos doentes que 2 anos após o tratamento tinham apresentado uma diminuição de mais de 15 percentis em relação à sua curva de altura na linha de base, voltaram aos percentis de altura comparáveis à linha de base 6 anos após o tratamento, ou um fator causal não relacionado com o tratamento foi identificado. Os dados disponíveis não são suficientes para concluir que a inibição do crescimento associada à exposição a Pegasys seja sempre reversível.

Tabela 10: Reações adversas notificadas em doentes pediátricos infetados por VHC e alocados à associação Pegasys e ribavirina no estudo NV17424

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes
Infeções e infestações		Mononucleose infeciosa, faringite estreptocócica, gripe, gastroenterite viral, candidose, gastroenterite, abcesso dentário, hordéolo, infeção do trato urinário, nasofaringite
Doenças do sangue e do sistema linfático		Anemia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Apetite diminuído	Hiperglicemia, diabetes mellitus tipo I
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	Depressão, ansiedade, alucinação, comportamento anormal, agressão, fúria, défice de atenção/perturbação de hiperatividade
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Tonturas, atenção alterada, enxaqueca
Afeções oculares		Cegueira transitória, irritação ocular, dor ocular, prurido ocular
Afeções do ouvido e do labirinto		Dor de ouvidos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia, epistaxe
Doenças gastrointestinais	Afeção gastrointestinal	Dor abdominal alta, estomatite, náusea, estomatite aftosa, afeção bucal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção, prurido, alopecia	Edema da face, erupção
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor musculosquelética	Dorsalgia, dores nas extremidades
Doenças renais e urinárias		Disúria, incontinência, anomalia do trato urinário
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Corrimento vaginal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Sintomas tipo gripe, reação no local de injeção, irritabilidade, fadiga	Pirexia, hematoma no local de punção venosa, dor
Exames complementares de diagnóstico		Avaliação psiquiátrica anormal
Procedimentos médicos e cirúrgicos		Extração dentária, colecistectomia
Circunstâncias sociais		Problema educacional

Valores laboratoriais
Em caso de diminuição da hemoglobina, dos neutrófilos, das plaquetas ou de aumento da ALT, pode ser necessário reduzir a dose ou suspender definitivamente o tratamento (ver secção 4.2). A maior parte dos valores laboratoriais anómalos observados durante o ensaio clínico regressou aos valores basais pouco depois da suspensão do tratamento.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Foram notificados casos de sobredosagem que envolveram a administração de duas injeções em dias consecutivos (em vez do intervalo semanal) até injeções diárias durante 1 semana (ou seja, 1260 microgramas/semana). Nenhum destes doentes apresentou acontecimentos fora do vulgar, graves ou limitantes do tratamento. Nos ensaios clínicos do carcinoma das células renais e da leucemia mieloide crónica foram administradas doses semanais até 540 e 630 microgramas, respetivamente. Os efeitos tóxicos limitantes da dose foram fadiga, aumento das enzimas hepáticas, neutropenia e trombocitopenia, consistentes com a terapêutica com interferão.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunoestimulantes, interferões, código ATC: L03AB11

Mecanismo de ação

A conjugação do reagente PEG (bis-monometoxipolietilenoglicol) com o interferão alfa-2a forma um interferão alfa-2a peguilado (Pegasys). Pegasys possui as propriedades antivírica e antiproliferativa *in vitro* características do interferão alfa-2a.

O interferão alfa-2a é um conjugado com bis-[monometoxi polietilenoglicol] com o grau de substituição de uma mole de polímero/mole de proteína. A massa molecular média é de aproximadamente 60 000, da qual a fração proteica constitui aproximadamente 20 000.

Efeitos farmacodinâmicos

Os níveis de ARN do VHC diminuem de forma bifásica nos doentes com hepatite C que respondem ao tratamento com 180 micrograma de Pegasys. A primeira fase de diminuição ocorre 24 a 36 horas após a administração da primeira dose de Pegasys e é seguida por uma segunda fase de diminuição que prossegue nas 4 a 16 semanas seguintes em doentes que obtiveram resposta mantida. A ribavirina não teve efeito significativo na cinética viral inicial, nas primeiras 4 a 6 semanas, em doentes tratados com a associação de peginterferão alfa-2a e ribavirina ou com interferão alfa.

Eficácia e segurança clínicas

Policitemia vera e trombocitemia essencial

Os resultados da eficácia baseiam-se principalmente em dados bibliográficos de dois estudos prospetivos, iniciados pelo investigador, em regime aberto, MPD-RC 112 e MPD-RC 111.

Estudo MPD-RC 112
O ensaio de Fase 3 multicêntrico, aleatorizado, aberto, iniciado pelo investigador realizado pelo *Myeloproliferative Disorders Research Consortium* (MPD-RC) comparou a hidroxiureia (HU) e o PEG-IFN-α-2a em doentes de alto risco, sem experiência anterior de tratamento (TN; *treatment-naïve*), com trombocitemia essencial (TE; n=81) ou policitemia vera (PV; n=87) (NCT01259856/MPD-RC 112). O parâmetro de avaliação primário foi a taxa de resposta completa (RC) de acordo com os critérios da *European LeukaemiaNet* (ELN) aos 12 meses de tratamento. A RC foi definida como uma contagem de plaquetas < 400 x 10^9/l, HCT < 45% sem flebotomia apenas para doentes com PV, contagem de leucócitos < 10 x 10^9/l, resolução da esplenomegalia e resolução de sintomas relacionados com a doença (distúrbios microvasculares, cefaleias e prurido). O PEG-IFN-α-2a foi autoadministrado por via sc com 45 microgramas/semana e titulado em incrementos de 45 microgramas por mês até um máximo de 180 microgramas/semana. A HU foi iniciada com 500 mg duas vezes por dia.
Um total de 168 doentes foi incluído e aleatorizado para os braços de tratamento (86 com HU, 82 com PEG-IFN-α-2a). No início do estudo, a média da idade era de 63 e 60 anos e a média da duração da TE/PV era de 3,1 e 2,6 meses nos braços de HU e PEG-IFN-α-2a, respetivamente. A duração mediana do tratamento foi de 81,0 semanas e 94,6 semanas nos braços de HU e PEG-IFN-α-2a, respetivamente. Setenta e quatro por cento dos doentes que receberam HU e 87% dos doentes que receberam PEG-IFN-α-2a foram tratados durante 12 meses ou mais. A Tabela 11 apresenta a resposta por braço de tratamento.

Tabela 11: Resposta por braço de tratamento após 12 meses no estudo MPD-RC 112

	HU (n=86), %	PEG (n=82), %
Resposta completa (RC)	32 (37%)	29 (35%)
TE	19 (45%)	17 (44)%
PV	13 (30%)	12 (28%)

Estudo MPD-RC 111
Este ensaio de Fase 2 multicêntrico, de braço único, aberto, igualmente realizado pelo MPD-RC, avaliou a resposta hematológica ao PEG-IFN-α-2a em 50 doentes com PV e em 65 doentes com TE que eram resistentes ou intolerantes à HU (NCT01259817/MPD-RC 111). O parâmetro de avaliação primário foi a taxa de RC ou RP aos 12 meses de tratamento de acordo com os critérios da ELN. O PEG-IFN-α-2a foi autoadministrado por via sc com 45 microgramas/semana e titulado em incrementos de 45 microgramas por mês até um máximo de 180 microgramas/semana. A duração mediana do tratamento foi de 78,5 e 82 meses nos doentes com TE e PV, respetivamente.

Nos doentes com TE, foram observadas RC e RP aos 12 meses em 28 (43,1%) e 17 (26,2%) dos doentes, para uma taxa de resposta global (TRG) de 69,2% (IC de 95%, 56,6%-80,0%). Nos doentes com PV, 11 (22%) alcançaram uma RC e 19 (38%) alcançaram uma RP, para uma TRG de 60% (IC de 95%, 45,2%-73,6%).

População pediátrica
A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Pegasys em todos os subgrupos da população pediátrica para o tratamento da policitemia vera e da trombocitemia essencial (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Hepatite B crónica

Previsibilidade da resposta

Uma meta-análise ao nível do doente em 9 estudos clínicos com Pegasys (n=1423) em doentes com HBC AgHBe positivos e AgHBe negativos, demonstrou que os níveis de AgHBs e de ADN do VHB na semana 12 do tratamento são preditivos do resultado final do tratamento na semana 24 após o tratamento, em certos genótipos. As características de funcionamento destes biomarcadores são apresentadas na Tabela 12. Não pode ser identificado um único biomarcador com *cut-off* para otimizar

todas as características de funcionamento (valor preditivo negativo [VPN], sensibilidade, especificidade) e características práticas (simplicidade, conveniência). As considerações para a descontinuação precoce do tratamento devem ser avaliadas no contexto de uma situação clínica particular.

Para os doentes AgHBe positivos com infeção por VHB genótipo B e C, AgHBs > 20 000 UI/ml ou ADN do VHB > 8 $\log_{10}$ UI/ml na semana 12 após início do tratamento, está associado a grande probabilidade de falha em se atingir seroconversão do AgHBe e ADN do VHB < 2000 UI/ml na semana 24 após o tratamento (VPN > 90%). Para o VHB genótipo A e D, o tamanho dos subgrupos foi insuficiente para poder ser analisado.

Para os doentes AgHBe negativos com infeção por VHB genótipo D, AgHBs > 20 000 UI/ml ou ADN do VHB > 6,5 $\log_{10}$ UI/ml na semana 12 início do tratamento, está associado a grande probabilidade de falha em se atingir ADN do VHB < 2000 UI/ml e normalização da ALT na semana 24 após o tratamento. O tamanho do subgrupo com VHB genótipo A foi insuficiente para poder ser analisado. Não pode ser identificado um biomarcador com um desempenho aceitável para os doentes AgHBe negativos com infeção por VHB genótipo B ou C.

Podem ser considerados outros biomarcadores em tratamento publicados que sejam preditivos do resultado final do tratamento com Pegasys.

Tabela 12: Desempenho de biomarcadores específicos na semana 12 do tratamento em doentes com HBC AgHBe positivos e AgHBe negativos, de acordo com o genótipo.

Genótipo	Cut-off (UI/ml)	VPN	Sensibilidade	Especificidade
AgHBe positivo[(a)]				
B	AgHBs > 20 000	0,93	0,96	0,23
	ADN do VHB > 8 $\log_{10}$	0,90	0,94	0,26
C	AgHBs > 20 000	0,96	0,97	0,22
	ADN do VHB > 8 $\log_{10}$	0,98	0,98	0,19
AgHBe negativo [(a)]				
D	AgHBs > 20 000	0,91	0,94	0,16
	ADN do VHB > 6,5 $\log_{10}$	1,00	1,00	0,11

VPN= valor preditivo negativo; Sensibilidade = % de todos os respondedores que não cumprem com a regra de paragem; Especificidade = % de todos os não respondedores que cumprem com a regra de paragem.
(a) A resposta ao tratamento para doentes AgHBe positivos foi definida como seroconversão AgHBe (definida como perda de AgHBe e presença de anti-HBe) + ADN do VHB < 2000 UI/ml aos 6 meses após o tratamento, e a resposta ao tratamento para doentes AgHBe negativos foi definida como ADN do VHB < 2000 UI/ml + normalização da ALT aos 6 meses após o tratamento.

Em todos os ensaios clínicos foram recrutados doentes com HBC, que apresentavam replicação viral ativa, medida pelo ADN do VHB, valores de ALT elevados e biópsia hepática consistente com hepatite crónica. O ensaio WV16240 recrutou doentes AgHBe positivos, enquanto o ensaio WV16241 recrutou doentes AgHBe negativos e anti-HBe positivos. Em ambos os estudos a duração do tratamento foi de 48 semanas, com um período de seguimento, sem tratamento, de 24 semanas. Ambos os estudos compararam Pegasys mais placebo, com Pegasys mais lamivudina, com lamivudina isolada. Nestes ensaios clínicos não foram incluídos doentes coinfetados por VHB-VIH.

As taxas de resposta no final do período de seguimento, dos dois ensaios, são apresentadas na Tabela 13. No ensaio clínico WV16240, os objetivos primários de eficácia foram a seroconversão do AgHBe e o ADN-VHB inferior 10^5 cópias/ml. No ensaio clínico WV16241, os objetivos primários de eficácia foram a normalização da ALT e o ADN-VHB inferior a 2 x 10^4 cópias/ml. O ADN do VHB foi avaliado pelo teste COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR (limite de deteção de 200 cópias/ml).

Um total de 283/1351 (21%) dos doentes apresentavam fibrose avançada ou cirrose, e 85/1351 (6%) dos doentes tinham cirrose. Não se verificou diferença na taxa de resposta destes doentes em relação aos que não apresentavam fibrose avançada ou cirrose.

Tabela 13: Resposta serológica, virológica e bioquímica na hepatite B crónica

	AgHBe positivo Ensaio WV16240			**AgHBe negativo / anti-HBe positivo Ensaio WV16241**		
Parâmetros da resposta	**Pegasys** 180 µg & **Placebo** (N=271)	**Pegasys** 180 µg & **Lamivudina** 100 mg (N=271)	**Lamivudina** 100 mg (N=272)	**Pegasys** 180 µg & **Placebo** (N=177)	**Pegasys** 180 µg & **Lamivudina** 100 mg (N=179)	**Lamivudina** 100 mg (N=181)
Seroconversão AgHBe	32% #	27%	19%	N/A	N/A	N/A
Resposta ADN do VHB *	32% #	34%	22%	43% #	44%	29%
Normalização da ALT	41% #	39%	28%	59% #	60%	44%
Seroconversão AgHBs	3% #	3%	0%	3%	2%	0%

***** Nos doentes AgHBe-positivo: ADN do VHB < 10^5 cópias/ml
Nos doentes AgHBe-negativo /anti-HBe-positivo: ADN do VHB < 2 x 10^4 cópias/ml

valor de p (vs. lamivudina) $\leq$ 0,01 (teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado)

A resposta histológica foi semelhante nos três grupos de tratamento, em cada um dos estudos; contudo os doentes que apresentavam uma resposta mantida, 24 semanas após o final do tratamento, tinham uma probabilidade maior de apresentarem, também, uma melhoria histológica.

Todos os doentes que completaram os ensaios clínicos de fase III foram elegíveis para um ensaio de seguimento de longa duração (WV16866). Nos doentes que receberam Pegasys em monoterapia, no ensaio WV16240 e que entraram no ensaio de seguimento de longa duração, a taxa de seroconversão AgHBe mantida 12 meses após o final da terapêutica foi de 48% (73/153). Nos doentes que receberam Pegasys em monoterapia, no ensaio WV16241, a taxa de resposta do ADN-VHB e de normalização da ALT, 12 meses após o final do tratamento foi de 42% (41/97) e de 59% (58/99), respetivamente.

Hepatite C crónica

Previsibilidade da resposta
Consultar a Tabela 2 na secção 4.2.

Dose-resposta em monoterapia
Numa comparação direta com a dose de 90 microgramas, a dose de 180 microgramas foi associada a um número superior de respostas virológicas mantidas em doentes com cirrose, mas num estudo em doentes não cirróticos obtiveram-se resultados muito semelhantes com doses de 135 e 180 microgramas.

