ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

ViraferonPeg 50 microgramas pó e solvente para solução injetável
ViraferonPeg 80 microgramas pó e solvente para solução injetável
ViraferonPeg 100 microgramas pó e solvente para solução injetável
ViraferonPeg 120 microgramas pó e solvente para solução injetável
ViraferonPeg 150 microgramas pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ViraferonPeg 50 microgramas pó e solvente para solução injetável
Cada frasco para injetáveis contém 50 microgramas de peginterferão alfa-2b, sendo esta determinação efetuada com base na proteína.
Cada frasco para injetáveis fornece 50 microgramas/0,5 ml de peginterferão alfa-2b quando reconstituído de acordo com as recomendações.

ViraferonPeg 80 microgramas pó e solvente para solução injetável
Cada frasco para injetáveis contém 80 microgramas de peginterferão alfa-2b, sendo esta determinação efetuada com base na proteína.
Cada frasco para injetáveis fornece 80 microgramas/0,5 ml de peginterferão alfa-2b quando reconstituído de acordo com as recomendações.

ViraferonPeg 100 microgramas pó e solvente para solução injetável
Cada frasco para injetáveis contém 100 microgramas de peginterferão alfa-2b, sendo esta determinação efetuada com base na proteína.
Cada frasco para injetáveis fornece 100 microgramas/0,5 ml de peginterferão alfa-2b quando reconstituído de acordo com as recomendações.

ViraferonPeg 120 microgramas pó e solvente para solução injetável
Cada frasco para injetáveis contém 120 microgramas de peginterferão alfa-2b, sendo esta determinação efetuada com base na proteína.
Cada frasco para injetáveis fornece 120 microgramas/0,5 ml de peginterferão alfa-2b quando reconstituído de acordo com as recomendações.

ViraferonPeg 150 microgramas pó e solvente para solução injetável
Cada frasco para injetáveis contém 150 microgramas de peginterferão alfa-2b, sendo esta determinação efetuada com base na proteína.
Cada frasco para injetáveis fornece 150 microgramas/0,5 ml de peginterferão alfa-2b quando reconstituído de acordo com as recomendações.

A substância ativa é um conjugado covalente de interferão alfa-2b* recombinante com monometoxi-polietilenoglicol. A potência deste produto não deve ser comparada à de outra proteína peguilada ou não peguilada da mesma classe terapêutica (ver secção 5.1).
*produzido por tecnologia de ADN recombinante em células de *E. coli* contendo um plasmídeo híbrido geneticamente modificado incluindo um gene de interferão alfa-2b proveniente de leucócitos humanos.

Excipiente(s) com efeito conhecido:
Cada frasco para injetáveis contém 40 mg de sacarose por 0,5 ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

Medicamento já não autorizado

Pó branco.
Solvente límpido e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Adultos (tratamento triplo)
ViraferonPeg, em associação com ribavirina e boceprevir (tratamento triplo), é indicado para o tratamento da infeção crónica pelo vírus da hepatite C (HCC) genótipo 1, em doentes adultos (18 anos de idade ou mais) com doença hepática compensada, não tratados previamente ou com falência do tratamento prévio (ver secção 5.1).

Consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) da ribavirina e do boceprevir quando o ViraferonPeg for utilizado em associação com estes medicamentos.

Adultos (tratamento duplo e monoterapia)
ViraferonPeg é indicado para o tratamento de doentes adultos (18 anos de idade ou mais) com HCC que são positivos para o ARN do vírus da hepatite C (ARN-VHC), incluindo doentes com cirrose compensada e/ou coinfetados com VIH clinicamente estável (ver secção 4.4).

ViraferonPeg, em associação com ribavirina (tratamento duplo), é indicado para o tratamento da infeção crónica pelo vírus da Hepatite C em doentes adultos não tratados previamente, incluindo doentes com coinfeção por VIH clinicamente estável e em doentes adultos com falência ao tratamento prévio com tratamento combinado de interferão alfa (peguilado ou não peguilado) com ribavirina ou com interferão alfa em monoterapia (ver secção 5.1).

A monoterapia com interferão, incluindo ViraferonPeg, está indicada principalmente em caso de intolerância ou contraindicação à ribavirina.

Consultar o RCM da ribavirina quando o ViraferonPeg for utilizado em associação com ribavirina.

População pediátrica (tratamento duplo)
ViraferonPeg é indicado, num regime de associação com ribavirina, para o tratamento de crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes com hepatite C crónica, não tratados previamente, sem descompensação hepática e que são positivos para o ARN-VHC.

Quando se toma a decisão de não adiar o tratamento até à idade adulta, é importante considerar que o tratamento combinado induziu uma inibição do crescimento que pode ser irreversível em alguns doentes. A decisão de tratar deve ser ponderada caso a caso (ver secção 4.4.).

Consultar também o RCM da ribavirina cápsulas ou solução oral quando ViraferonPeg for utilizado em associação com ribavirina.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento só deverá ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência no tratamento de doentes com hepatite C.

Posologia
ViraferonPeg deve ser administrado numa injeção subcutânea, uma vez por semana. A dose administrada em adultos depende do facto de ser utilizado em tratamento de combinação (tratamento duplo ou tratamento triplo) ou em monoterapia.

Medicamento já não autorizado

Tratamento combinado com ViraferonPeg (tratamento duplo ou tratamento triplo)
Tratamento duplo (ViraferonPeg com ribavirina): refere-se a todos os doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos.

Tratamento triplo (ViraferonPeg com ribavirina e boceprevir): refere-se a doentes adultos com HCC genótipo 1.

Adultos – Dose a administrar

ViraferonPeg 1,5 microgramas/kg/semana em associação com ribavirina cápsulas.

A dose pretendida de 1,5 μg/kg de ViraferonPeg, para ser utilizada em associação com ribavirina, pode ser administrada em categorias de peso com as concentrações de ViraferonPeg, de acordo com a **Tabela 1**. As cápsulas de ribavirina devem ser administradas por via oral, diariamente, em duas doses repartidas em conjunto com os alimentos (de manhã e à noite).

Tabela 1 Posologia no tratamento combinado*

Peso corporal (kg)	ViraferonPeg		Cápsulas de ribavirina	
	Concentração de ViraferonPeg (μg/0,5ml)	Administrar uma vez por semana (ml)	Dose diária total de ribavirina (mg)	Número de cápsulas (200 mg)
< 40	50	0,5	600	4[a]
40-50	80	0,4	800	4[a]
51-64	80	0,5	800	4[a]
65-75	100	0,5	1.000	5[b]
76-80	120	0,5	1.000	5[b]
81-85	120	0,5	1.200	6[c]
86-105	150	0,5	1.200	6[c]
> 105	150	0,5	1.400	7[d]

a: 2 de manhã, 2 à noite
b: 2 de manhã, 3 à noite
c: 3 de manhã, 3 à noite
d: 3 de manhã, 4 à noite
* Consultar o RCM do boceprevir para informação sobre a dose de boceprevir a administrar no tratamento triplo.

Adultos - Duração do tratamento - Doentes não submetidos a tratamento prévio
Tratamento triplo: Consultar o RCM do boceprevir.

Tratamento duplo: Previsibilidade da resposta virológica mantida - É altamente improvável que os doentes infetados com o genótipo 1 do vírus que não atingem ARN-VHC indetetável ou demonstrem a resposta virológica adequada na semana 4 ou 12 venham a apresentar resposta virológica mantida e deve ser avaliada a suspensão do tratamento (ver também secção 5.1).

- Genótipo 1:
  - Para doentes que têm ARN-VHC indetetável na semana 12 de tratamento, o tratamento deverá ser prolongado durante um período adicional de nove meses (ou seja, um total de 48 semanas).
  - Doentes com nível de ARN-VHC detetável mas com uma diminuição ≥2 log a partir do valor base na semana 12 devem ser reavaliados na semana 24 de tratamento e, se o ARN-VHC for indetetável, devem continuar com o tratamento completo (ou seja, um total de 48 semanas). Contudo, se o ARN-VHC for ainda detetável na semana 24 de tratamento, deve ser considerada a suspensão do tratamento.
  - No subgrupo de doentes com infeção pelo genótipo 1 e baixa carga vírica (< 600.000 UI/ml), que negativaram para o ARN-VHC na semana 4 de tratamento e se mantiveram negativos para o ARN-VHC na semana 24, o tratamento podia ser interrompido após este período de 24 semanas ou continuado por mais 24 semanas (ou seja, um tratamento com duração global de 48 semanas). No entanto, um tratamento com duração global de 24 semanas pode estar associado a um maior risco de recidiva, do que um tratamento com duração de 48 semanas (ver secção 5.1).

Medicamento já não autorizado

- Genótipos 2 ou 3:
  Recomenda-se que todos os doentes sejam tratados com tratamento duplo durante 24 semanas, exceto os doentes coinfetados com VHC/VIH que devem receber 48 semanas de tratamento.
- Genótipo 4:
  De um modo geral, os doentes infetados com o genótipo 4 são considerados mais difíceis de tratar e dados limitados de estudos (n = 66) indicam que são compatíveis com uma duração de tratamento com tratamento duplo igual à do genótipo 1.

Adultos - Duração do tratamento - Coinfeção VHC/VIH
Tratamento duplo: A duração de tratamento recomendada para os doentes coinfetados com VHC/VIH é de 48 semanas com tratamento duplo, independentemente do genótipo.

Previsibilidade da resposta e da não-resposta na coinfeção VHC/VIH - A resposta virológica precoce, na semana 12, definida como uma redução de 2 log na carga vírica ou níveis indetetáveis de ARN-VHC, tem demonstrado ser preditiva da resposta mantida. O valor preditivo negativo para a resposta mantida em doentes coinfetados com VHC/VIH tratados com ViraferonPeg em associação com a ribavirina foi de 99 % (67/68; Estudo 1) (ver secção 5.1). Foi observado um valor preditivo positivo de 50 % (52/104; Estudo 1) para os doentes coinfetados com VHC/VIH a receber tratamento duplo.

Adultos - Duração do tratamento – Repetição do tratamento
Tratamento triplo: Consultar o RCM do boceprevir.

Tratamento duplo: Previsibilidade da resposta virológica mantida - Todos os doentes, independentemente do genótipo, que tenham demonstrado ARN-VHC séricos abaixo dos limites de deteção na semana 12 deverão receber 48 semanas de tratamento duplo. Para doentes que recomeçaram o tratamento, que não tenham obtido resposta virológica (ou seja, ARN-VHC abaixo dos limites de deteção) na semana 12 é improvável que obtenham resposta virológica mantida depois de 48 semanas de tratamento (ver também secção 5.1).
Não foi estudada a duração de tratamento, após repetição, superior a 48 semanas, em doentes com o genótipo 1, que não responderam ao tratamento com tratamento combinado de interferão alfa-2b peguilado e ribavirina.

População pediátrica (apenas tratamento duplo) - Dose a administrar
A dose destinada a crianças com idade igual ou superior a 3 anos e adolescentes é determinada pela área de superfície corporal para o ViraferonPeg e pelo peso corporal para a ribavirina. A dose recomendada de ViraferonPeg é 60 $\mu g/m^2$/semana por via subcutânea em associação com ribavirina 15 mg/kg/dia por via oral, dividida em duas doses com alimentos (de manhã e à noite).

População pediátrica (apenas tratamento duplo) - Duração do tratamento
- Genótipo 1:
  A duração de tratamento recomendada com tratamento duplo é de 1 ano. Através de extrapolação de dados clínicos de tratamento combinado com interferão convencional em doentes pediátricos (valor preditivo negativo de 96 % para interferão alfa-2b/ribavirina), é altamente improvável que os doentes que não atingem a resposta virológica às 12 semanas, venham a apresentar resposta virológica mantida. Assim, recomenda-se que o tratamento combinado de ViraferonPeg/ribavirina seja suspenso em crianças e doentes adolescentes se, na semana 12, os seus níveis de ARN-VHC tiverem baixado < 2 $\log_{10}$ em comparação com o pré-tratamento, ou se tiverem ARN-VHC detetável na semana 24 de tratamento.
- Genótipos 2 ou 3:
  A duração de tratamento recomendada com tratamento duplo é de 24 semanas.
- Genótipo 4:
  Apenas 5 crianças e adolescentes com Genótipo 4 foram tratados no ensaio clínico ViraferonPeg/ribavirina. A duração de tratamento recomendada com tratamento duplo é de 1 ano. É recomendado que doentes adolescentes e crianças que recebam a associação ViraferonPeg/ribavirina suspendam o tratamento se, na semana 12, os seus níveis de ARN-VHC tiverem baixado < 2 $\log_{10}$ em comparação com o pré-tratamento, ou se tiverem ARN-VHC detetável na semana 24 de tratamento.