Ensaios clínicos para confirmação em doentes adultos sem experiência terapêutica prévia
Em todos os ensaios clínicos foram recrutados doentes que não tinham sido anteriormente submetidos a terapêutica com interferão, com HCC confirmada por níveis serológicos quantificáveis de ARN do VHC, níveis aumentados de ALT (com exceção do ensaio clínico NR16071) e biópsia hepática consistente com hepatite crónica. O ensaio NV15495 recrutou doentes especificamente com diagnóstico histológico de cirrose (cerca de 80%) ou transição para cirrose (cerca de 20%). O ensaio NR15961 incluiu apenas doentes coinfetados por VHC e VIH (ver Tabela 22). Estes doentes apresentavam infeção por VIH clinicamente estável e o valor médio da contagem de células T CD4 era aproximadamente 500 cel/µl.
Consulte as Tabelas 14, 15, 16 e a Tabela 22, para obter informações sobre os regimes de tratamento, a duração da terapêutica e os resultados do ensaio, nos doentes monoinfetados por VHC e nos doentes coinfetados por VHC e VIH, respetivamente. A resposta virológica foi definida como a não deteção de ARN do VHC pelo teste COBAS AMPLICOR™ HCV, versão 2.0 (limite de deteção de 100 cópias/ml equivalente a 50 Unidades Internacionais/ml) e resposta mantida como amostra negativa, aproximadamente 6 meses após o final da terapêutica.

Tabela 14: Resposta virológica em doentes com HCC

	Pegasys em monoterapia				**Pegasys em terapêutica combinada**		
	cirróticos e não cirróticos		**cirróticos**		**cirróticos e não cirróticos**		
	Estudos NV15496 + NV15497 + NV15801		**Estudo NV15495**		**Estudo NV15942**	**Estudo NV15801**	
	Pegasys 180 µg (N=701) 48 semanas	**Interferão alfa-2a** 6 MUI/3 MUI e 3 MUI (N=478) 48 semanas	**Pegasys** 180 µg (N=87) 48 semanas	**Interferão alfa-2a** 3 MUI (N=88) 48 semanas	**Pegasys** 180 µg e **Ribavirina** 1000/1200 mg (N=436) 48 semanas	**Pegasys** 180 µg e **Ribavirina** 1000/1200 mg (N=453) 48 semanas	**Interferão alfa-2b** 3 MUI e **Ribavirina** 1000/1200 mg (N=444) 48 semanas
Resposta no final do tratamento	55 – 69%	22 – 28%	44%	14%	68%	69%	52%
Resposta mantida global	28 – 39%	11 – 19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**

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

A resposta virológica dos doentes monoinfetados por VHC, tratados com a terapêutica combinada de Pegasys e ribavirina, com base no genótipo e na carga viral basal e com base no genótipo, na carga viral basal e na resposta virológica rápida à 4.ª semana, encontra-se resumida na Tabela 15 e na Tabela 16, respetivamente. Os resultados do ensaio clínico NV15942 constituem o fundamento para a recomendação do regime terapêutico com base no genótipo, na carga viral basal e na resposta virológica à 4.ª semana (ver as Tabelas 1, 15 e 16).
A diferença entre os regimes terapêuticos não foi, em geral, influenciada pela presença/ausência de cirrose; assim, a recomendação terapêutica para os genótipos 1, 2 ou 3 é independente desta característica basal.

Tabela 15: Resposta virológica mantida, com base no genótipo e na carga viral basal, em doentes com HCC, após a terapêutica combinada de Pegasys e ribavirina

	Ensaio NV15942				Ensaio NV15801	
	Pegasys 180 µg e **Ribavirina** 800 mg 24 semanas	**Pegasys** 180 µg e **Ribavirina** 1000/1200 mg 24 semanas	**Pegasys** 180 µg e **Ribavirina** 800 mg 48 semanas	**Pegasys** 180 µg e **Ribavirina** 1000/1200 mg 48 semanas	**Pegasys** 180 µg e **Ribavirina** 1000/1200 mg 48 semanas	**Interferão alfa-2b** 3 MIU e **Ribavirina** 1000/1200 mg 48 semanas
Genótipo 1	29% (29/101)	42% (49/118)*	41% (102/250)*	52% (142/271)*	45% (134/298)	36% (103/285)
Baixa carga viral	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
Elevada carga viral	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
Genótipo 2/3	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Baixa carga viral	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
Elevada carga viral	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
Genótipo 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Baixa carga viral= ≤ 800 000 UI/ml; Elevada carga viral= > 800 000 UI/ml

* 180 µg de Pegasys e 1000/1200 mg de ribavirina, 48 semanas *vs.* 180 µg de Pegasys e 800 mg de ribavirina, 48 semanas: Coeficiente de probabilidade (IC de 95%) = 1,52 (1,07 a 2,17), valor de p (teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado) = 0,020

* 180 µg de Pegasys e 1000/1200 mg de ribavirina, 48 semanas *vs.* 180 µg de Pegasys e 1000/1200 mg de ribavirina, 24 semanas: Coeficiente de probabilidade (IC de 95%) = 2,12 (1,30 a 3,46), valor de p (teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado) = 0,002.

A possibilidade de considerar a redução da duração do tratamento para 24 semanas, nos doentes infetados pelo genótipo 1 ou 4, foi avaliada com base na resposta virológica rápida mantida observada nos doentes com uma resposta virológica rápida à 4.ª semana, nos ensaios clínicos NV15942 e ML17131 (ver a Tabela 16).

Tabela 16: Resposta virológica mantida baseada na resposta viral rápida à 4.ª semana para os genótipos 1 e 4, após a terapêutica combinada de Pegasys e ribavirina, em doentes com HCC

	Ensaio clínico NV15942		Ensaio clínico ML17131
	Pegasys 180 µg e **Ribavirina** 1000/1200 mg 24 semanas	**Pegasys** 180 µg e **Ribavirina** 1000/1200 mg 48 semanas	**Pegasys** 180 µg e **Ribavirina** 1000/1200 mg 24 semanas
Genótipo 1 RVR	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Baixa carga viral	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Elevada carga viral	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
Genótipo 1 sem RVR	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Baixa carga viral	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Elevada carga viral	21% (9/43)	41% (64/158)	-
Genótipo 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Genótipo 4 sem RVR	(3/6)	(4/6)	-

Baixa carga viral= ≤ 800 000 UI/ml; Elevada carga viral = > 800 000 UI/ml

RVR = resposta virológica rápida (ARN do VHC não detetável) à 4.ª semana e ARN do VHC não detetável à 24.ª semana.

Apesar dos dados serem limitados, estes indicam que a redução da duração do tratamento para 24 semanas pode estar associada a um risco acrescido de recidiva (ver a Tabela 17).

Tabela 17: Recidiva da resposta virológica obtida no final do tratamento, na população com resposta virológica rápida

	Ensaio clínico NV15942		Ensaio clínico NV15801
	Pegasys 180 µg e **Ribavirina** 1000/1200 mg 24 semanas	**Pegasys** 180 µg e **Ribavirina** 1000/1200 mg 48 semanas	**Pegasys** 180 µg e **Ribavirina** 1000/1200 mg 48 semanas
Genótipo 1 RVR Baixa carga viral Elevada carga viral	6,7% (2/30) 3,8% (1/26) 25% (1/4)	4,3% (2/47) 0% (0/25) 9,1% (2/22)	0% (0/24) 0% (0/17) 0% (0/7)
Genótipo 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

A possibilidade de reduzir a duração do tratamento para 16 semanas nos doentes com genótipo 2 ou 3 foi avaliada no ensaio NV17317, com base na resposta virológica mantida obtida em doentes com resposta virológica rápida à 4.ª semana (ver Tabela 18).

No ensaio NV17317, em doentes infetados com genótipo viral 2 ou 3, todos os doentes foram tratados com Pegasys 180 microgramas, por via subcutânea, uma vez por semana, e uma dose diária de ribavirina de 800 mg, e foram aleatorizados para tratamento durante 16 ou 24 semanas. O tratamento com a duração total de 16 semanas resultou numa resposta virológica mantida menor (65%) que o tratamento durante as 24 semanas (76%) ($p < 0,0001$).

A resposta virológica mantida obtida com 16 semanas de tratamento e com 24 semanas de tratamento foi também avaliada numa análise retrospetiva de subgrupo de doentes que apresentavam ARN do VHC negativo à 4.ª semana e tinham uma baixa carga viral (LVL) basal (ver Tabela 18).

Tabela 18: Resposta virológica mantida global e baseada na resposta virológica rápida à 4.ª semana para o genótipo 2 ou 3 após terapêutica combinada de Pegasys e ribavirina em doentes com HCC

Ensaio NV17317				
	Pegasys 180 µg e **Ribavirina** 800 mg 16 semanas	**Pegasys** 180 µg e **Ribavirina** 800 mg 24 semanas	Diferença entre tratamentos [IC 95%]	Valor de p
Genótipo 2 ou 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5%; -0,06%]	P < 0,0001
Genótipo 2 ou 3 RVR Baixa carga viral Elevada carga viral	82% (378/461) 89% (147/166) 78% (231/295)	90% (370/410) 94% (141/150) 88% (229/260)	-8,2% [-12,8%; -3,7%] -5,4% [-12%; 0,9%] -9,7% [-15,9%;-3,6%]	P=0,0006 P=0,11 P=0,002

Baixa carga viral = ≤ 800 000 UI/ml; Elevada carga viral = > 800 000 UI/ml,
RVR = resposta virológica rápida (ARN do VHC indetetável) à 4.ª semana.

Presentemente não é claro se uma dose mais elevada de ribavirina (p. ex., 1000/1200 mg/dia com base no peso corporal) conduz a taxas de resposta virológica mantida (RVM) mais elevadas do que as produzidas por 800 mg/dia, quando se encurta o tratamento para 16 semanas.

Os dados indicaram que a redução da duração do tratamento para 16 semanas está associada a um maior risco de recidiva (ver Tabela 19).

Tabela 19: Recidiva da resposta virológica após o final do tratamento em doentes com genótipo 2 ou 3 com uma resposta virológica rápida

	Ensaio NV17317			
	Pegasys 180 µg e **Ribavirina** 800 mg 16 semanas	**Pegasys** 180 µg e **Ribavirina** 800 mg 24 semanas	Diferença entre tratamentos [IC 95%]	Valor de p
Genótipo 2 ou 3 RVR	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% [5,2%; 13,6%]	P < 0,0001
Baixa carga viral	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6%; 10,3%]	P=0,04
Elevada carga viral	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% [5,6%; 17,4%]	P=0,0002

Baixa carga viral = ≤ 800 000 UI/ml; Elevada carga viral = > 800 000 UI/ml
RVR = resposta virológica rápida (ARN do VHC indetetável) à 4.ª semana.

A maior eficácia de Pegasys comparativamente com a do interferão alfa-2a foi também demonstrada em termos da resposta histológica, incluindo em doentes com cirrose e/ou coinfetados por VHC e VIH.

Doentes adultos com hepatite C crónica que não responderam a tratamento prévio
No estudo MV17150, os doentes que não responderam a terapêutica prévia com interferão peguilado alfa-2b e ribavirina foram aleatorizados para quatro tratamentos diferentes:

- Pegasys 360 µg/semana durante 12 semanas, seguido de 180 µg/semana durante mais 60 semanas
- Pegasys 360 µg/semana durante 12 semanas, seguido de 180 µg/semana durante mais 36 semanas
- Pegasys 180 µg/semana durante 72 semanas
- Pegasys 180 µg/semana durante 48 semanas

Todos os doentes receberam ribavirina (1000 ou 1200 mg/dia) em associação com Pegasys. Todos os braços de tratamento tiveram um período de acompanhamento de 24 semanas sem tratamento.

A regressão múltipla e a análise conjunta do grupo, que avaliaram a influência da duração do tratamento e a utilização de uma dose de indução, identificaram manifestamente a duração de tratamento de 72 semanas como fator principal para atingir uma resposta virológica mantida. As diferenças na resposta virológica mantida (RVM) baseadas na duração do tratamento, demografia e melhor resposta a tratamento prévio são apresentadas na Tabela 20.

Tabela 20: Resposta virológica (RV) à semana 12 e resposta virológica mantida (RVM) em doentes com resposta virológica à semana 12 após tratamento com a associação de Pegasys e ribavirina em não respondedores ao peginterferão alfa-2b com ribavirina

Estudo MV17150			
	Pegasys 360/180 ou 180 µg & **Ribavirina** 1000/1200 mg 72 ou 48 semanas (N = 942) **Doentes com RV à Semana 12** [a] **(N = 876)**	**Pegasys** 360/180 ou 180 µg & **Ribavirina** 1000/1200 mg 72 semanas (N = 473) **RVM em doentes com RV à Semana 12** [b] **(N = 100)**	**Pegasys** 360/180 ou 180 µg & **Ribavirina** 1000/1200 mg 48 semanas (N = 469) **RVM em doentes com RV à Semana 12** [b] **(N = 57)**
Global	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Baixa carga viral	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
Elevada carga viral	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
Genótipo 1/4	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Baixa carga viral	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
Elevada carga viral	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
Genótipo 2/3	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Baixa carga viral	(2/5)	—	(1/2)
Elevada carga viral	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Estádio de Cirrose			
Com cirrose	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Sem cirrose	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
Melhor Resposta durante Tratamento Prévio			
redução ≥ 2 $\log_{10}$ no ARN-VHC	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
redução < 2 $\log_{10}$ no ARN-VHC	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
Ausência de melhor resposta prévia	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Carga viral elevada = > 800 000 UI/ml, Carga viral baixa = ≤ 800 000 UI/ml

[a] Considerou-se que os doentes que atingiram a supressão viral (ARN-VHC indetetável, < 50 UI/ml) à semana 12 tiveram uma resposta virológica à semana 12. Os doentes sem resultados de ARN-VHC à semana 12 foram excluídos da análise.

[b] Os doentes que atingiram a supressão viral à semana 12, mas não apresentavam resultados de ARN-VHC no final do período de acompanhamento foram considerados não respondedores.

No estudo HALT-C, doentes com HCC e fibrose avançada ou cirrose que não responderam a tratamento prévio com interferão alfa ou interferão alfa peguilado em monoterapia ou em terapêutica combinada com ribavirina foram tratados com Pegasys 180 microgramas/semana e ribavirina 1000/1200 mg por dia. Os doentes que atingiram níveis de RNA do VHC indetetáveis após 20 semanas de tratamento permaneceram em terapêutica combinada de Pegasys e ribavirina durante um total de 48 semanas e foram depois acompanhados durante 24 semanas após o final do tratamento. A probabilidade de resposta virológica mantida variou consoante o regime de tratamento prévio; ver Tabela 21.

Tabela 21: Resposta virológica mantida por regime de tratamento prévio na população não respondedora do HALT-C

Tratamento Prévio	**Pegasys** 180 µg & **Ribavirina** 1000/1200 mg 48 semanas
Interferão	27% (70/255)
Interferão peguilado	34% (13/38)
Interferão e ribavirina	13% (90/692)
Interferão peguilado e ribavirina	11% (7/61)

Doentes coinfetados por VHC e VIH

A resposta virológica nos doentes coinfetados por VHC e VIH tratados com Pegasys em monoterapia e com a terapêutica combinada de Pegasys e ribavirina, com base no genótipo e na carga viral pré-tratamento, está resumida na Tabela 22, abaixo.