Medicamento já não autorizado

ViraferonPeg em monoterapia – Adultos

Dose a administrar

Em monoterapia, o regime de ViraferonPeg é de 0,5 ou 1,0 µg/kg/semana. A menor concentração de ViraferonPeg disponível é de 50 µg/0,5 ml; assim sendo, para doentes aos quais são prescritos 0,5 µg/kg/semana, as doses têm de ser ajustadas por volume, tal como demonstrado na **Tabela 2**. Para a dose de 1,0 µg/kg, podem ser efetuados ajustes de volume similares ou podem ser utilizadas concentrações alternativas, tal como demonstrado na **Tabela 2**. O ViraferonPeg em monoterapia não foi estudado em doentes coinfetados com VHC/VIH.

Tabela 2 Posologia na Monoterapia

	0,5 µg/kg		**1,0 µg/kg**	
Peso corporal (kg)	**Concentração de ViraferonPeg (µg/0,5 ml)**	**Administrar uma vez por semana (ml)**	**Concentração de ViraferonPeg (µg/0,5 ml)**	**Administrar uma vez por semana (ml)**
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

O volume mínimo administrável da caneta é de 0,2 ml.

* É necessário utilizar o frasco para injetáveis.

** Para doentes > 120 kg, a dose de ViraferonPeg deve ser calculada com base no peso individual do doente. Para tal, poderá ser necessário utilizar uma combinação de várias concentrações e volumes de ViraferonPeg.

Duração do tratamento

Para os doentes que apresentam resposta virológica na semana 12, o tratamento deverá ser prolongado durante um período adicional de pelo menos três meses (i.e., um total de seis meses). A decisão de prolongar a terapêutica até um ano de tratamento deverá basear-se noutros fatores de prognóstico (p.ex., genótipo, idade > 40 anos, sexo masculino, fibrose em ponte).

Modificação da dose em todos os doentes (em monoterapia e em tratamento combinado)

Caso se observe desenvolvimento de reações adversas graves ou alterações laboratoriais no decurso do tratamento com ViraferonPeg em monoterapia ou em tratamento combinado, as doses de ViraferonPeg e/ou ribavirina têm de ser modificadas, conforme apropriado, até ao desaparecimento das reações adversas. Não é recomendada a redução de dose de boceprevir. Boceprevir não pode ser administrado sem a associação com ViraferonPeg e ribavirina.

Como a adesão pode ser importante para o resultado do tratamento, a dose de ViraferonPeg e ribavirina deve ser mantida tão próxima quanto possível da dose padrão recomendada. Foram desenvolvidas, no âmbito dos ensaios clínicos, normas orientadoras sobre alterações posológicas.

Normas orientadoras sobre redução da dose relativas ao tratamento combinado

Tabela 2a Normas orientadoras sobre alterações posológicas relativas ao tratamento combinado baseadas nos parâmetros laboratoriais

Valores laboratoriais	**Reduzir apenas a dose diária de ribavirina (ver nota 1) se:**	**Reduzir apenas a dose de ViraferonPeg (ver nota 2) se:**	**Suspender o tratamento combinado se:**
Hemoglobina	≥ 8,5 g/dl, e < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl

Medicamento já não autorizado

Adultos: Hemoglobina em Doentes com antecedentes de doença cardíaca estável Crianças e adolescentes: não aplicável	redução ≥ 2 g/dl da hemoglobina durante qualquer período de 4 semanas durante o tratamento (redução permanente da dose)		< 12 g/dl após 4 semanas com a dose reduzida
Leucócitos	-	≥ 1,0 x 10^9/l, e < 1,5 x 10^9/l	< 1,0 x 10^9/l
Neutrófilos	-	≥ 0,5 x 10^9/l, e < 0,75 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Plaquetas	-	≥ 25 x 10^9/l, e < 50 x 10^9/l (adultos) ≥ 50 x 10^9/l, e < 70 x 10^9/l (crianças e adolescentes)	< 25 x 10^9/l (adultos) < 50 x 10^9/l (crianças e adolescentes)
Bilirrubina – direta	-	-	2,5 x LSN*
Bilirrubina - indireta	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (durante > 4 semanas)
Creatinina sérica	-	-	> 2,0 mg/dl
Clearance da creatinina	-	-	Suspender ribavirina se ClCr < 50 ml/min
Alanina aminotransferase (ALT) ou Aspartataminotransferase (AST)	-	-	2 x valores basais e > 10 x LSN* 2 x valores basais e > 10 x LSN*

* Limite superior do normal

Nota 1: Em doentes adultos, a 1ª redução da dose de ribavirina é de 200 mg/dia (exceto em doentes que recebem 1.400 mg, em que a redução da dose deve ser de 400 mg/dia). Se necessário, a 2ª redução da dose é de 200 mg/dia adicionais. Doentes cuja dose de ribavirina seja reduzida para 600 mg por dia recebem uma cápsula de 200 mg de manhã e duas cápsulas de 200 mg à noite. Em doentes adolescentes e crianças, a 1ª redução da dose de ribavirina é para 12 mg/kg/dia, a 2ª redução da dose de ribavirina é para 8 mg/kg/dia.

Nota 2: Em doentes adultos, a 1ª redução da dose de ViraferonPeg é para 1 μg/kg/semana. Se necessário, a 2ª redução da dose de ViraferonPeg é para 0,5 μg/kg/semana. Para doentes em monoterapia com ViraferonPeg: consulte a secção das Normas Orientadoras sobre Redução da Dose Relativas à Monoterapia para redução da dose.
Em doentes adolescentes e crianças, a 1ª redução da dose de ViraferonPeg é para 40 μg/m^2/semana, a 2ª redução da dose de ViraferonPeg é para 20 μg/m^2/semana.

A redução da dose de ViraferonPeg em adultos pode ser alcançada diminuindo o volume prescrito ou utilizando uma concentração menor, tal como demonstrado na **Tabela 2b**. A redução da dose de ViraferonPeg em crianças e adolescentes é alcançada alterando a dose recomendada em dois passos a partir da dose inicial original de 60 μg/m^2/semana para 40 μg/m^2/semana e depois para 20 μg/m^2/semana, se necessário.

Medicamento já não autorizado

Tabela 2b Redução da dose de ViraferonPeg em dois passos no tratamento combinado em adultos

Primeira redução da dose para ViraferonPeg 1 µg/kg				**Segunda redução da dose para ViraferonPeg 0,5 µg/kg**			
Peso corporal (kg)	**Concentração de ViraferonPeg (µg/0,5 ml)**	**Quantidade de ViraferonPeg a administrar (µg)**	**Volume de ViraferonPeg a administrar (ml)**	**Peso corporal (kg)**	**Concentração de ViraferonPeg (µg/0,5 ml)**	**Quantidade de ViraferonPeg a administrar (µg)**	**Volume de ViraferonPeg a administrar (ml)**
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40 – 50	120	48	0,2	40 – 50	50	25	0,25
51 – 64	80	56	0,35	51 – 64	80	32	0,2
65 – 75	100	70	0,35	65 – 75	50	35	0,35
76 – 85	80	80	0,5	76 – 85	120	48	0,2
86 - 105	120	96	0,4	86 – 105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Normas orientadoras sobre redução da dose relativas a ViraferonPeg em monoterapia em adultos

As normas orientadoras sobre alterações da dose nos doentes adultos que utilizam ViraferonPeg em monoterapia estão descritas na **Tabela 3a**.

Tabela 3a Normas orientadoras sobre alterações posológicas relativas a ViraferonPeg em monoterapia em adultos baseadas nos parâmetros laboratoriais

Valores laboratoriais	**Reduzir a dose de ViraferonPeg para metade se:**	**Suspender o tratamento com ViraferonPeg se:**
Neutrófilos	$\geq 0,5 \times 10^9$/l, e $< 0,75 \times 10^9$/l	$< 0,5 \times 10^9$/l
Plaquetas	$\geq 25 \times 10^9$/l, e $< 50 \times 10^9$/l	$< 25 \times 10^9$/l

Para doentes adultos que utilizam 0,5 µg/kg de ViraferonPeg em monoterapia, a redução da dose pode ser alcançada diminuindo o volume prescrito para metade, tal como demonstrado na **Tabela 3b**.

Tabela 3b Dose reduzida de ViraferonPeg no regime de 0,5 µg/kg (0,25 µg/kg) em monoterapia em adultos

Peso corporal (kg)	**Concentração de ViraferonPeg (µg/0,5 ml)**	**Quantidade de ViraferonPeg a administrar (µg)**	**Volume de ViraferonPeg a administrar (ml)**
30-35	50*	8	0,08
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

O volume mínimo administrável da caneta é de 0,2 ml.

* É necessário utilizar o frasco para injetáveis.

** Para doentes > 120 kg, a dose de ViraferonPeg deve ser calculada com base no peso individual do doente. Para tal, poderá ser necessário utilizar uma combinação de várias concentrações e volumes de ViraferonPeg.

Para doentes adultos que utilizam 1,0 µg/kg de ViraferonPeg em monoterapia, a redução da dose pode ser alcançada diminuindo o volume prescrito para metade ou utilizando uma concentração menor, tal como demonstrado na **Tabela 3c**.

Medicamento já não autorizado

Tabela 3c Dose reduzida de ViraferonPeg no regime de 1,0 µg/kg (0,5 µg/kg) em monoterapia em adultos

Peso corporal (kg)	Concentração de ViraferonPeg (µg/0,5 ml)	Quantidade de ViraferonPeg a administrar (µg)	Volume de ViraferonPeg a administrar (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,20
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120**	80	64	0,4

O volume mínimo administrável da caneta é de 0,2 ml.
* É necessário utilizar o frasco para injetáveis.
** Para doentes > 120 kg, a dose de ViraferonPeg deve ser calculada com base no peso individual do doente. Para tal, poderá ser necessário utilizar uma combinação de várias concentrações e volumes de ViraferonPeg.

Medicamento já não autorizado

Populações especiais

Compromisso renal

Monoterapia

ViraferonPeg deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal moderado a grave. Em doentes com disfunção renal moderada (*clearance* da creatinina 30-50 ml/minuto), a dose inicial de ViraferonPeg deve ser reduzida em 25 %. Doentes com disfunção renal grave (*clearance* da creatinina 15-29 ml/minuto) devem ter a dose inicial de ViraferonPeg reduzida em 50 %. Não existem dados disponíveis sobre a utilização de ViraferonPeg em doentes com *clearance* da creatinina < 15 ml/minuto (ver secção 5.2). Os doentes com compromisso renal grave, incluindo os hemodialisados, devem ser mantidos sob rigorosa observação. Se a função renal diminuir durante o tratamento, a terapêutica com ViraferonPeg deve ser suspensa.

Tratamento combinado

Doentes com *clearance* da creatinina < 50 ml/minuto não podem ser tratados com ViraferonPeg em associação com a ribavirina (ver o RCM de ribavirina). Quando administrado em tratamento combinado, os doentes com insuficiência da função renal devem ser vigiados mais cuidadosamente relativamente ao desenvolvimento de anemia.

Compromisso hepático

Não se procedeu à avaliação da segurança e eficácia da terapêutica com ViraferonPeg em doentes com disfunção hepática grave, pelo que ViraferonPeg não deve ser utilizado nestes doentes.

Idosos (≥65 anos de idade)

Não parecem existir efeitos relacionados com a idade ao nível da farmacocinética do ViraferonPeg. Os dados obtidos em doentes idosos tratados com uma dose única de ViraferonPeg sugerem não ser necessário proceder a qualquer alteração da dose de ViraferonPeg em função da idade (ver secção 5.2).

População pediátrica

ViraferonPeg pode ser usado em associação com a ribavirina em doentes pediátricos com idade igual e superior a 3 anos.

Modo de administração

ViraferonPeg deve ser administrado por injeção subcutânea. Para informação sobre manuseamento ver secção 6.6. Os doentes podem autoadministrar o ViraferonPeg se o seu médico assim determinar apropriado e com acompanhamento médico se necessário.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer interferão ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- Antecedentes de doença cardíaca grave preexistente, incluindo doença cardíaca instável ou não controlada nos seis meses prévios (ver secção 4.4);
- Patologias médicas debilitantes e graves;
- Hepatite autoimune ou antecedentes de doença autoimune;
- Disfunção hepática grave ou cirrose hepática descompensada;
- Patologia da tiroide preexistente salvo se for controlável com um tratamento convencional;
- Epilepsia e/ou comprometimento da função do sistema nervoso central (SNC).
- Doentes com VHC/VIH com cirrose e uma pontuação de Child-Pugh ≥ 6.
- Tratamento combinado de ViraferonPeg com telbivudina.