Tabela 22: Resposta virológica mantida, com base no genótipo e na carga viral pré-tratamento, em doentes coinfetados por VHC e VIH após terapêutica combinada de Pegasys e ribavirina

Ensaio clínico NR15961			
	Interferão alfa-2a 3 MUI e **Ribavirina 800 mg** 48 semanas	**Pegasys** 180 µg e **Placebo** 48 semanas	**Pegasys** 180 µg e **Ribavirina 800 mg** 48 semanas
Todos os doentes	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
Genótipo 1 Baixa carga viral Elevada carga viral	7% (12/171) 19% (8/42) 3% (4/129)	14% (24/175) 38% (17/45) 5% (7/130)	29% (51/176) 61% (28/46) 18% (23/130)
Genótipo 2/3 Baixa carga viral Elevada carga viral	20% (18/89) 27% (8/30) 17% (10/59)	36% (32/90) 38% (9/24) 35% (23/66)	62% (59/95) 61% (17/28) 63% (42/67)

Baixa carga viral= ≤ 800 000 UI/ml; Elevada carga viral= > 800 000 UI/ml

* 180 µg de Pegasys e 800 mg de ribavirina *vs.* 3 MUI de Interferão alfa-2a e 800 mg de ribavirina: Coeficiente de probabilidade (IC de 95%) = 5,40 (3,42 a 8,54), valor de p (teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado) = < 0,0001.
* 180 µg de Pegasys e 800 mg de ribavirina *vs.* 180 µg de Pegasys: Coeficiente de probabilidade (IC de 95%) = 2,89 (1,93 a 4,32), valor de p (teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado) = < 0,0001.
* 3 MUI de Interferão alfa-2a e 800 mg de ribavirina *vs.* 180 µg de Pegasys: Coeficiente de probabilidade (IC de 95%) = 0,53 (0,33 a 0,85), valor de p (teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado) = < 0,0084.

Um estudo subsequente (NV18209) em doentes coinfetados por VHC genótipo 1 e VIH comparou o tratamento de Pegasys 180 µg/semana com ribavirina 800 mg ou 1000 mg (< 75 kg)/1200 mg (≥ 75 kg)/dia durante 48 semanas. O estudo não foi delineado com poder para considerações de eficácia. Os perfis de segurança em ambos os grupos de rivabirina foram consistentes com o perfil de segurança conhecido da terapêutica combinada de Pegasys e ribavirina e não indicaram nenhuma diferença relevante, com exceção de um aumento ligeiro na anemia no braço da ribavirina em dose alta.

Doentes infetados por VHC e com ALT normal

No ensaio clínico NR16071 os doentes infetados por VHC, com valores de ALT normais, foram aleatorizados para receber 180 microgramas/semana de Pegasys e 800 miligramas/dia de ribavirina, durante 24 ou 48 semanas, seguidas de um período de observação, sem tratamento, de 24 semanas; ou para o grupo de doentes que não recebeu tratamento, e foram monitorizados durante 72 semanas. As RVMs notificadas nos grupos de tratamento deste ensaio foram semelhantes às notificadas nos grupos correspondentes do ensaio NV15942.

População pediátrica

Hepatite B crónica

O estudo YV25718 foi conduzido em doentes pediátricos não tratados previamente, dos 3 aos 17 anos de idade (51% < 12 anos de idade), com HBC AgHBe positiva e ALT > LSN mas < 10 x LSN em duas amostras de sangue recolhidas com ≥ 14 dias de intervalo, durante os 6 meses anteriores à primeira dose do fármaco em estudo. Doentes com cirrose não foram incluídos neste estudo. Um total de 151 doentes sem fibrose avançada foram aleatorizados 2:1 para o tratamento com Pegasys (grupo A, n=101) ou para o grupo controlo não tratado (grupo B, n=50), respetivamente. Os doentes com fibrose avançada foram alocados ao tratamento com Pegasys (grupo C, n=10). Os doentes no grupo A e C (n=111) foram tratados com Pegasys uma vez por semana durante 48 semanas, de acordo com as categorias da ASC, enquanto que os doentes no grupo B foram observados durante um período de 48 semanas (período de observação principal). Os doentes no grupo B tinham a hipótese de escolher trocar para o tratamento com Pegasys após as 48 semanas do período de observação principal. Todos os doentes foram seguidos durante 24 semanas após o tratamento (grupo A e C), ou após o período de observação principal (grupo B). Após a visita de seguimento da semana 24, os doentes do grupo A, B e C entraram num período de seguimento de longo prazo (durou 5 após o final do tratamento). As taxas de resposta dos grupos A e B ao final das 24 semanas de seguimento são apresentadas na Tabela 23. A resposta de eficácia no grupo C ao tratamento com Pegasys esteve em linha com a observada no grupo A. Para os doentes pediátricos, não foi estabelecida a eficácia em genótipos do VHB além dos genótipos A-D.

Tabela 23: Resposta serológica, virológica e bioquímica nos doentes pediátricos com HBC

	Grupo A (Tratamento com Pegasys) (n=101)	**Grupo B** Doentes não tratados** (n=50)	**Coeficiente de probabilidade** (IC 95%)	**Valore de p**
Seroconversão AgHBe	25,7%	6,0%	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 [1]
ADN do VHB < 20 000 UI/ml*	33,7%	4,0%	12,2 (2,9 – 108,3)	< 0,0001 [2]
ADN do VHB < 2000 UI/ml	28,7%	2,0%	19,7 (3,0 – 822,2)	< 0,0001 [2]
Normalização da ALT	51,5%	12,0%	7,8 (2,9 – 24,1)	< 0,0001 [2]
Seroconversão AgHBs	7,9%	0,0%	-	0,0528 [2]
Perda de HBsAg	8,9%	0,0%	-	0,0300 [2]

* Semelhante ao parâmetro de avaliação ADN do VHB < 10^5 cópias/ml. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: ADN-VHB (UI/ml) = ADN-VHB (cópias/ml) / 5,26)

** Os doentes que trocaram para o tratamento com Pegasys após o período de observação principal e antes do seguimento das 24 semanas foram contados como não respondedores.

[1] Teste de Cochran-Mantel-Haenszel, estratificado por genótipo (A vs. não-A) e ALT na linha de base (< 5 × LSN e ≥ 5 × LSN)

[2] Teste exato de Fisher

A taxa de resposta de seroconversão AgHBe foi inferior em doentes com VHB genótipo D, e também em doentes com nenhum a um aumento mínimo nos valores de ALT na linha de base (ver Tabela 24).

Tabela 24: Taxas de seroconversão do AgHBe (%) por genótipo do VHB e valores de ALT na linha de base

	Grupo A (tratamento com Pegasys) (n=101)	**Grupo B** Não tratados** (n=50)	**Coeficiente de probabilidade** (IC 95%)
VHB genótipo A	3/9 (33,3%)	1/3 (33,3%)	1,0 (0,04; 78,4)
B	7/21 (33,3%)	0/6 (0,0%)	-
C	13/34 (38,2%)	1/23 (4,3%)	13,62 (1,7; 604,5)
D*	3/31 (9,7%)	1/18 (5,6%)	1,8 (0,1; 101,2)
Outro	0/6 (0,0%)	0/0	-
ALT < 1 x LSN	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
≥ 1 x LSN - < 1,5 x LSN	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	-
≥ 1,5 x LSN - < 2 x LSN	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	-
≥ 2 x LSN - < 5 x LSN	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8,6 (1,1; 383,0)
≥ 5 x LSN - < 10 x LSN	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1,2 (0,06; 20,7)
≥10 x LSN	0/2 (0,0%)	0/0	-

* Subgrupo de doentes com genótipo D teve uma proporção mais elevada com ALT na linha de base < 1,5 x LSN (13/31) comparativamente a grupos com outros genótipos (16/70).

** Doentes que trocaram para o tratamento com Pegasys após o período principal de observação e antes da semana 24 de seguimento foram contabilizados como não respondedores.

As análises exploratórias com base em dados limitados mostram que doentes pediátricos com maior diminuição do ADN-VHB à semana 12 do tratamento tinham maior probabilidade de atingir uma seroconversão do AgHBe nas 24 semanas do seguimento (Tabela 25).

Tabela 25: Taxas de seroconversão do AgHBe (%) por diminuição do ADN-VHB desde a linha de base até à semana 12 do tratamento com Pegasys, em doentes pediátricos

	Taxas de seroconversão do AgHBe	**Por redução do ADN-VHB (UI/ml) desde a linha de base até à semana 12**		
		Diminuição <1 log_{10}	Diminuição de 1 - <2 log_{10}	Diminuição ≥2 log_{10}
Todos os genótipos (n=101)				
Respondedores	26/101 (25,7%)	6/44 (13,6%)	5/24 (20,8%)	15/30 (50,0%)
Genótipo A (n=9)				
Respondedores	3/9 (33,3%)	0/6 (0,0%)	2/2 (100,0%)	1/1 (100,0%)
Genótipo B (n=21)				
Respondedores	7/21 (33,3%)	1/6 (16,7%)	1/5 (20,0%)	5/10 (50,0%)
Genótipo C (n=34)				
Respondedores	13/34 (38,2%)	3/10 (30,0%)	2/12 (16,7%)	8/12 (66,7%)
Genótipo D (n=31)				
Respondedores	3/31 (9,7%)	2/20 (10,0%)	0/5 (0,0%)	1/5 (20,0%)

Hepatite C crónica

No estudo CHIPS (Chronic Hepatitis C International Paediatric Study) patrocinado pelo investigador, 65 crianças e adolescentes (6-18 anos) com infeção VHC crónica foram tratados com 100 µg/m^2 sc de Pegasys uma vez por semana e com 15 mg/kg/dia de ribavirina durante 24 semanas (genótipos 2 e 3) ou 48 semanas (todos os outros genótipos). Os dados preliminares e limitados de segurança não demonstraram um desvio óbvio do perfil de segurança conhecido desta combinação em adultos com infeção VHC, mas de importância é o facto de que o potencial impacto no crescimento não foi registado. Os resultados de eficácia foram semelhantes aos relatados em adultos.

No estudo NV17424 (PEDS-C), doentes pediátricos dos 5 aos 17 anos de idade (55% < 12 anos de idade), sem tratamento prévio, com HCC compensada e ARN-VHC detetável, foram tratados com Pegasys 180 µg x ASC/1,73 m^2 uma vez por semana durante 48 semanas com ou sem ribavirina 15 mg/kg/dia. Todos os doentes foram observados após o tratamento durante 24 semanas. Um total de 55 doentes recebeu inicialmente terapêutica combinada de Pegasys e ribavirina, sendo que 51% eram mulheres, 82% eram caucasianos e 82% estavam infetados pelo genótipo 1 do VHC. Os resultados de eficácia do estudo para estes doentes estão resumidos na Tabela 26.

Tabela 26: Resposta virológica mantida no estudo NV17424

	Pegasys 180 µg x ASC /1,73 m² + Ribavirina 15 mg/kg (N=55)*
Todos os genótipos do VHC **	29 (53%)
Genótipo 1 do VHC	21/45 (47%)
Genótipos 2 e 3 do VHC	8/10 (80%)

*Os resultados indicam ARN do VHC não detetável, definido como ARN-VHC menor que 50 UI/ml às 24 semanas após o tratamento utilizando o teste AMPLICOR HCV v2.
**A duração planeada para o tratamento foi de 48 semanas independentemente do genótipo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração de uma única injeção subcutânea de Pegasys 180 micrograma a indivíduos saudáveis, as concentrações séricas de peginterferão alfa-2a são mensuráveis em 3 a 6 horas. Em 24 horas, é atingida cerca de 80% da concentração sérica máxima. A absorção de Pegasys é mantida com as concentrações séricas máximas alcançadas em 72 a 96 horas após a administração. A biodisponibilidade absoluta do Pegasys é de 84% sendo semelhante à observada com o interferão alfa-2a.

Distribuição

O peginterferão alfa-2a encontra-se predominantemente na corrente sanguínea e no fluído extracelular, tal como se pode verificar pelo volume de distribuição no estado de equilíbrio (Vd) de 6 a 14 litros, no ser humano, após administração intravenosa. Nos estudos de balanço de massa, distribuição tecidular e auto-radioluminografia de corpo inteiro, realizados no rato, verifica-se que o peginterferão alfa-2a para além de se encontrar em concentração elevada no sangue se distribui no fígado, rim e medula.

Biotransformação

O metabolismo de Pegasys não está totalmente caracterizado. No entanto, estudos realizados no rato indicam que o rim é um dos principais órgãos de excreção das substâncias radiomarcadas.

Eliminação

No ser humano, a depuração sistémica do peginterferão alfa-2a é cerca de 100 vezes menor que a do interferão alfa-2a padrão. Após a administração intravenosa em voluntários saudáveis, a semivida

terminal do peginterferão alfa-2a é de aproximadamente 60 a 80 horas, comparativamente com valores de 3-4 horas para o interferão padrão. Após a administração subcutânea em doentes, a semivida terminal é superior, com o valor médio de 160 horas (84 a 353 horas). A semivida terminal pode refletir não apenas a fase de eliminação do composto, mas também a absorção sustentada de Pegasys.

Linearidade/não linearidade

Em indivíduos saudáveis e em doentes com hepatite B ou C crónicas, observam-se aumentos da exposição ao Pegasys proporcionais à dose, após administração uma vez por semana.

Em doentes com HBC ou HCC, as concentrações séricas de peginterferão alfa-2a acumulam-se 2 a 3 vezes, após 6 a 8 semanas de administração uma vez por semana, comparativamente com os valores da dose única. Não se verifica acumulação adicional após 8 semanas de administração uma vez por semana. A taxa concentração máxima/concentração no vale, após 48 semanas de tratamento, é de cerca de 1,5 a 2. As concentrações séricas de peginterferão alfa-2a mantêm-se ao longo de uma semana completa (168 horas).

Doentes com compromisso renal

Um estudo clínico avaliou 50 doentes com HCC com compromisso renal moderado (clearance de creatinina entre 30 e 50 ml/min) ou grave (clearance de creatinina inferior a 30 ml/min), ou com insuficiência renal de fase terminal (IRFT) requerendo hemodiálise (HD) crónica. Doentes com compromisso renal moderado a receber Pegasys 180 µg uma vez por semana apresentaram exposições plasmáticas semelhantes ao peginterferão alfa-2a comparados com doentes com função renal normal. Doentes com compromisso renal grave a receber Pegasys 180 µg uma vez por semana mostraram uma exposição ao peginterferão alfa-2a 60% superior à dos doentes com função renal normal, por isso é recomendada uma dose reduzida de Pegasys 135 µg uma vez por semana em doentes com compromisso renal grave. Em 13 doentes com IRFT necessitando de HD crónica, a administração de Pegasys 135 µg uma vez por semana resultou numa exposição ao peginterferão alfa-2a 34% inferior à dos doentes com função renal normal. No entanto, vários estudos independentes demonstraram que a dose de 135 µg seria segura, eficaz e bem tolerada em doentes com IRFT (ver secção 4.2).

Género

Os parâmetros farmacocinéticos de Pegasys, após injeção subcutânea única, foram comparáveis entre os indivíduos saudáveis do sexo masculino e do sexo feminino.

População pediátrica

A farmacocinética de Pegasys foi caracterizada em doentes pediátricos com HBC (YV25718), bem como em doentes pediátricos com HCC (NR16141), utilizando farmacocinética populacional. Em ambos os estudos, a depuração aparente e o volume de distribuição aparente de Pegasys estavam relacionados de forma linear com o tamanho corporal, ou seja, tanto com a ASC (NR16141) ou com o peso corporal (YV25718).

Do estudo YV25718, um total de 31 doentes pediátricos dos 3 aos 17 anos de idade com HBC participaram no subestudo de farmacocinética e receberam Pegasys de acordo com um regime de doses por categoria de ASC. Com base no modelo populacional de farmacocinética, a exposição média (AUC) no intervalo posológico para cada ASC foi comparável com a observada nos adultos a receberem uma dose de 180 microgramas.

Do estudo NR16141, 14 crianças dos 2 aos 8 anos de idade com HCC receberam Pegasys em monoterapia na dose de: 180 µg x ASC da criança/1,73 m^2. O modelo farmacocinético desenvolvido a partir deste estudo mostra uma influência linear da ASC na depuração aparente do fármaco sobre a intervalo de idades estudada. Assim, quanto menor for a ASC da criança, menor será a depuração do fármaco e mais elevada a exposição resultante. Prevê-se que a exposição média (AUC) no intervalo

posológico seja 25% a 70% maior que a observada nos adultos que recebem uma dose fixa de 180 microgramas.

A farmacocinética de Pegasys não foi caracterizada em doentes pediátricos com policitemia vera e trombocitemia essencial.

Idosos

Em indivíduos com mais de 62 anos, a absorção de Pegasys, após injeção subcutânea única de 180 micrograma, foi atrasada, embora se tenha mantido, relativamente à dos indivíduos jovens saudáveis (t_{max} de 115 horas *versus* 82 horas; indivíduos com mais de 62 anos *versus* jovens, respetivamente). A AUC aumentou ligeiramente (1663 *versus* 1295 ng.h/ml) embora as concentrações máximas (9,1 *versus* 10,3 ng/ml) fossem semelhantes nos indivíduos com idade superior a 62 anos. Com base na exposição ao fármaco, na resposta farmacodinâmica e na tolerabilidade, não é necessária uma dose menor de Pegasys em doentes geriátricos (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

A farmacocinética de Pegasys foi semelhante em indivíduos saudáveis e em doentes com hepatite B ou C. Observou-se uma exposição e perfil farmacocinético comparáveis em doentes cirróticos (Grau A de Child-Pugh) e não cirróticos.

Local de administração

A administração subcutânea de Pegasys deve efetuar-se apenas no abdómen ou na coxa uma vez que a extensão da absorção baseada na AUC foi cerca de 20-30% superior após injeção no abdómen ou na coxa. Nos ensaios, a exposição ao Pegasys foi menor após administração no braço comparativamente com a administração no abdómen ou na coxa.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de toxicidade não clínicos realizados com Pegasys foram limitados devido à especificidade da resposta das espécies aos interferões. Os estudos de toxicidade aguda e crónica foram realizados em macacos cynomolgus e os dados observados em animais tratados com peginterferão foram de natureza similar aos originados pelo interferão alfa-2a.

Não foram realizados estudos de toxicidade na reprodução com Pegasys. Tal como acontece com outros interferões alfa, observou-se prolongamento do ciclo menstrual após administração do peginterferão alfa-2a na macaca. O tratamento com interferão alfa-2a resultou num aumento estatisticamente significativo do efeito abortivo no macaco rhesus. Embora não se tenham observado efeitos teratogénicos na ninhada nascida de gravidez de termo, não se pode excluir a possibilidade de ocorrerem efeitos adversos no ser humano.

Pegasys mais ribavirina
Quando utilizado em associação com a ribavirina, Pegasys não causou qualquer efeito no macaco que não tenha sido anteriormente observado com cada uma das substâncias isoladamente. A principal alteração relacionada com o tratamento foi anemia reversível, de natureza ligeira a moderada mas de maior gravidade do que a produzida por cada uma das substâncias separadamente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Álcool benzílico
Acetato de sódio
Ácido acético
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Pegasys 90 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
3 anos

Pegasys 135 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
4 anos

Pegasys 180 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C–8°C). Não congelar.
Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,5 ml de solução injetável em seringa pré-cheia (vidro do Tipo I siliconizado) com rolha no êmbolo e tampa protetora na extremidade (borracha butílica laminada com fluororesina na face em contacto com o produto), com uma agulha.

Pegasys 90 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
A seringa é graduada e apresenta marcação para as doses de 90 µg, 65 µg, 45 µg, 30 µg, 20 µg e 10 µg. Disponível em embalagens de 1 seringa pré-cheia.

Pegasys 135 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
A seringa é graduada e apresenta marcação para as doses de 135 µg, 90 µg e 45 µg. Disponível em embalagens de 1, 4 ou um conjunto de embalagens de 12 (2 embalagens de 6) seringas pré-cheias.

Pegasys 180 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
A seringa é graduada e apresenta marcação para as doses de 180 µg, 135 µg e 90 µg. Disponível em embalagens de 1, 4 ou um conjunto de embalagens de 12 (2 embalagens de 6) seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

A solução injetável destina-se apenas a utilização única. Antes da administração, a solução deve ser inspecionada visualmente quanto à presença de partículas ou coloração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Áustria

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pegasys 90 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
EU/1/02/221/017

Pegasys 135 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
EU/1/02/221/005
EU/1/02/221/006
EU/1/02/221/009

Pegasys 180 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
EU/1/02/221/007
EU/1/02/221/008
EU/1/02/221/010

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de junho de 2002
Data da última renovação: 21 de junho de 2007

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÂO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da substância ativa de origem biológica

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Alemanha

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(eis) pela libertação do lote

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Áustria

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM SECUNDÁRIA - 1 x 180 µg FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pegasys 180 microgramas solução injetável
peginterferão alfa-2a

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 180 microgramas de peginterferão alfa-2a em 1 ml de solução

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém ainda cloreto de sódio, polissorbato 80, álcool benzílico (para mais informação consultar o folheto informativo), acetato de sódio, ácido acético e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 frasco para injetáveis
180 microgramas/1 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Conservar o frasco para injetáveis na embalagem exterior, para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/221/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

pegasys 180 mcg frasco para injetáveis

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM SECUNDÁRIA - 4 X 180 µg FRASCOS PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pegasys 180 microgramas solução injetável
peginterferão alfa-2a

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 180 microgramas de peginterferão alfa-2a em 1 ml de solução

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém ainda cloreto de sódio, polissorbato 80, álcool benzílico (para mais informação consultar o folheto informativo), acetato de sódio, ácido acético e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
4 frascos para injetáveis
180 microgramas/1 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Conservar os frascos para injetáveis na embalagem exterior, para os proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/221/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

pegasys 180 mcg frasco para injetáveis

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO PARA INJETÁVEIS 180 µg

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Pegasys 180 µg injetável
peginterferão alfa-2a
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

180 µg/1 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM SECUNDÁRIA - 1 x 90 µg SERINGAS PRÉ-CHEIAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pegasys 90 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
peginterferão alfa-2a

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 90 microgramas de peginterferão alfa-2a em 0,5 ml de solução

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém ainda cloreto de sódio, polissorbato 80, álcool benzílico (para mais informação consultar o folheto informativo), acetato de sódio, ácido acético e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 seringa pré-cheia + 1 agulha para injeção
90 microgramas/ 0,5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Conservar as seringas pré-cheias na embalagem exterior, para as proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/221/017

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

pegasys 90 mcg seringa pré-cheia

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

90 µg SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Pegasys 90 µg injetável
peginterferão alfa-2a
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

90 µg /0,5 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM SECUNDÁRIA - 1 x 135 µg SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pegasys 135 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
peginterferão alfa-2a

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 135 microgramas de peginterferão alfa-2a em 0,5 ml de solução

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém ainda cloreto de sódio, polissorbato 80, álcool benzílico (para mais informação consultar o folheto informativo), acetato de sódio, ácido acético e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 seringa pré-cheia + 1 agulha para injeção
135 microgramas/ 0,5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Conservar a seringa pré-cheia na embalagem exterior, para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/221/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

pegasys 135 mcg seringa pré-cheia

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM SECUNDÁRIA - 4 X 135 µg SERINGAS PRÉ-CHEIAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pegasys 135 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
peginterferão alfa-2a

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 135 microgramas de peginterferão alfa-2a em 0,5 ml de solução
1 seringa pré-cheia contém 135 microgramas de peginterferão alfa-2a.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém ainda cloreto de sódio, polissorbato 80, álcool benzílico (para mais informação consultar o folheto informativo), acetato de sódio, ácido acético e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
4 seringas pré-cheias + 4 agulhas para injeção
135 microgramas/0,5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Conservar as seringas pré-cheias na embalagem exterior, para as proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/221/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

pegasys 135 mcg seringa pré-cheia

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM SECUNDÁRIA - 6 x 135 µg SERINGAS PRÉ-CHEIAS (SEM BLUE BOX
Conjunto de embalagens

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pegasys 135 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
peginterferão alfa-2a

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 135 microgramas de peginterferão alfa-2a em 0,5 ml de solução

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém ainda cloreto de sódio, polissorbato 80, álcool benzílico (para mais informação consultar o folheto informativo), acetato de sódio, ácido acético e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
6 seringas pré-cheias + 6 agulhas para injeção
135 microgramas/ 0,5 ml
Componente de um conjunto de embalagens, não pode ser vendido separadamente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Conservar as seringas pré-cheias na embalagem exterior, para as proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/221/009

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

pegasys 135 mcg seringa pré-cheia

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM SECUNDÁRIA - 12 x 135 µg SERINGAS PRÉ-CHEIAS (COM BLUE BOX) – conjunto de embalagens

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pegasys 135 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
peginterferão alfa-2a

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 135 microgramas de peginterferão alfa-2a em 0,5 ml de solução

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém ainda cloreto de sódio, polissorbato 80, álcool benzílico (para mais informação consultar o folheto informativo), acetato de sódio, ácido acético e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
Conjunto de embalagens: 12 (2 embalagens de 6) seringas pré-cheias + 12 agulhas para injeção
135 microgramas/ 0,5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Conservar as seringas pré-cheias na embalagem exterior, para as proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/221/009

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

pegasys 135 mcg seringa pré-cheia

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

135 µg SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Pegasys 135 µg injetável
peginterferão alfa-2a
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

135 µg/0,5 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM SECUNDÁRIA - 1 x 180 µg SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pegasys 180 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
peginterferão alfa-2a

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 180 microgramas de peginterferão alfa-2a em 0,5 ml de solução

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém ainda cloreto de sódio, polissorbato 80, álcool benzílico (para mais informação consultar o folheto informativo), acetato de sódio, ácido acético e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 seringa pré-cheia + 1 agulha para injeção
180 microgramas/0,5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Conservar a seringa pré-cheia na embalagem exterior, para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/221/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

pegasys 180 mcg seringa pré-cheia

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM SECUNDÁRIA - 4 x 180 µg SERINGAS PRÉ-CHEIAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pegasys 180 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
peginterferão alfa-2a

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 180 microgramas de peginterferão alfa-2a em 0,5 ml de solução

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém ainda cloreto de sódio, polissorbato 80, álcool benzílico (para mais informação consultar o folheto informativo), acetato de sódio, ácido acético e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
4 seringas pré-cheias + 4 agulhas para injeção
180 microgramas/ 0,5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Conservar as seringas pré-cheias na embalagem exterior, para as proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/221/008

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

pegasys 180 mcg seringa pré-cheia

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM SECUNDÁRIA - 6 x 180 µg SERINGAS PRÉ-CHEIAS (SEM BLUE BOX
Conjunto de embalagens

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pegasys 180 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
peginterferão alfa-2a

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 180 microgramas de peginterferão alfa-2a em 0,5 ml de solução

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém ainda cloreto de sódio, polissorbato 80, álcool benzílico (para mais informação consultar o folheto informativo), acetato de sódio, ácido acético e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
6 seringas pré-cheias + 6 agulhas para injeção
180 microgramas/ 0,5 ml
Componente de um conjunto de embalagens, não pode ser vendido separadamente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Conservar as seringas pré-cheias na embalagem exterior, para as proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/221/010

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

pegasys 180 mcg seringa pré-cheia

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM SECUNDÁRIA - 12 x 180 µg SERINGAS PRÉ-CHEIAS (COM BLUE BOX) – Conjunto de embalagens

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pegasys 180 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
peginterferão alfa-2a

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 180 microgramas de peginterferão alfa-2a em 0,5 ml de solução

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém ainda cloreto de sódio, polissorbato 80, álcool benzílico (para mais informação consultar o folheto informativo), acetato de sódio, ácido acético e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
Conjunto de embalagens: 12 (2 embalagens de 6) seringas pré-cheias + 12 agulhas para injeção
180 microgramas/ 0,5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Conservar as seringas pré-cheias na embalagem exterior, para as proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/221/010

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

pegasys 180 mcg seringa pré-cheia

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

180 µg SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Pegasys 180 µg injetável
peginterferão alfa-2a
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

180 µg/0,5 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Pegasys 180 microgramas solução injetável
peginterferão alfa-2a

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:
1. O que é Pegasys e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Pegasys
3. Como utilizar Pegasys
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Pegasys
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Pegasys e para que é utilizado

Pegasys contém a substância ativa peginterferão alfa-2a, que é um interferão de ação prolongada. O interferão é uma proteína que modifica a resposta do sistema imunitário do organismo, para ajudar a combater infeções e doenças graves. Pegasys é utilizado para tratar a hepatite B crónica ou a hepatite C crónica em adultos. Também é utilizado para tratar a hepatite B crónica em crianças com idade igual ou superior a 3 anos e adolescentes, e a hepatite C crónica em crianças com idade igual ou superior a 5 anos e adolescentes que não foram tratados antes. As hepatites B e C crónicas são ambas infeções virais do fígado.

Hepatite B Crónica: Pegasys é habitualmente utilizado isoladamente.
Hepatite C Crónica: Pegasys é utilizado em associação com outros medicamentos no tratamento da hepatite C crónica (HCC).

Deverá ler também o folheto informativo dos outros medicamentos que se utilizam em associação com Pegasys.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Pegasys

Não utilize Pegasys
- se tem alergia ao peginterferão alfa-2a, a algum interferão ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se já teve um ataque cardíaco ou se foi hospitalizado devido a dores fortes no peito nos últimos seis meses.
- se tem hepatite designada por hepatite autoimune.
- se tem doença hepática avançada e o seu fígado não funciona adequadamente (p. ex., se a sua pele se tornou amarelada).
- se o doente for uma criança com menos de 3 anos de idade.
- se o doente é uma criança que já tenha tido doenças psiquiátricas graves tal como depressão grave ou pensamentos em cometer suicídio.
- se está infetado por ambos os vírus da hepatite C e da imunodeficiência humana e o seu fígado não funciona adequadamente (p. ex., se a sua pele se tornou amarelada).