<u>População pediátrica</u>
- Existência de, ou antecedentes de, perturbação grave do foro psiquiátrico, particularmente depressão grave, ideação suicida ou tentativa de suicídio.

<u>Tratamento combinado</u>
Ver também o RCM da ribavirina e boceprevir se o ViraferonPeg se destina a ser administrado em tratamento combinado em doentes com hepatite C crónica.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

<u>Sistema Nervoso Central (SNC) e Psiquiatria</u>
Têm sido observados em alguns doentes efeitos graves sobre o SNC, particularmente depressão, ideação suicida e tentativa de suicídio, durante o tratamento com ViraferonPeg, e após a suspensão do tratamento, maioritariamente durante o período de acompanhamento de 6 meses. Têm sido observados outros efeitos sobre o SNC com os interferões alfa, incluindo comportamento agressivo (por vezes dirigido contra outras pessoas, tal como ideação homicida), perturbações bipolares, mania, confusão e alterações do estado mental. Os doentes devem ser cuidadosamente vigiados para deteção de quaisquer sinais ou sintomas de perturbações do foro psiquiátrico. Face a esta sintomatologia, o médico assistente deverá ter em conta a gravidade potencial destes efeitos indesejáveis e ponderar a necessidade de tratamento apropriado. Em caso de persistência ou agravamento dos sintomas psiquiátricos, ou identificação de ideação suicida ou homicida, recomenda-se a suspensão do tratamento com ViraferonPeg e o acompanhamento do doente com intervenção psiquiátrica se apropriado.

Doentes com existência de, ou antecedentes de perturbações graves do foro psiquiátrico
Se é considerado necessário um tratamento com o peginterferão alfa-2b em doentes adultos com antecedentes ou perturbações graves do foro psiquiátrico, este apenas deve ser iniciado após ter sido assegurado um diagnóstico individualizado apropriado e o tratamento da perturbação do foro psiquiátrico.
- O uso de ViraferonPeg em crianças e adolescentes com perturbações graves do foro psíquico, ou antecedentes das mesmas, é contraindicado (ver secção 4.3). Nas crianças e adolescentes tratados com interferão alfa-2b em associação com ribavirina, a ideação ou tentativa de suicídio foram notificadas mais frequentemente comparativamente com os doentes adultos (2,4 % *vs* 1 %) durante o tratamento e durante um período de seguimento de 6 meses após tratamento. Tal como os doentes adultos, as crianças e adolescentes sofreram outros acontecimentos adversos do foro psiquiátrico (p. ex.: depressão, labilidade emocional e sonolência).

Doentes com consumo/abuso de substâncias
Doentes infetados com VHC que apresentam concomitantemente perturbações associadas ao consumo de substâncias (álcool, canabis, etc.) têm um risco aumentado de desenvolver perturbações do foro psiquiátrico ou exacerbação das perturbações do foro psiquiátrico pré-existentes, quando tratados com interferão alfa. Caso o tratamento com interferão alfa seja considerado necessário nestes doentes, a presença de comorbilidades psiquiátricas e potencial para 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

Medicamento já não autorizado

especialista em dependências, 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 recidiva ou desenvolvimento de perturbações do foro psiquiátrico e consumo de substâncias.

Crescimento e desenvolvimento (crianças e adolescentes)
Durante o tratamento num período até 48 semanas em doentes com idades compreendidas entre os 3 e os 17 anos, foram frequentes a perda de peso e a inibição do crescimento. Os dados a longo prazo disponíveis em crianças tratadas com o tratamento combinado de interferão peguilado/ribavirina são indicativos de um atraso substancial do crescimento. Trinta e dois por cento (30/94) dos indivíduos demonstraram diminuição no percentil de altura para a idade > 15, 5 anos após completar o tratamento (ver secções 4.8 e 5.1).

Avaliação do benefício/ risco em crianças caso a caso
O benefício esperado do tratamento deve ser cuidadosamente avaliado contra os dados de segurança observados em crianças e adolescentes, nos ensaios clínicos (ver secções 4.8 e 5.1).
- É importante considerar que o tratamento combinado induziu uma inibição do crescimento que resultou em altura reduzida para alguns doentes.
- O risco deve ser avaliado face às características da doença da criança, tais como a evidência da progressão da doença (principalmente fibrose), comorbilidades que podem influenciar negativamente a progressão da doença (tal como a coinfeção por VIH), assim como fatores de prognóstico de resposta (genótipo do VHC e carga vírica).

Sempre que possível, a criança deve ser tratada após a fase de maior crescimento da puberdade, com vista a reduzir o risco de inibição de crescimento. Ainda que os dados sejam limitados, no estudo de seguimento a 5-anos não se notou evidência de efeitos a longo prazo na maturação sexual.

Têm sido observados obnubilação e coma com maior significado, incluindo casos de encefalopatia, em alguns doentes, geralmente idosos, tratados com doses mais elevadas para indicações oncológicas. Embora estes efeitos sejam geralmente reversíveis em alguns doentes, a resolução completa poderá demorar até três semanas. Em casos muito raros, ocorreram crises convulsivas com doses elevadas de interferão alfa.

Foi efetuada uma biópsia hepática em todos os doentes dos estudos selecionados na hepatite C crónica, antes da sua inclusão, mas em certos casos (p.ex. doentes com genótipos 2 e 3) o tratamento poderá ser possível sem confirmação histológica. Deverão ser consultadas as orientações atuais de tratamento no sentido de determinar a necessidade de uma biópsia hepática antes de iniciar o tratamento.

Hipersensibilidade aguda
Têm sido observados casos raros de hipersensibilidade aguda (por ex., urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia) durante a terapêutica com interferão alfa-2b. Caso se verifique o desenvolvimento de uma reação deste tipo durante o tratamento com ViraferonPeg, dever-se-á interromper a medicação e instituir imediatamente uma terapêutica médica apropriada. Os casos de erupção cutânea transitória não justificam a interrupção do tratamento.

Sistema cardiovascular
Tal como se verifica com o interferão alfa-2b, deve proceder-se a uma cuidadosa monitorização dos doentes adultos com antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva, enfarte do miocárdio e/ou patologias arrítmicas anteriores ou atuais, que estejam a ser submetidos a uma terapêutica com ViraferonPeg. Recomenda-se que os doentes com perturbações cardíacas preexistentes sejam submetidos a eletrocardiogramas antes e no decurso do tratamento. As arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) respondem geralmente à terapêutica convencional, mas podem requerer a suspensão da terapêutica com ViraferonPeg. Não existem dados em crianças ou adolescentes com antecedentes de doença cardíaca.

Medicamento já não autorizado

Insuficiência hepática
ViraferonPeg aumenta o risco de descompensação hepática e morte em doentes com cirrose. À semelhança do que se verifica com todos os interferões, o tratamento com ViraferonPeg deve ser suspenso em doentes que desenvolvem um prolongamento dos marcadores da coagulação, que poderá indicar uma descompensação hepática. Em doentes cirróticos, deve ser feita uma monitorização cuidadosa das enzimas hepáticas e da função hepática.

Pirexia
Embora a pirexia possa estar associada a síndrome tipo gripal referida habitualmente durante o tratamento com interferão, dever-se-ão excluir outras causas de pirexia persistente.

Hidratação
Deve manter-se uma hidratação adequada nos doentes submetidos a uma terapêutica com ViraferonPeg, visto que tem sido observada hipotensão relacionada com uma depleção de líquidos em alguns doentes tratados com interferões alfa. Poderá ser necessário proceder-se a reidratação.

Alterações pulmonares
Em doentes tratados com interferão alfa, têm sido observados casos raros e ocasionalmente fatais de infiltrações pulmonares, pneumonite e pneumonia. Deve efetuar-se uma radiografia ao tórax a qualquer doente que desenvolva pirexia, tosse, dispneia ou quaisquer outros sintomas respiratórios. Se a radiografia ao tórax revelar infiltrações pulmonares ou se existirem provas de insuficiência funcional pulmonar, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado; caso se revele apropriado, deverá suspender-se o tratamento com interferão alfa. A interrupção imediata da administração de interferão alfa e o tratamento com corticosteroides parecem estar associados à resolução dos acontecimentos adversos a nível pulmonar.

Doença autoimune
Tem sido referido o desenvolvimento de autoanticorpos e doenças autoimunes durante o tratamento com interferões alfa. Os doentes com predisposição para o desenvolvimento de doenças autoimunes podem ter um risco mais elevado. Os doentes com sinais ou sintomas compatíveis com doenças autoimunes devem ser monitorizados cuidadosamente, e a relação benefício-risco da terapêutica prolongada com interferão deverá ser reavaliada (ver também secção 4.4 Alterações da tiroide e secção 4.8).
Foram relatados casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) em doentes com Hepatite C crónica tratados com interferão. Este síndrome é uma doença inflamatória granulomatosa que afeta os olhos, sistema auditivo, meninges, e pele. Se for suspeita de síndrome de VKH, o tratamento antivírico deverá ser interrompido e considerado o tratamento com corticosteroides (ver secção 4.8).

Alterações oculares
Após o tratamento com interferões alfa têm sido referidos casos raros de patologias oftalmológicas, incluindo hemorragias da retina, exsudados retinianos, descolamento seroso da retina e oclusão das artérias ou veias da retina (ver secção 4.8). Todos os doentes devem ser submetidos a um exame oftalmológico antes de iniciar o tratamento. Doentes que refiram sintomas oculares, incluindo perda da acuidade visual ou do campo visual devem ser imediatamente submetidos a um exame oftalmológico completo. Recomendam-se exames periódicos da acuidade visual durante o tratamento com ViraferonPeg, particularmente em doentes com patologias que podem estar associadas à retinopatia, tais como diabetes mellitus ou hipertensão. Deve ser ponderada a suspensão do tratamento com ViraferonPeg em doentes que desenvolvem novas patologias oftalmológicas, ou agravamento de patologias existentes.

Alterações da tiroide
Em casos raros, os doentes adultos aos quais foi administrado interferão alfa para o tratamento da hepatite C crónica desenvolveram alterações da tiroide, tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo. Aproximadamente 21 % das crianças tratadas com ViraferonPeg em associação com ribavirina desenvolveram um aumento na tirotropina (TSH). Outros 2 %, aproximadamente, tiveram uma diminuição transitória abaixo do limite inferior do normal. Antes do início da terapêutica com ViraferonPeg, tem que se proceder à avaliação dos níveis da TSH e qualquer alteração na tiroide detetada na altura tem que ser tratada com terapêutica convencional. Deverão determinar-se os níveis séricos de TSH se, no decurso da terapêutica, um doente desenvolver sintomas compatíveis com possível

Medicamento já não autorizado

disfunção tiroideia. Na presença de disfunção tiroideia, poder-se-á manter o tratamento com ViraferonPeg se for possível manter os níveis de TSH dentro dos limites normais com medicamentos. As crianças e os adolescentes devem ser monitorizados em cada 3 meses para despiste de disfunção da tiroide (p.ex. TSH).

Alterações metabólicas
Têm sido observadas hipertrigliceridemia e agravamento da hipertrigliceridemia, por vezes grave. Consequentemente, recomenda-se a monitorização dos níveis lipídicos.

Coinfeção VHC/VIH
Toxicidade mitocondrial e acidose láctica
Os doentes coinfetados com VIH e tratados com terapêutica antirretrovírica de alta atividade (HAART) podem estar em maior risco de desenvolver acidose láctica. A adição de ViraferonPeg e ribavirina à terapêutica HAART deve ser efetuada com cuidado (ver o RCM da ribavirina).

Descompensação hepática em doentes coinfetados com VHC/VIH com cirrose avançada
Doentes coinfetados com cirrose avançada que recebem HAART podem ter um risco maior de descompensação hepática e morte. Adicionar o tratamento com interferões alfa em monoterapia ou em combinação com ribavirina pode aumentar o risco neste subgrupo populacional. Outros fatores basais em doentes coinfetados que podem estar associados a um risco maior de descompensação hepática incluem o tratamento com didanosina e a concentração sérica de bilirrubina elevada.
Os doentes coinfetados que recebem os tratamentos antirretrovíricos (ARV) e anti-hepatite devem ser cuidadosamente vigiados, avaliando a sua pontuação de Child-Pugh durante o tratamento. Os doentes que progredirem para descompensação hepática devem suspender imediatamente o tratamento anti-hepatite e o tratamento ARV deve ser reavaliado.