- se está a ser tratado com telbivudina, um medicamento para a infeção da hepatite B (ver “Outros medicamentos e Pegasys”).

Advertências e precauções
Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Pegasys
- se já teve alguma doença nervosa ou mental grave.
- se já teve uma depressão ou sintomas associados a depressão (p. ex., sensação de tristeza, desânimo, etc.).
- se é um adulto que tem ou já teve história de abuso de substâncias (p. ex., álcool ou substâncias ilícitas).
- se tem psoríase, esta pode piorar durante o tratamento com Pegasys.
- se tem problemas de fígado, para além da hepatite B ou C.
- se tem diabetes ou hipertensão, o seu médico pode pedir-lhe para fazer um exame aos olhos.
- se sabe que tem a síndrome VKH
- se tiver uma doença da tiroide que não esteja controlada com medicação.
- se já teve anemia.
- se já foi submetido a um transplante de órgão (fígado ou rim) ou tem um transplante de órgão planeado para breve.
- se também estiver infetado com VIH e estiver a ser tratado com medicamentos para a infeção pelo VIH.
- se tiver interrompido o tratamento anterior para a hepatite C devido a anemia ou baixo número de células sanguíneas.

Depois de ter iniciado o tratamento com Pegasys, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico:
- se desenvolver sintomas associados a depressão (p. ex., sensação de tristeza, desânimo, etc.) (ver secção 4).
- se notar alterações na sua visão.
- se desenvolver sintomas associados a uma constipação ou outra infeção respiratória (tais como tosse, febre ou qualquer dificuldade em respirar).
- se pensa que está a desenvolver uma infeção (como pneumonia), dado que ao ser tratado com Pegasys pode, temporariamente, apresentar maior risco de desenvolver uma infeção.
- se desenvolver quaisquer sinais de hemorragia ou nódoas negras pouco habituais, fale imediatamente com o seu médico.
- se desenvolver sinais de reação alérgica grave (como dificuldade em respirar, sibilos ou urticária) enquanto estiver a tomar este medicamento, procure imediatamente assistência médica.
- se desenvolver sintomas da síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada: uma combinação de sintomas de rigidez do pescoço, dor de cabeça, perda de cor da pele ou do cabelo, deficiência da visão (como visão turva) e/ou deficiência auditiva (como campainhas nos ouvidos).

Durante o tratamento, o seu médico pedir-lhe-á para efetuar regularmente análises ao sangue, para verificar se ocorreram alterações nos glóbulos brancos (as células que combatem as infeções), nos glóbulos vermelhos (as células que transportam o oxigénio), nas plaquetas (as células responsáveis pela coagulação do sangue), na função hepática, na glucose (níveis de açúcar no sangue) ou alterações de outros valores laboratoriais.

Em doentes a receber terapêutica combinada com Pegasys e ribavirina foram notificadas afeções dos dentes e das gengivas, que podem causar a perda de dentes. Adicionalmente, no tratamento de longa duração com a associação de Pegasys com ribavirina, a secura da boca pode danificar os dentes e a pele do interior da boca (membrana da mucosa oral). Deve escovar completamente os dentes duas vezes por dia e fazer exames dentários regulares. Nalguns doentes podem também ocorrer vómitos. Se esta reação ocorrer, assegure-se que lava completamente a boca após o vómito.

Crianças e adolescentes
A utilização de Pegasys está limitada a crianças com idade igual ou superior a 5 anos e adolescentes com hepatite C crónica, e a crianças com idade igual ou superior a 3 anos e adolescentes com hepatite B crónica. Pegasys não deve ser dado a crianças com menos de 3 anos de idade porque contém álcool benzílico e pode causar reações de toxicidade e de alergia nestas crianças.

- **Se a sua criança tem ou já teve uma perturbação psiquiátrica, fale com o seu médico; ele irá vigiar o aparecimento de sinais ou sintomas de depressão na sua criança (ver secção 4).**
- **Ao ser tratada com Pegasys, a sua criança pode ter um crescimento e um desenvolvimento mais lento (ver secção 4).**

Outros medicamentos e Pegasys
Não utilize Pegasys se estiver a tomar telbivudina (ver "Não utilize Pegasys") porque a associação destes medicamentos aumenta o risco de desenvolver neuropatia periférica (adormecimento, formigueiro e/ou sensações de ardor nos braços e/ou nas pernas). Portanto, a associação de Pegasys com telbivudina é contraindicada. Fale com o seu médico ou farmacêutico se estiver a ser tratado com telbivudina.
Informe o seu médico se estiver a tomar medicamentos para a asma, porque pode ser preciso mudar a dose do medicamento para a asma.
Doentes também infetados pelo VIH: Informe o seu médico se estiver a efetuar terapêutica anti-VIH. A acidose láctica e o agravamento da função hepática são efeitos indesejáveis associados à Terapêutica Antiretrovírica Combinada (TARVc), um tipo de tratamento anti-VIH. Se estiver a efetuar terapêutica ARVc, a adição de Pegasys e ribavirina pode aumentar o risco de ocorrência de acidose láctica ou de insuficiência hepática. O seu médico vai vigiar o aparecimento de sinais e sintomas dessas situações.
Os doentes a receber zidovudina em associação com ribavirina e interferões alfa têm um risco aumentado de desenvolver anemia. Os doentes a receber azatioprina em associação com ribavirina e peginterferão têm um risco aumentado de desenvolver doenças do sangue graves. Por favor leia também o folheto informativo da ribavirina.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.
Quando Pegasys é administrado em associação com a ribavirina, se existir algum risco de ocorrer uma gravidez, os doentes do sexo masculino e do sexo feminino têm de adotar precauções especiais na sua atividade sexual, uma vez que a ribavirina pode ser muito nociva para o bebé em gestação:

- se for **mulher**, com capacidade de engravidar, e está a tomar Pegasys em associação com a ribavirina, deve ter um resultado negativo num teste de gravidez, antes do início do tratamento e, mensalmente, durante a terapêutica e até 4 meses após o final do tratamento. A doente tem de usar um método contracetivo eficaz durante o tratamento e nos 4 meses seguintes à sua conclusão. Fale com o seu médico sobre este assunto.
- se for **homem** e está a tomar Pegasys em associação com a ribavirina, não tenha relações sexuais com uma mulher grávida, a não ser que use preservativo. Este irá reduzir a possibilidade da ribavirina passar para o corpo da mulher. Se a sua parceira não está grávida agora, mas tem capacidade de engravidar, ela deve fazer um teste de gravidez, mensalmente, durante o tratamento e nos 7 meses seguintes ao final do tratamento. O doente ou a sua parceira tem de usar um método contracetivo eficaz durante o tratamento e nos 7 meses seguintes à sua conclusão. Fale com o seu médico sobre este assunto.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento. Se estiver a tomar Pegasys não amamente o seu bebé, porque se desconhece se este medicamento está presente no leite humano. Se estiver a fazer terapêutica combinada com ribavirina, consulte o folheto informativo da ribavirina, incluído na embalagem.

Deverá ler também o folheto informativo dos outros medicamentos que se utilizam em associação com Pegasys.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Não conduza nem utilize máquinas se se sentir sonolento, cansado ou confuso enquanto estiver a tomar Pegasys.

Pegasys contém álcool benzílico, polissorbato 80 e sódio
Este medicamento contém 10 mg de álcool benzílico em cada frasco para injetáveis que é equivalente a 10 mg/ml.

O álcool benzílico pode causar reações alérgicas.

O álcool benzílico tem sido associado com o risco de efeitos indesejáveis graves incluindo problemas de respiração (chamado "síndrome de gasping") em crianças pequenas. Pegasys não deve ser administrado a bebés prematuros, recém-nascidos ou crianças com idade inferior a 3 anos.

Consulte o seu médico ou farmacêutico se está grávida ou a amamentar, ou se tiver uma doença de fígado ou rins. Isto porque podem acumular-se grandes quantidades de álcool benzílico no seu corpo e pode causar efeitos indesejáveis ("acidose metabólica").

Este medicamento contém 0,05 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis que é equivalente a 0,05 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se você ou o seu filho tem alguma alergia.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como utilizar Pegasys

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Dose de Pegasys
O seu médico determinou a dose exata de Pegasys e vai dizer-lhe com que frequência a deve tomar. Caso seja necessário, a dose pode ser alterada durante o tratamento. Não exceda a dose recomendada.

Pegasys só é utilizado isoladamente se, por algum motivo, não puder tomar ribavirina.

Pegasys, administrado isoladamente ou em associação com a ribavirina, é habitualmente administrado na dose de 180 microgramas, uma vez por semana.
A duração da terapêutica combinada varia entre 4 a 18 meses, consoante o tipo de vírus que o infetou, a sua resposta ao tratamento e caso tenha sido tratado antes. Confirme com o médico qual a duração do tratamento recomendada para o seu caso e respeite-a.
A injeção de Pegasys é normalmente administrada ao deitar.

Utilização em crianças e adolescentes
O seu médico determinou a dose exata de Pegasys para a sua criança e vai dizer-lhe com que frequência a deve tomar. A dose habitual de Pegasys é calculada com base na altura e no peso da sua criança. Se necessário, a dose pode ser alterada durante o tratamento. Recomenda-se que, em crianças e adolescentes, seja utilizado Pegasys em seringas pré-cheias, pois permitem ajustar a dose. Não exceda a dose recomendada.

A duração da terapêutica combinada em crianças com hepatite C crónica varia de 6 a 12 meses, dependendo do tipo de vírus que infetou a sua criança e da resposta dela ao tratamento. A duração da terapêutica com Pegasys na hepatite B crónica é de 48 semanas. Por favor, confirme com o seu médico

e siga a duração do tratamento recomendada. A injeção de Pegasys é normalmente administrada ao deitar.

Pegasys destina-se à administração subcutânea (sob a pele). Isto significa que Pegasys é injetado com uma agulha curta, no tecido gordo que se encontra por baixo da pele, no abdómen ou na coxa. Se injetar este medicamento a si próprio, será ensinado a administrar a injeção. No final deste folheto fornecem-se instruções pormenorizadas (ver "Como injetar Pegasys").

Utilize Pegasys exatamente como indicado pelo seu médico e durante o tempo que lhe foi prescrito. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que o efeito de Pegasys é demasiado forte ou demasiado fraco.

Terapêutica combinada com ribavirina na hepatite C crónica
Se estiver a fazer a terapêutica combinada com Pegasys e ribavirina, siga o regime posológico recomendado pelo seu médico.

Terapêutica combinada com outros medicamentos na hepatite C crónica
No caso de terapêutica combinada com Pegasys, siga o regime posológico recomendado pelo seu médico e consulte também o folheto informativo dos outros medicamentos que se utilizam em combinação com Pegasys.

Se utilizar mais Pegasys do que deveria
Contacte o seu médico ou farmacêutico o mais depressa possível.

Caso se tenha esquecido de tomar Pegasys
Se constatar que se esqueceu da injeção 1 ou 2 dias depois da data prevista para a sua administração, deve administrar a dose recomendada, assim que lhe for possível. A injeção seguinte deve ser administrada no dia previsto pelo esquema habitual de administração.
Se constatar que se esqueceu da injeção 3 a 5 dias depois da data prevista para a sua administração, deve administrar a injeção na dose recomendada, assim que lhe for possível. Tome as doses seguintes, a intervalos de 5 dias, até acertar com o dia da semana previsto no esquema habitual de administração.

> Por exemplo: Habitualmente, toma a sua injeção semanal de Pegasys à 2.ª feira. Na 6.ª feira lembra-se que se esqueceu de a tomar na 2.ª feira (4 dias mais tarde). Deve administrar a injeção, na dose habitual, logo na 6.ª feira e administrar a próxima dose na 4.ª feira da semana seguinte (5 dias após a dose administrada na 6.ª feira). A injeção seguinte será administrada na 2ª feira, 5 dias após a injeção de 4.ª feira. Já conseguiu acertar no dia da semana previsto no esquema habitual de administração e deverá continuar a administrar as injeções às 2.as feiras.

Se constatar que se esqueceu da injeção 6 dias depois da data prevista para a sua administração, deve aguardar e administrar a injeção no dia seguinte, isto é, no dia previsto pelo esquema habitual de administração.
Caso necessite de ajuda relativamente ao modo de proceder caso se tenha esquecido de tomar uma dose de Pegasys, contacte o seu médico ou farmacêutico.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.
Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns doentes ficaram deprimidos quando estavam a tomar Pegasys, isolado ou em associação com a ribavirina e nalguns casos tiveram pensamentos suicidas ou comportamento agressivo (por vezes contra outras pessoas, tais como pensamentos sobre ameaçar a vida de outras pessoas). Alguns doentes chegaram a cometer suicídio. Assegure-se que procura cuidados de emergência, se verificar que está a ficar deprimido, a ter pensamentos suicidas ou alterações no comportamento.

Poderá pensar em pedir a um membro da família, ou a um amigo próximo, para o ajudar a ficar alerta a sinais de depressão ou a alterações de comportamento.

Crescimento e desenvolvimento (crianças e adolescentes):
Algumas crianças e adolescentes tratados com Pegasys para a hepatite B crónica durante 48 semanas não cresceram ou não aumentaram de peso tanto quanto seria esperado para as suas idades. Ainda não é conhecido se irão atingir a sua altura e peso previstos após concluírem o tratamento.

Com o tratamento com Pegasys em associação com ribavirina até 1 ano, algumas crianças e adolescentes com hepatite C crónica não cresceram tanto ou não aumentaram de peso tanto quanto seria esperado. Ainda que a maioria das crianças tenha atingido a altura esperada para elas nos dois anos seguintes à conclusão do tratamento e a maioria das crianças restantes nos seis anos seguintes à conclusão do tratamento, é possível que Pegasys possa afetar a altura final atingida na idade adulta.

Fale com o seu médico imediatamente se verificar algum dos seguintes efeitos indesejáveis: dor intensa no peito; tosse persistente; batimento cardíaco irregular; dificuldade em respirar; confusão; depressão; dores fortes no estômago; sangue nas fezes (ou fezes negras, cor de alcatrão); hemorragia (perda de sangue) nasal intensa; febre ou arrepios; problemas de visão. Estes efeitos indesejáveis poderão ser graves e o doente poderá requerer assistência médica urgente.