Alterações hematológicas em doentes coinfetados com VHC/VIH
Doentes coinfetados com VHC/VIH que recebem tratamento com peginterferão alfa-2b/ribavirina e HAART poderão estar em maior risco de desenvolver alterações hematológicas (tais como neutropenia, trombocitopenia e anemia) quando comparados com doentes mono-infetados com VHC. Embora a maioria deles possa ser controlada pela redução da dose, deve ser efetuada a monitorização cuidadosa dos valores hematológicos nesta população de doentes (ver secção 4.2 e "Testes laboratoriais" em baixo e secção 4.8).
Os doentes tratados com a combinação terapêutica de ViraferonPeg e ribavirina e zidovudina apresentam maior risco de desenvolver anemia e deste modo não é recomendada a utilização concomitante desta associação com zidovudina (ver secção 4.5).

Doentes com contagens CD4 baixas
Em doentes coinfetados com VHC/VIH, estão disponíveis dados limitados de eficácia e segurança (N = 25) em doentes com contagens CD4 inferiores a 200 células/µl. Consequentemente é necessária precaução no tratamento de doentes com contagens CD4 baixas.

Por favor consulte os respetivos RCMs dos medicamentos antirretrovíricos que estão a ser administrados concomitantemente com a terapêutica para o VHC, por forma a tomar conhecimento e controlar as toxicidades específicas para cada medicamento, e o potencial de sobreposição de toxicidades com o ViraferonPeg e a ribavirina.

Coinfeção VHC/VHB
Foram notificados casos de reativação do vírus da hepatite B (alguns deles com consequências graves) em doentes coinfetados com o vírus da hepatite B e C tratados com interferão. A frequência desta reativação é aparentemente baixa.
Antes do início do tratamento da hepatite C com interferão, deve ser efetuada a pesquisa de hepatite B em todos os doentes. Os doentes coinfetados com hepatite B e C devem ser monitorizados e controlados de acordo com as orientações clínicas atuais.

Medicamento já não autorizado

Afeções dentais e periodontais
Têm sido notificadas afeções dentais e periodontais, que podem levar a perda de dentição, em doentes que recebem tratamento combinado de ViraferonPeg com a ribavirina. Adicionalmente, a xerostomia pode danificar a dentição e as membranas mucosas da boca durante o tratamento prolongado com a associação de ViraferonPeg e ribavirina. Os doentes devem lavar cuidadosamente os dentes duas vezes por dia e ser submetidos a exames dentários regulares. Adicionalmente, alguns doentes podem ter vómitos. Se ocorrer esta reação, os doentes devem ser aconselhados a lavar a boca cuidadosamente após o vómito.

Indivíduos recetores de transplantes de órgãos
Não foram realizados estudos sobre a segurança e a eficácia de ViraferonPeg em monoterapia ou em associação com a ribavirina no tratamento de indivíduos com hepatite C recetores de transplantes de fígado ou de outros órgãos. Os dados preliminares indicam que a terapêutica com o interferão alfa pode estar associada com um aumento da taxa de rejeição de enxertos de rim. Foram também notificadas rejeições de enxertos de fígado.

Outros
Dada a referência a casos de exacerbação de doença psoriática preexistente e sarcoidose devido ao tratamento com interferão alfa, ViraferonPeg só deverá ser utilizado em doentes com psoríase ou sarcoidose se o potencial benefício justificar o potencial risco.

Exames laboratoriais
Recomenda-se que todos os doentes sejam submetidos a análises hematológicas e de bioquímica padrão e a provas da função tiroideia antes do início da terapêutica. Indicam-se seguidamente os valores basais admissíveis que podem ser considerados como valores de referência antes do início da terapêutica com ViraferonPeg:

- Plaquetas ≥ 100.000/mm^3
- Número de neutrófilos ≥ 1.500/mm^3
- Nível da TSH devem situar-se dentro dos limites normais

As avaliações laboratoriais deverão ser efetuadas nas semanas 2 e 4 da terapêutica e, em seguida, periodicamente conforme clinicamente apropriado. Os níveis de ARN-VHC devem ser monitorizados periodicamente durante o tratamento (ver secção 4.2).

Monoterapia de manutenção de longa duração
Foi demonstrado num estudo clínico que o peginterferão alfa-2b numa dose baixa (0,5 µg/kg/semana) não é eficaz em monoterapia como manutenção a longo prazo (para uma duração média de 2,5 anos) para a prevenção da progressão da doença em não respondedores com cirrose compensada. Não foi observado qualquer efeito estatisticamente significativo no tempo para desenvolvimento do primeiro acontecimento clínico (descompensação hepática, carcinoma hepatocelular, morte e/ou transplante de fígado) quando comparado com a ausência de tratamento. ViraferonPeg não deve por isso ser utilizado em monoterapia como manutenção a longo prazo.

Informações importantes sobre alguns ingredientes de ViraferonPeg
Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, má absorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.
Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por 0,7 ml, ou seja, é essencialmente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Telbivudina
Um ensaio clínico que avaliou a associação de telbivudina, 600 mg por dia, com interferão alfa-2a peguilado, uma administração subcutânea semanal de 180 microgramas, revelou que esta combinação está associada a um risco aumentado de desenvolvimento de neuropatia periférica. O mecanismo

Medicamento já não autorizado

destes eventos é desconhecido (ver secções 4.3, 4.4 e 4.5 do RCM da telbivudina). A segurança e eficácia de telbivudina em associação com interferões para o tratamento de hepatite B crónica não foram demonstradas, pelo que a associação de PegIntron com telbivudina é contraindicada (ver secção 4.3).

Metadona

Em doentes com hepatite C crónica que estavam a receber uma terapêutica de manutenção estável com metadona e não previamente expostos ao peginterferão alfa-2b, a adição de PegIntron 1,5 microgramas/kg/semana por via subcutânea durante 4 semanas aumentou a AUC da R-metadona em aproximadamente 15 % (IC de 95 % para uma estimativa de razão AUC de 103-128 %). Desconhece-se o significado clínico desta observação; no entanto, os doentes devem ser vigiados em relação ao aparecimento de sinais e sintomas de efeito sedativo aumentado, bem como de depressão respiratória. Deve ser considerado o risco de prolongamento do intervalo QTc, especialmente em doentes a receber uma dose elevada de metadona.