Os efeitos indesejáveis muito frequentes com a associação de Pegasys e ribavirina (poderão afetar mais de 1 em 10 pessoas) são:

Doenças do metabolismo: Perda de apetite
Perturbações do foro psiquiátrico e do sistema nervoso: Sentir-se deprimido (sentir-se em baixo, sentir-se mal consigo próprio ou sem esperança), ansiedade, insónia, dor de cabeça, dificuldade de concentração e tonturas
Doenças respiratórias: Tosse, falta de ar
Doenças digestivas: Diarreia, náuseas, dor abdominal
Afeções da pele: Queda de cabelo e reações cutâneas (incluindo comichão, dermatite e pele seca)
Afeções dos músculos e dos ossos: Dores nas articulações e músculos
Perturbações gerais: Febre, fraqueza, fadiga, tremores, arrepios, dor, reação de irritação no local da injeção e irritabilidade (enervar-se facilmente)

Os efeitos indesejáveis frequentes com a associação de Pegasys e ribavirina (poderão afetar até 1 em 10 pessoas) são:

Infeções: Infeções fúngicas, virais e bacterianas. Infeção do trato respiratório superior, bronquite, infeção fúngica da boca e herpes (infeção viral frequente e recorrente que afeta os lábios, a boca)
Doenças do sangue: Diminuição do número de plaquetas (afetando a capacidade de coagulação), anemia (diminuição do número de glóbulos vermelhos) e gânglios linfáticos aumentados
Doenças hormonais: Glândula tiroide com atividade aumentada ou diminuída
Perturbações do foro psiquiátrico e do sistema nervoso: Alterações emocionais e do humor, agressividade, nervosismo, diminuição do desejo sexual, diminuição da memória, desmaio, fraqueza muscular, enxaqueca, entorpecimento, formigueiro, sensação de queimadura, tremor, alterações do paladar, pesadelos, sonolência
Afeções oculares: Visão turva, dor ocular, inflamação ocular e secura ocular
Afeções do ouvido: Dor no ouvido
Doenças do coração e dos vasos sanguíneos: Batimento cardíaco acelerado, palpitações, inchaço das extremidades, rubor (vermelhidão)
Doenças respiratórias: Falta de ar durante o exercício, hemorragia nasal, inflamação da garganta e do nariz, infeções do nariz e seios nasais (espaços cheios de ar que se encontram nos ossos da cabeça e face), corrimento nasal, garganta inflamada
Doenças digestivas: Vómitos, indigestão, dificuldade em engolir, feridas da boca, hemorragia gengival, inflamação da língua e boca, flatulência (excesso de ar ou gases), boca seca e perda de peso

Afeções da pele: Erupção cutânea, aumento da transpiração, psoríase, urticária, eczema, sensibilidade à luz solar, suores noturnos
Afeções dos músculos e dos ossos: Dor nas costas, inflamação das articulações, fraqueza muscular, dor nos ossos, dor no pescoço, dor muscular, cãibras
Doenças do sistema reprodutor: Impotência (incapacidade de manter uma ereção)
Perturbações gerais: Dor no peito, sintomas parecidos com os da gripe, mal-estar (não se sentir bem), letargia, afrontamentos, sede.

Os efeitos indesejáveis pouco frequentes com a associação de Pegasys e ribavirina (poderão afetar até 1 em 100 pessoas) são:

Infeções: Infeção pulmonar, infeções cutâneas
Neoplasias benignas e malignas: Tumor hepático
Doenças do sistema imunitário: Sarcoidose (áreas de inflamação em várias partes do corpo), inflamação da tiroide
Doenças hormonais: Diabetes (elevados níveis de açúcar no sangue)
Alterações do metabolismo: Desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico e do sistema nervoso: Pensamentos suicidas, alucinações, neuropatia periférica (afeções dos nervos afetando as extremidades)
Afeções oculares: Hemorragia na retina (zona posterior do olho)
Afeções do ouvido: Perda da audição
Doenças do coração e dos vasos sanguíneos: Hipertensão
Doenças respiratórias: Sibilos
Doenças digestivas: Hemorragia gastrointestinal
Afeções hepáticas: Mau funcionamento do fígado

Os efeitos indesejáveis raros com a associação de Pegasys e ribavirina (poderão afetar até 1 em 1000 pessoas) são:

Infeções: Infeção cardíaca, otite externa
Doenças do sangue: Diminuição grave dos glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas
Doenças do sistema imunitário: Reação alérgica grave, lúpus eritematoso sistémico (doença na qual o organismo ataca as suas próprias células), artrite reumatoide (uma doença autoimune)
Doenças hormonais: Cetoacidose diabética, uma complicação da diabetes não controlada
Perturbações do foro psiquiátrico e do sistema nervoso: Suicídio, perturbações psicóticas (problemas graves de personalidade e deterioração do comportamento social normal), coma (inconsciência profunda prolongada), convulsões, paralisia facial (fragilidade do músculo facial)
Afeções oculares: Inflamação e inchaço do nervo ótico, inflamação da retina, ulceração da córnea
Doenças do coração e dos vasos sanguíneos: Ataque cardíaco, insuficiência cardíaca, dor cardíaca, ritmo cardíaco acelerado, arritmias ou inflamação da membrana que envolve o coração e do músculo cardíaco, hemorragia cerebral e inflamação dos vasos
Doenças respiratórias: Pneumonia intersticial (inflamação dos pulmões incluindo consequências fatais), embolia pulmonar
Doenças digestivas: Úlcera gástrica, inflamação do pâncreas
Afeções hepáticas: Insuficiência hepática, inflamação do canal biliar, fígado gordo
Afeções dos músculos e dos ossos: Inflamação dos músculos
Doenças renais: Insuficiência renal
Lesões ou intoxicações: Sobredosagem

Os efeitos indesejáveis muito raros com a associação de Pegasys e ribavirina (poderão afetar até 1 em 10 000 pessoas) são:

Doenças do sangue: Anemia aplástica (falência da medula óssea na produção de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas)
Doenças do sistema imunitário: Púrpura trombocitopénica idiopática (ou trombótica) (aumento de nódoas negras, hemorragia, diminuição das plaquetas, anemia e fraqueza extrema)
Afeções oculares: Perda de visão

Afeções da pele: Necrólise epidérmica tóxica/ síndrome Stevens-Johnson/ eritema multiforme (quadro de erupções cutâneas, com graus de gravidade variável, incluindo a morte, que podem estar associadas a bolhas na boca, nariz, olhos e noutras membranas mucosas e à formação de escaras na zona afetada da pele), angioedema (inchaço na pele e mucosas)

Efeitos indesejáveis de frequência desconhecida:

Doenças do sangue: Aplasia eritrocítica pura (uma forma grave de anemia em que a produção de glóbulos vermelhos diminui ou para), que pode causar sintomas como sentir-se muito cansado, sem energia
Doenças do sistema imunitário: Doença de Vogt-Koyanagi-Harada – uma doença rara caracterizada pela perda de visão, audição e da pigmentação da pele; rejeição de transplantes do fígado e do rim
Perturbações do foro psiquiátrico e do sistema nervoso: Mania (episódios de elevação exagerada do humor) e perturbações bipolares (episódios de elevação exagerada do humor alternados com tristeza e desespero); pensamentos sobre pôr a vida de outros em risco, trombose
Afeções oculares: Forma rara de descolamento da retina com fluído na retina
Doenças do coração e dos vasos sanguíneos: Isquemia periférica (fornecimento de sangue insuficiente às extremidades)
Afeções digestivas: Colite isquémica (aporte de sangue insuficiente aos intestinos), alterações da cor da língua
Afeções dos músculos e dos ossos: Lesão grave e dor muscular
Hipertensão arterial pulmonar – uma doença em que se verifica um estreitamento grave dos vasos sanguíneos nos pulmões, o que resulta em tensão arterial alta nos vasos sanguíneos que levam o sangue do coração para os pulmões. Isto pode ocorrer sobretudo em doentes com fatores de risco como infeção por VIH ou problemas hepáticos graves (cirrose). Este efeito indesejável pode desenvolver-se em diferentes pontos temporais durante o tratamento, habitualmente vários meses após o início do tratamento com Pegasys.

Quando Pegasys é utilizado isoladamente, em doentes com hepatite B ou C crónicas, é menos provável que ocorram alguns destes efeitos.

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Pegasys

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C–8 °C). Não congelar. Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se verificar que o frasco para injetáveis ou a embalagem estão danificados, se a solução estiver turva ou se contiver partículas a flutuar ou se o medicamento não se apresentar de incolor a amarelo claro.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Pegasys

- A substância ativa é o peginterferão alfa-2a. Cada frasco para injetáveis contém 180 microgramas de peginterferão alfa-2a em 1,0 ml de solução.
- Os outros componentes são cloreto de sódio, polissorbato 80, álcool benzílico, acetato de sódio, ácido acético e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Pegasys e conteúdo da embalagem

Pegasys apresenta-se como uma solução injetável em frasco para injetáveis (1 ml). Está disponível em embalagens contendo 1 ou 4 frascos para injetáveis para administração única. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Áustria

Fabricante

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Áustria

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu/.

Como injetar Pegasys

As instruções que se seguem explicam como injetar Pegasys em frascos para injetáveis para administração única a si próprio ou à sua criança. Por favor leia atentamente as instruções e siga-as passo a passo. O seu médico, ou outra pessoa indicada por ele, irá ensinar-lhe como administrar as injeções.

Preparação

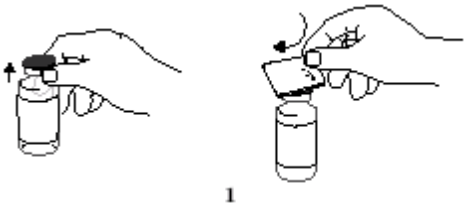
Lave muito bem as mãos antes de manusear os elementos a seguir referidos.

Reúna os seguintes elementos antes de começar:
Incluídos na embalagem:
- um frasco para injetáveis de Pegasys solução injetável

Não incluídos na embalagem:
- uma seringa de 1 ml
- uma agulha longa para retirar a solução de Pegasys do frasco para injetáveis
- uma agulha curta para a injeção subcutânea
- algodão e álcool para desinfetar
- pequeno penso ou gaze esterilizada
- um penso rápido
- um recipiente para eliminar o material utilizado

Medição da dose de Pegasys

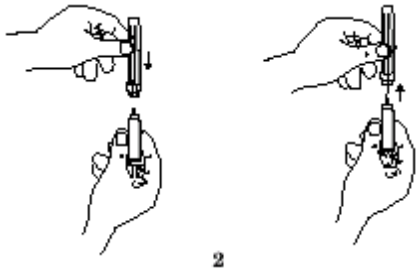
- Retire a tampa protetora do frasco para injetáveis de Pegasys (**1**).



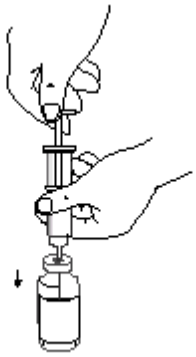
- Limpe a tampa de borracha do frasco para injetáveis com algodão embebido em álcool.

Pode guardar este algodão para limpar a zona da pele onde irá injetar Pegasys.

- Retire a seringa do invólucro. Não toque na ponta da seringa.
- Pegue na agulha longa e encaixe-a firmemente na seringa (**2**).

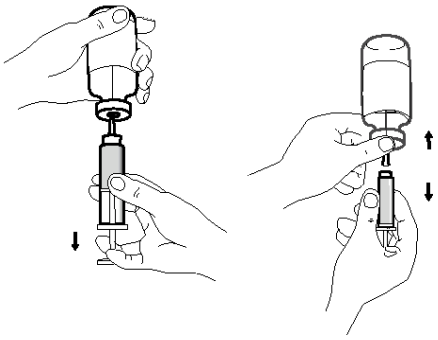


- Retire a proteção da agulha sem tocar na agulha e mantenha a seringa com a agulha na sua mão.
- Perfure a rolha de borracha do frasco para injetáveis de Pegasys com a agulha (**3**).



3

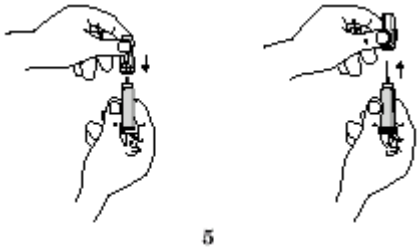
- Segure o frasco para injetáveis e a seringa com uma mão e vire o frasco para injetáveis e a seringa ao contrário (**4**).



4

Com a seringa apontada para cima, assegure-se que a ponta da agulha está introduzida na solução de Pegasys. A sua outra mão estará livre para mover o êmbolo da seringa.

- Puxe devagar o êmbolo da seringa de forma a retirar um pouco mais do que a dose que lhe foi prescrita pelo seu médico.
- Segure a seringa com a agulha no frasco para injetáveis apontada para cima, remova a seringa da agulha grande mantendo a agulha grande no frasco para injetáveis e sem tocar na ponta da seringa.
- Pegue na agulha pequena e coloque-a firmemente na seringa (**5**).

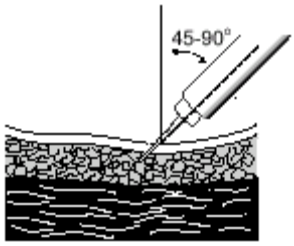


5

- Retire a proteção da agulha.
- Verifique se há bolhas de ar na seringa. Se observar bolhas puxe o êmbolo para trás devagar. Para eliminar as bolhas de ar existentes na seringa segure-a com a agulha apontando para cima. Dê umas pancadinhas ligeiras para fazer deslocar as bolhas até ao cimo. Empurre o êmbolo lentamente até obter a dose pretendida. Volte a colocar a proteção da agulha e coloque a seringa em posição horizontal até estar pronto para administrar.
- Deixe a solução atingir a temperatura ambiente antes da injeção ou aqueça a seringa entre as palmas das mãos.
- Inspecione visualmente a solução antes da administração: não a utilize se esta apresentar alteração de cor ou se contiver partículas em suspensão. Agora, pode proceder à administração da dose.

Injetar a solução

- Escolha o local para injeção, no abdómen (exceto no umbigo e cintura) ou na coxa. Escolha um local de injeção diferente em cada administração.
- Limpe e desinfete a pele com um algodão embebido em álcool no local onde vai administrar a injeção. Espere que esta zona seque.
- Retire a proteção da agulha.
- Com uma das mãos, forme uma prega de pele. Com a outra mão, segure a seringa tal como seguraria um lápis.
- Insira toda a agulha na prega de pele, com um ângulo de 45º a 90º (**6**).



6

- Injete a solução empurrando suavemente o êmbolo até ao fim.
- Retire a agulha da pele.
- Pressione o local da injeção com um pequeno penso ou gaze esterilizada durante alguns segundos se for necessário.

Não massaje o local de injeção. Se houver hemorragia, cubra o local de injeção com um penso rápido.

Eliminação do material utilizado na injeção

A seringa, a agulha e todo o material utilizado na injeção destinam-se a uma única utilização e devem ser eliminados após a injeção. Elimine a seringa e a agulha de forma segura, num contentor fechado. Peça ao seu médico, no hospital ou ao seu farmacêutico um contentor adequado.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Pegasys 90 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
Pegasys 135 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
Pegasys 180 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
peginterferão alfa-2a

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:
1. O que é Pegasys e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Pegasys
3. Como utilizar Pegasys
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Pegasys
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Pegasys e para que é utilizado

Pegasys contém a substância ativa peginterferão alfa-2a, que é um interferão de ação prolongada. O interferão é uma proteína que modifica a resposta do sistema imunitário do organismo, para ajudar a combater infeções e doenças graves, bem como a bloquear o crescimento de células cancerígenas.

Pegasys é utilizado para tratar a policitemia vera ou a trombocitemia essencial em adultos.
A policitemia vera e a trombocitemia essencial são tipos raros de cancro, nos quais a medula óssea produz demasiados glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas (células que ajudam o sangue a coagular).

Policitemia vera e trombocitemia essencial: Pegasys é utilizado isoladamente.

Pegasys também é utilizado para tratar a hepatite B crónica ou a hepatite C crónica em adultos. Também é utilizado para tratar a hepatite B crónica em crianças com idade igual ou superior a 3 anos e adolescentes, e a hepatite C crónica em crianças com idade igual ou superior a 5 anos e adolescentes que não foram tratados antes. As hepatites B e C crónicas são ambas infeções virais do fígado.

Hepatite B Crónica: Pegasys é habitualmente utilizado isoladamente.
Hepatite C Crónica: Pegasys é utilizado em associação com outros medicamentos no tratamento da hepatite C crónica (HCC).

Deverá ler também o folheto informativo dos outros medicamentos que se utilizam em associação com Pegasys.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Pegasys

Não utilize Pegasys
- se tem alergia ao peginterferão alfa-2a, a algum interferão ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

- se já teve um ataque cardíaco ou se foi hospitalizado devido a dores fortes no peito nos últimos seis meses.
- se tem ou alguma vez teve uma doença auto-imune (tal como artrite reumatoide, psoríase ou doença intestinal inflamatória).
- se tem uma doença da tiroide que não está controlada com medicamentos.
- se tem doença hepática avançada e o seu fígado não funciona adequadamente (p. ex., se a sua pele se tornou amarelada).
- se o doente for uma criança com menos de 3 anos de idade.
- se o doente é uma criança que já tenha tido doenças psiquiátricas graves tal como depressão grave ou pensamentos em cometer suicídio.
- se está infetado por ambos os vírus da hepatite C e da imunodeficiência humana e o seu fígado não funciona adequadamente (p. ex., se a sua pele se tornou amarelada).
- se está a ser tratado com telbivudina, um medicamento para a infeção da hepatite B (ver "Outros medicamentos e Pegasys").

Advertências e precauções
Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Pegasys
- se já teve alguma doença nervosa ou mental grave.
- se já teve uma depressão ou sintomas associados a depressão (p. ex., sensação de tristeza, desânimo, etc.).
- se é um adulto que tem ou já teve história de abuso de substâncias (p. ex., álcool ou substâncias ilícitas).
- se tem psoríase, esta pode piorar durante o tratamento com Pegasys.
- se tem problemas de fígado, para além da hepatite B ou C.
- se tem diabetes ou hipertensão, o seu médico pode pedir-lhe para fazer um exame aos olhos.
- se sabe que tem a síndrome VKH.
- se tiver uma doença da tiroide que não esteja controlada com medicação.
- se já teve anemia.
- se já foi submetido a um transplante de órgão (fígado ou rim) ou tem um transplante de órgão planeado para breve.
- se também estiver infetado com VIH e estiver a ser tratado com medicamentos para a infeção pelo VIH.
- se tiver interrompido o tratamento anterior para a hepatite C devido a anemia ou baixo número de células sanguíneas.

Depois de ter iniciado o tratamento com Pegasys, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico:
- se desenvolver sintomas associados a depressão (p. ex., sensação de tristeza, desânimo, etc.) (ver secção 4).
- se notar alterações na sua visão.
- se desenvolver sintomas associados a uma constipação ou outra infeção respiratória (tais como tosse, febre ou qualquer dificuldade em respirar).
- se pensa que está a desenvolver uma infeção (como pneumonia), dado que ao ser tratado com Pegasys pode, temporariamente, apresentar maior risco de desenvolver uma infeção.
- se desenvolver quaisquer sinais de hemorragia ou nódoas negras pouco habituais, fale imediatamente com o seu médico.
- se desenvolver sinais de reação alérgica grave (como dificuldade em respirar, sibilos ou urticária) enquanto estiver a tomar este medicamento, procure imediatamente assistência médica.
- se desenvolver sintomas da síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada: uma combinação de sintomas de rigidez do pescoço, dor de cabeça, perda de cor da pele ou do cabelo, deficiência da visão (como visão turva) e/ou deficiência auditiva (como campainhas nos ouvidos).

Durante o tratamento, o seu médico pedir-lhe-á para efetuar regularmente análises ao sangue, para verificar se ocorreram alterações nos glóbulos brancos (as células que combatem as infeções), nos glóbulos vermelhos (as células que transportam o oxigénio), nas plaquetas (as células responsáveis

pela coagulação do sangue), na função hepática, na glucose (níveis de açúcar no sangue) ou alterações de outros valores laboratoriais.

Em doentes a receber terapêutica combinada com Pegasys e ribavirina foram notificadas afeções dos dentes e das gengivas, que podem causar a perda de dentes. Adicionalmente, no tratamento de longa duração com a associação de Pegasys com ribavirina, a secura da boca pode danificar os dentes e a pele do interior da boca (membrana da mucosa oral). Deve escovar completamente os dentes duas vezes por dia e fazer exames dentários regulares. Nalguns doentes podem também ocorrer vómitos. Se esta reação ocorrer, assegure-se que lava completamente a boca após o vómito.

Crianças e adolescentes

Indicação para policitemia vera e trombocitemia essencial:

Pegasys não pode ser administrado a crianças e adolescentes por não estar disponível informação sobre a utilização de Pegasys neste grupo etário para estas indicações.

Indicação para hepatite B e C crónica:

A utilização de Pegasys está limitada a crianças com idade igual ou superior a 5 anos e adolescentes com hepatite C crónica, e a crianças com idade igual ou superior a 3 anos e adolescentes com hepatite B crónica. Pegasys não deve ser dado a crianças com menos de 3 anos de idade porque contém álcool benzílico e pode causar reações de toxicidade e de alergia nestas crianças.

- **Se a sua criança tem ou já teve uma perturbação psiquiátrica, fale com o seu médico; ele irá vigiar o aparecimento de sinais ou sintomas de depressão na sua criança (ver secção 4).**
- **Ao ser tratada com Pegasys, a sua criança pode ter um crescimento e um desenvolvimento mais lento (ver secção 4).**

Outros medicamentos e Pegasys
Não utilize Pegasys se estiver a tomar telbivudina (ver “Não utilize Pegasys”) porque a associação destes medicamentos aumenta o risco de desenvolver neuropatia periférica (adormecimento, formigueiro e/ou sensações de ardor nos braços e/ou nas pernas). Portanto, a associação de Pegasys com telbivudina é contraindicada. Fale com o seu médico ou farmacêutico se estiver a ser tratado com telbivudina.
Informe o seu médico se estiver a tomar medicamentos para a asma, porque pode ser preciso mudar a dose do medicamento para a asma.

Doentes também infetados pelo VIH: Informe o seu médico se estiver a efetuar terapêutica anti-VIH. A acidose láctica e o agravamento da função hepática são efeitos indesejáveis associados à Terapêutica Antiretrovírica Combinada (TARVc), um tipo de tratamento anti-VIH. Se estiver a efetuar terapêutica ARVc, a adição de Pegasys e ribavirina pode aumentar o risco de ocorrência de acidose láctica ou de insuficiência hepática. O seu médico vai vigiar o aparecimento de sinais e sintomas dessas situações. Os doentes a receber zidovudina em associação com ribavirina e interferões alfa têm um risco aumentado de desenvolver anemia.
Os doentes a receber azatioprina em associação com ribavirina e peginterferão têm um risco aumentado de desenvolver doenças do sangue graves. Por favor leia também o folheto informativo da ribavirina.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.
Quando Pegasys é administrado em associação com a ribavirina, se existir algum risco de ocorrer uma gravidez, os doentes do sexo masculino e do sexo feminino têm de adotar precauções especiais na sua atividade sexual, uma vez que a ribavirina pode ser muito nociva para o bebé em gestação:

- se for **mulher**, com capacidade de engravidar, e está a tomar Pegasys em associação com a ribavirina, deve ter um resultado negativo num teste de gravidez, antes do início do tratamento e, mensalmente, durante a terapêutica e até 4 meses após o final do tratamento. A doente tem de usar um método contracetivo eficaz durante o tratamento e nos 4 meses seguintes à sua conclusão. Fale com o seu médico sobre este assunto.
- se for **homem** e está a tomar Pegasys em associação com a ribavirina, não tenha relações sexuais com uma mulher grávida, a não ser que use preservativo. Este irá reduzir a possibilidade da ribavirina passar para o corpo da mulher. Se a sua parceira não está grávida agora, mas tem capacidade de engravidar, ela deve fazer um teste de gravidez, mensalmente, durante o tratamento e nos 7 meses seguintes ao final do tratamento. O doente ou a sua parceira tem de usar um método contracetivo eficaz durante o tratamento e nos 7 meses seguintes à sua conclusão. Fale com o seu médico sobre este assunto.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento. Se estiver a tomar Pegasys não amamente o seu bebé, porque se desconhece se este medicamento está presente no leite humano. Se estiver a fazer terapêutica combinada com ribavirina, consulte o folheto informativo da ribavirina, incluído na embalagem.

Deverá ler também o folheto informativo dos outros medicamentos que se utilizam em associação com Pegasys.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Não conduza nem utilize máquinas se se sentir sonolento, cansado ou confuso enquanto estiver a tomar Pegasys.

Pegasys contém álcool benzílico, polissorbato 80 e sódio
Este medicamento contém 5 mg de álcool benzílico em cada seringa pré-cheia que é equivalente a 10 mg/ml.

O álcool benzílico pode causar reações alérgicas.

O álcool benzílico tem sido associado com o risco de efeitos secundários graves incluindo problemas de respiração (chamado “síndrome de gasping”) em crianças pequenas. Pegasys não deve ser administrado a bebés prematuros, recém-nascidos ou crianças com idade inferior a 3 anos.

Consulte o seu médico ou farmacêutico se está grávida ou a amamentar, ou se tiver uma doença de fígado ou rins. Isto porque podem acumular-se grandes quantidades de álcool benzílico no seu corpo e pode causar efeitos indesejáveis (“acidose metabólica”).

Este medicamento contém 0,025 mg de polissorbato 80 em cada seringa pré-cheia que é equivalente a 0,05 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se você ou o seu filho tem alguma alergia.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Pegasys

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Dose de Pegasys

O seu médico determinou a dose exata de Pegasys e vai dizer-lhe com que frequência a deve tomar. Caso seja necessário, a dose pode ser alterada durante o tratamento. Não exceda a dose recomendada.

Policitemia vera e trombocitemia essencial em adultos

Pegasys para o tratamento da policitemia vera ou trombocitemia essencial é administrado isoladamente com a dose inicial recomendada de 45 microgramas uma vez por semana, por via subcutânea e titulado normalmente com incrementos de 45 microgramas por mês, até um máximo de 180 microgramas uma vez por semana, por via subcutânea.
A dose pode ser adaptada e/ou o intervalo entre administrações pode ser prolongado pelo seu médico.

Hepatites B e C em adultos

Pegasys só é utilizado isoladamente se, por algum motivo, não puder tomar ribavirina.

Pegasys, administrado isoladamente ou em associação com a ribavirina, é habitualmente administrado na dose de 180 microgramas, uma vez por semana. Ver também os títulos a seguir para terapêuticas combinadas.
A duração da terapêutica combinada varia entre 4 a 18 meses, consoante o tipo de vírus que o infetou, a sua resposta ao tratamento e caso tenha sido tratado antes.

Confirme com o médico qual a duração do tratamento recomendada para o seu caso e respeite-a.
A injeção de Pegasys é normalmente administrada ao deitar.

Utilização em crianças e adolescentes

Hepatite B (idade igual ou superior a 3 anos) e hepatite C (idade igual ou superior a 5 anos)

O seu médico determinou a dose exata de Pegasys para a sua criança e vai dizer-lhe com que frequência a deve tomar. A dose habitual de Pegasys é calculada com base na altura e no peso da sua criança. Se necessário, a dose pode ser alterada durante o tratamento. Recomenda-se que, em crianças e adolescentes, seja utilizado Pegasys em seringas pré-cheias, pois permitem ajustar a dose. Não exceda a dose recomendada.

A duração da terapêutica combinada em crianças com hepatite C crónica varia de 6 a 12 meses, dependendo do tipo de vírus que infetou a sua criança e da resposta dela ao tratamento. A duração da terapêutica com Pegasys na hepatite B crónica é de 48 semanas. Por favor, confirme com o seu médico e siga a duração do tratamento recomendada. A injeção de Pegasys é normalmente administrada ao deitar.

Pegasys destina-se à administração subcutânea (sob a pele). Isto significa que Pegasys é injetado com uma agulha curta, no tecido gordo que se encontra por baixo da pele, no abdómen ou na coxa. Se injetar este medicamento a si próprio, será ensinado a administrar a injeção. No final deste folheto fornecem-se instruções pormenorizadas (ver "Como injetar Pegasys").

Utilize Pegasys exatamente como indicado pelo seu médico e durante o tempo que lhe foi prescrito. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que o efeito de Pegasys é demasiado forte ou demasiado fraco.

Terapêutica combinada com ribavirina na hepatite C crónica (todos os doentes com idade igual ou superior a 5 anos)
Se estiver a fazer a terapêutica combinada com Pegasys e ribavirina, siga o regime posológico recomendado pelo seu médico.

Terapêutica combinada com outros medicamentos na hepatite C crónica (todos os doentes com idade igual ou superior a 5 anos)
No caso de terapêutica combinada com Pegasys, siga o regime posológico recomendado pelo seu médico e consulte também o folheto informativo dos outros medicamentos que se utilizam em combinação com Pegasys.

Se utilizar mais Pegasys do que deveria
Contacte o seu médico ou farmacêutico o mais depressa possível.

Caso se tenha esquecido de tomar Pegasys
Se constatar que se esqueceu da injeção 1 ou 2 dias depois da data prevista para a sua administração, deve administrar a dose recomendada, assim que lhe for possível. A injeção seguinte deve ser administrada no dia previsto pelo esquema habitual de administração.
Se constatar que se esqueceu da injeção 3 a 5 dias depois da data prevista para a sua administração, deve administrar a injeção na dose recomendada, assim que lhe for possível. Tome as doses seguintes, a intervalos de 5 dias, até acertar com o dia da semana previsto no esquema habitual de administração.

> Por exemplo: Habitualmente, toma a sua injeção semanal de Pegasys à 2.ª feira. Na 6.ª feira lembra-se que se esqueceu de a tomar na 2.ª feira (4 dias mais tarde). Deve administrar a injeção, na dose habitual, logo na 6.ª feira e administrar a próxima dose na 4.ª feira da semana seguinte (5 dias após a dose administrada na 6.ª feira). A injeção seguinte será administrada na 2.ª feira, 5 dias após a injeção de 4.ª feira. Já conseguiu acertar no dia da semana previsto no esquema habitual de administração e deverá continuar a administrar as injeções às 2.ªs feiras.

Se constatar que se esqueceu da injeção 6 dias depois da data prevista para a sua administração, deve aguardar e administrar a injeção no dia seguinte, isto é, no dia previsto pelo esquema habitual de administração.
Caso necessite de ajuda relativamente ao modo de proceder caso se tenha esquecido de tomar uma dose de Pegasys, contacte o seu médico ou farmacêutico.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.
Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns doentes ficaram deprimidos quando estavam a tomar Pegasys, isolado ou em associação com a ribavirina e, nalguns casos, tiveram pensamentos suicidas ou comportamento agressivo (por vezes contra outras pessoas, tais como pensamentos sobre ameaçar a vida de outras pessoas). Alguns doentes chegaram a cometer suicídio. Assegure-se que procura cuidados de emergência, se verificar que está a ficar deprimido, a ter pensamentos suicidas ou alterações no comportamento. Poderá pensar em pedir a um membro da família, ou a um amigo próximo, para o ajudar a ficar alerta a sinais de depressão ou a alterações de comportamento.

Crescimento e desenvolvimento (crianças e adolescentes):
Algumas crianças e adolescentes tratados com Pegasys para a hepatite B crónica durante 48 semanas não cresceram ou não aumentaram de peso tanto quanto seria esperado para as suas idades. Ainda não é conhecido se irão atingir a sua altura e peso previstos após concluírem o tratamento.

Com o tratamento com Pegasys em associação com ribavirina até 1 ano, algumas crianças e adolescentes com hepatite C crónica não cresceram tanto ou não aumentaram de peso tanto quanto seria esperado. Ainda que a maioria das crianças tenha atingido a altura esperada para elas nos dois anos seguintes à conclusão do tratamento e a maioria das crianças restantes nos seis anos seguintes à conclusão do tratamento, é possível que Pegasys possa afetar a altura final atingida na idade adulta.

Fale com o seu médico imediatamente se verificar algum dos seguintes efeitos indesejáveis: dor intensa no peito; tosse persistente; batimento cardíaco irregular; dificuldade em respirar; confusão; depressão; dores fortes no estômago; sangue nas fezes (ou fezes negras, cor de alcatrão); hemorragia (perda de sangue) nasal intensa; febre ou arrepios; problemas de visão. Estes efeitos indesejáveis poderão ser graves e o doente poderá requerer assistência médica urgente.

Os efeitos indesejáveis muito frequentes com a associação de Pegasys e ribavirina (poderão afetar mais de 1 em 10 pessoas) são:

Doenças do metabolismo: Perda de apetite
Perturbações do foro psiquiátrico e do sistema nervoso: Sentir-se deprimido (sentir-se em baixo, sentir-se mal consigo próprio ou sem esperança), ansiedade, insónia, dor de cabeça, dificuldade de concentração e tonturas
Doenças respiratórias: Tosse, falta de ar
Doenças digestivas: Diarreia, náuseas, dor abdominal
Afeções da pele: Queda de cabelo e reações cutâneas (incluindo comichão, dermatite e pele seca)
Afeções dos músculos e dos ossos: Dores nas articulações e músculos
Perturbações gerais: Febre, fraqueza, fadiga, tremores, arrepios, dor, reação de irritação no local da injeção e irritabilidade (enervar-se facilmente)

Os efeitos indesejáveis frequentes com a associação de Pegasys e ribavirina (poderão afetar até 1 em 10 pessoas) são:

Infeções: Infeções fúngicas, virais e bacterianas. Infeção do trato respiratório superior, bronquite, infeção fúngica da boca e herpes (infeção viral frequente e recorrente que afeta os lábios, a boca)
Doenças do sangue: Diminuição do número de plaquetas (afetando a capacidade de coagulação), anemia (diminuição do número de glóbulos vermelhos) e gânglios linfáticos aumentados
Doenças hormonais: Glândula tiroide com atividade aumentada ou diminuída
Perturbações do foro psiquiátrico e do sistema nervoso: Alterações emocionais e do humor, agressividade, nervosismo, diminuição do desejo sexual, diminuição da memória, desmaio, fraqueza muscular, enxaqueca, entorpecimento, formigueiro, sensação de queimadura, tremor, alterações do paladar, pesadelos, sonolência
Afeções oculares: Visão turva, dor ocular, inflamação ocular e secura ocular
Afeções do ouvido: Dor no ouvido
Doenças do coração e dos vasos sanguíneos: Batimento cardíaco acelerado, palpitações, inchaço das extremidades, rubor (vermelhidão)
Doenças respiratórias: Falta de ar durante o exercício, hemorragia nasal, inflamação da garganta e do nariz, infeções do nariz e seios nasais (espaços cheios de ar que se encontram nos ossos da cabeça e face), corrimento nasal, garganta inflamada
Doenças digestivas: Vómitos, indigestão, dificuldade em engolir, feridas da boca, hemorragia gengival, inflamação da língua e boca, flatulência (excesso de ar ou gases), boca seca e perda de peso
Afeções da pele: Erupção cutânea, aumento da transpiração, psoríase, urticária, eczema, sensibilidade à luz solar, suores noturnos
Afeções dos músculos e dos ossos: Dor nas costas, inflamação das articulações, fraqueza muscular, dor nos ossos, dor no pescoço, dor muscular, cãibras

Doenças do sistema reprodutor: Impotência (incapacidade de manter uma ereção)
Perturbações gerais: Dor no peito, sintomas parecidos com os da gripe, mal-estar (não se sentir bem), letargia, afrontamentos, sede.

Os efeitos indesejáveis pouco frequentes com a associação de Pegasys e ribavirina (poderão afetar até 1 em 100 pessoas) são:

Infeções: Infeção pulmonar, infeções cutâneas
Neoplasias benignas e malignas: Tumor hepático
Doenças do sistema imunitário: Sarcoidose (áreas de inflamação em várias partes do corpo), inflamação da tiroide
Doenças hormonais: Diabetes (elevados níveis de açúcar no sangue)
Alterações do metabolismo: Desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico e do sistema nervoso: Pensamentos suicidas, alucinações, neuropatia periférica (afeções dos nervos afetando as extremidades)
Afeções oculares: Hemorragia na retina (zona posterior do olho)
Afeções do ouvido: Perda da audição
Doenças do coração e dos vasos sanguíneos: Hipertensão
Doenças respiratórias: Sibilos
Doenças digestivas: Hemorragia gastrointestinal
Afeções hepáticas: Mau funcionamento do fígado

Os efeitos indesejáveis raros com a associação de Pegasys e ribavirina (poderão afetar até 1 em 1000 pessoas) são:

Infeções: Infeção cardíaca, otite externa
Doenças do sangue: Diminuição grave dos glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas
Doenças do sistema imunitário: Reação alérgica grave, lúpus eritematoso sistémico (doença na qual o organismo ataca as suas próprias células), artrite reumatoide (uma doença autoimune)
Doenças hormonais: Cetoacidose diabética, uma complicação da diabetes não controlada
Perturbações do foro psiquiátrico e do sistema nervoso: Suicídio, perturbações psicóticas (problemas graves de personalidade e deterioração do comportamento social normal), coma (inconsciência profunda prolongada), convulsões, paralisia facial (fragilidade do músculo facial)
Afeções oculares: Inflamação e inchaço do nervo ótico, inflamação da retina, ulceração da córnea
Doenças do coração e dos vasos sanguíneos: Ataque cardíaco, insuficiência cardíaca, dor cardíaca, ritmo cardíaco acelerado, arritmias ou inflamação da membrana que envolve o coração e do músculo cardíaco, hemorragia cerebral e inflamação dos vasos
Doenças respiratórias: Pneumonia intersticial (inflamação dos pulmões incluindo consequências fatais), embolia pulmonar
Doenças digestivas: Úlcera gástrica, inflamação do pâncreas
Afeções hepáticas: Insuficiência hepática, inflamação do canal biliar, fígado gordo
Afeções dos músculos e dos ossos: Inflamação dos músculos
Doenças renais: Insuficiência renal
Lesões ou intoxicações: Sobredosagem

Os efeitos indesejáveis muito raros com a associação de Pegasys e ribavirina (poderão afetar até 1 em 10 000 pessoas) são:

Doenças do sangue: Anemia aplástica (falência da medula óssea na produção de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas).
Doenças do sistema imunitário: Púrpura trombocitopénica idiopática (ou trombótica) (aumento de nódoas negras, hemorragia, diminuição das plaquetas, anemia e fraqueza extrema)
Afeções oculares: Perda de visão
Afeções da pele: Necrólise epidérmica tóxica/ síndrome Stevens-Johnson/ eritema multiforme (quadro de erupções cutâneas, com graus de gravidade variável, incluindo a morte, que podem estar associadas a bolhas na boca, nariz, olhos e noutras membranas mucosas e à formação de escaras na zona afetada da pele), angioedema (inchaço na pele e mucosas)

Efeitos indesejáveis de frequência desconhecida:

Doenças do sangue: Aplasia eritrocítica pura (uma forma grave de anemia em que a produção de glóbulos vermelhos diminui ou para), que pode causar sintomas como sentir-se muito cansado, sem energia
Doenças do sistema imunitário: Doença de Vogt-Koyanagi-Harada – uma doença rara caracterizada pela perda de visão, de audição e da pigmentação da pele; rejeição de transplantes do fígado e do rim
Perturbações do foro psiquiátrico e do sistema nervoso: Mania (episódios de elevação exagerada do humor) e perturbações bipolares (episódios de elevação exagerada do humor alternados com tristeza e desespero); pensamentos sobre pôr a vida de outros em risco, trombose
Afeções oculares: Forma rara de descolamento da retina com fluído na retina
Doenças do coração e dos vasos sanguíneos: Isquemia periférica (fornecimento de sangue insuficiente às extremidades)
Afeções digestivas: Colite isquémica (aporte de sangue insuficiente aos intestinos), alterações da cor da língua
Afeções dos músculos e dos ossos: Lesão grave e dor muscular.
Hipertensão arterial pulmonar – uma doença em que se verifica um estreitamento grave dos vasos sanguíneos nos pulmões, o que resulta em tensão arterial alta nos vasos sanguíneos que levam o sangue do coração para os pulmões. Isto pode ocorrer sobretudo em doentes com fatores de risco como infeção por VIH ou problemas hepáticos graves (cirrose). Este efeito indesejável pode desenvolver-se em diferentes pontos temporais durante o tratamento, habitualmente vários meses após o início do tratamento com Pegasys.

Quando Pegasys é utilizado isoladamente, em doentes com hepatite B ou C crónicas, é menos provável que ocorram alguns destes efeitos

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Pegasys

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C–8°C). Não congelar. Manter a seringa pré-cheia na embalagem exterior para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se verificar que as embalagens da seringa ou da agulha estão danificadas, se a solução estiver turva ou se contiver partículas a flutuar ou se o medicamento não se apresentar de incolor a amarelo claro.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Pegasys

- A substância ativa é o peginterferão alfa-2a. Cada seringa pré-cheia contém 90, 135 ou 180 microgramas de peginterferão alfa-2a em 0,5 ml de solução.
- Os outros componentes são cloreto de sódio, polissorbato 80, álcool benzílico, acetato de sódio, ácido acético e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Pegasys e conteúdo da embalagem
Pegasys apresenta-se como uma solução injetável em seringa pré-cheia (0,5 ml), com uma agulha para injeção em separado.

Pegasys 90 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
A seringa graduada contém marcas que correspondem a 90 microgramas (µg), 65 µg, 45 µg, 30 µg, 20 µg e 10 µg. Está disponível em embalagens contendo 1 seringa pré-cheia.

Pegasys 135 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
A seringa graduada contém marcas que correspondem a 135 microgramas (µg), 90 µg e 45 µg. Está disponível em embalagens contendo 1, 4 ou um conjunto de embalagens de 12 (2 embalagens de 6) seringas pré-cheias.

Pegasys 180 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia
A seringa graduada contém marcas que correspondem a 180 microgramas (µg), 135 µg e 90 µg. Está disponível em embalagens contendo 1, 4 ou um conjunto de embalagens de 12 (2 embalagens de 6) seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Áustria

Fabricante
Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Áustria

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu/.

Como injetar Pegasys

As instruções que se seguem explicam como injetar Pegasys em seringas pré-cheias a si próprio ou à sua criança. Por favor leia atentamente as instruções e siga-as passo a passo. O seu médico, ou outra pessoa indicada por ele, irá ensinar-lhe como administrar as injeções.

Preparação

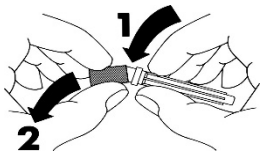
Lave muito bem as mãos antes de manusear os elementos a seguir referidos.

Reúna os seguintes elementos antes de começar:
Incluídos na embalagem:
- uma seringa pré-cheia de Pegasys
- uma agulha para injeção

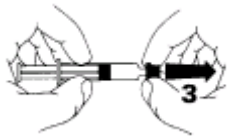
Não incluídos na embalagem:
- algodão e álcool para desinfetar
- pequeno penso ou gaze esterilizada
- um penso rápido
- um recipiente para eliminar o material utilizado

Preparação da seringa e agulha para a injeção

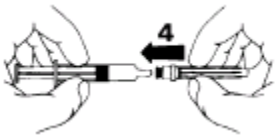
- Retire a tampa protetora que recobre a agulha na parte posterior (**1-2**).



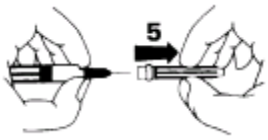
- Retire a tampa de borracha da seringa (**3**). Não toque na ponta da seringa.



- Encaixe a agulha firmemente na ponta da seringa (**4**).



- Retire a proteção da agulha (**5**).



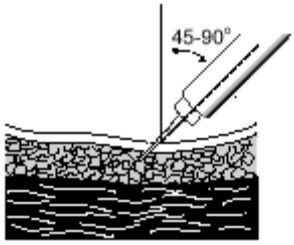
- Para eliminar as bolhas de ar existentes na seringa segure-a com a agulha apontando para cima. Dê umas pancadinhas ligeiras para fazer deslocar as bolhas até ao cimo. Empurre o êmbolo lentamente até obter a dose pretendida, que corresponde ao sítio onde a extremidade do êmbolo toca na seringa. Volte a colocar a proteção da agulha e coloque a seringa em posição horizontal até estar pronto para administrar.

- Deixe a solução atingir a temperatura ambiente antes da injeção ou aqueça a seringa entre as mãos.
- Inspecione visualmente a solução antes da administração: não a utilize se esta apresentar alteração de cor ou se contiver partículas em suspensão.

Agora, pode proceder à administração da dose.

Injetar a solução

- Escolha o local para injeção, no abdómen (exceto no umbigo e cintura) ou na coxa. Escolha um local de injeção diferente em cada administração.
- Limpe e desinfete a pele com um algodão embebido em álcool no local onde vai administrar a injeção.
- Espere que esta zona seque.
- Retire a proteção da agulha.
- Com uma das mãos, forme uma prega de pele. Com a outra mão, segure a seringa tal como seguraria um lápis.
- Insira toda a agulha na prega de pele, com um ângulo de 45º a 90º (**6**).



6

- Injete a solução empurrando suavemente o êmbolo até ao fim a partir da graduação apropriada.
- Retire a agulha da pele.
- Pressione o local da injeção com um pequeno penso ou gaze esterilizada durante alguns segundos se for necessário.

Não massaje o local de injeção. Se houver hemorragia, cubra o local de injeção com um penso rápido.

Eliminação do material utilizado na injeção

A seringa, a agulha e todo o material utilizado na injeção destinam-se a uma única utilização e devem ser eliminados após a injeção. Elimine a seringa e a agulha de forma segura, num contentor fechado. Peça ao seu médico, no hospital ou ao seu farmacêutico um contentor adequado.