Efeito do Peginterferão alfa-2b nos Medicamentos Administrados Concomitantemente

A potencial interação do peginterferão alfa-2b (PegIntron) com os substratos de enzimas metabólicas foi avaliada em 3 estudos clínicos de farmacologia em dose múltipla. Nestes estudos os efeitos de regimes de tratamento em dose múltipla com peginterferão alfa-2b (PegIntron) foram estudados em indivíduos com Hepatite C (1,5 mcg/semana) ou indivíduos saudáveis (1 mcg/semana ou 3 mcg/semana) (**Tabela 4**). Não foi observada uma interação farmacocinética clinicamente relevante entre o peginterferão alfa-2b (PegIntron) e a tolbutamida, o midazolam ou a dapsona; desta forma, não é necessário qualquer ajuste posológico quando o peginterferão alfa-2b (PegIntron) é administrado com medicamentos metabolizados por CYP2C9, CYP3A4 e N-acetiltransferase. A administração concomitante de peginterferão alfa-2b (PegIntron) com cafeína ou desipramina aumentou moderadamente a exposição à cafeína e à desipramina. Quando se administra PegIntron com medicamentos metabolizados pelo CYP1A2 ou CYP2D6, não é provavel que a diminuição da atividade do citocromo P 450 tenha impacto clínico, exceto com medicamentos que tenham uma estreita margem terapêutica (**Tabela 5**).

Tabela 4 Efeito do Peginterferão alfa-2b nos Medicamentos Administrados Concomitantemente

Medicamento administrado concomitantemente	**Dose de peginterferão alfa-2b**	**População em estudo**	**Razão Geométrica Média (Razão com/sem peginterferão alfa-2b)**	
			AUC (90% IC)	**C_{max} (90% IC)**
Cafeína (substrato do CYP1A2)	1,5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Indivíduos com Hepatite C Crónica (N=22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 mcg/kg/semana (4 semanas)	Indivíduos Saudáveis (N=24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05; 1,19)
	3 mcg/kg/semana (2 semanas)	Indivíduos Saudáveis (N=13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamida (substrato do CYP2C9)	1,5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Indivíduos com Hepatite C Crónica (N=22)	1,1# (0,94; 1,28)	NA
	1 mcg/kg/semana (4 semanas)	Indivíduos Saudáveis (N=24)	0,90# (0,81; 1,00)	NA
	3 mcg/kg/semana (2 semanas)	Indivíduos Saudáveis (N=13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Bromidrato de dextrometorfano (substrato do CYP2D6 e CYP3A)	1,5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Indivíduos com Hepatite C Crónica (N=22)	0,96## (0,73; 1,26)	NA
	1 mcg/kg/semana (4 semanas)	Indivíduos Saudáveis (N=24)	2,03# (1,55; 2,67)	NA

Medicamento já não autorizado

Medicamento administrado concomitantemente	Dose de peginterferão alfa-2b	População em estudo	Razão Geométrica Média (Razão com/sem peginterferão alfa-2b)	
			AUC (90% IC)	C_{max} (90% IC)
Desipramina (substrato do CYP2D6)	3 mcg/kg/semana (2 semanas)	Indivíduos Saudáveis (N=13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)
Midazolam (substrato do CYP3A4)	1,5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Indivíduos com Hepatite C Crónica (N=24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94; 1,33)
	1 mcg/kg/semana (4 semanas)	Indivíduos Saudáveis (N=24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 mcg/kg/semana (2 semanas)	Indivíduos Saudáveis (N=13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07; 1,43)
Dapsona (substrato da N-acetiltransferase)	1,5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Indivíduos com Hepatite C Crónica (N=24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

Calculado a partir de dados de urina colhida durante um intervalo de 48 horas.
Calculado a partir de dados de urina colhida durante um intervalo de 24 horas.

Tabela 5 Precauções para administração concomitante (PegIntron deve ser administrado com precaução quando administrado concomitantemente com os seguintes medicamentos)

Medicamentos	Sinais, Sintomas e Tratamento	Mecanismo e Fatores de Risco
Teofilina	A administração concomitante de teofilina com o medicamento (PegIntron) pode aumentar a concentração sanguínea de teofilina. É recomendada precaução na administração concomitante com o medicamento (PegIntron). Deve ser consultado o folheto informativo da teofilina quando administrado concomitantemente com o medicamento (PegIntron).	O metabolismo da teofilina é suprimido por ação inibitória do medicamento (PegIntron) no CYP1A2.
Tioridazina	A administração concomitante de tioridazina com o medicamento (PegIntron) pode aumentar a concentração sanguínea de tioridazina. É recomendada precaução na administração concomitante com o medicamento (PegIntron). Deve ser consultado o folheto informativo da tioridazina quando administrado concomitantemente com o medicamento (PegIntron).	O metabolismo da tioridazina é suprimido por ação inibitória do medicamento (PegIntron) no CYP2D6.
Teofilina, Antipirina, Varfarina	Tem sido notificado o aumento da concentração sanguínea destes medicamentos quando administrados em combinação com outras preparações de interferão, pelo que deve ser tida precaução.	O metabolismo hepático dos outros medicamentos pode estar suprimido.

Medicamento já não autorizado

Medicamentos	Sinais, Sintomas e Tratamento	Mecanismo e Fatores de Risco
Zidovudina	Quando administrado em combinação com outras preparações de interferão pode ser reforçado o efeito supressor na medula óssea e pode ocorrer agravamento da redução das células sanguíneas, tal como diminuição dos glóbulos brancos.	O mecanismo de ação não é conhecido, mas considera-se que ambos os medicamentos têm efeito depressor da medula óssea.
Terapêutica imunossupressora	Quando administrada em combinação com outras preparações de interferão, o efeito da terapêutica imunossupressora pode ser diminuído em doentes transplantados (rim, medula óssea, etc.).	Considera-se que podem ser induzidas reações de rejeição de enxerto.

Num estudo farmacocinético de doses múltiplas não se verificaram interações farmacocinéticas entre ViraferonPeg e ribavirina.

Coinfeção VHC/VIH

Análogos nucleósidos
A utilização de análogos nucleósidos, em monoterapia ou em associação com outros nucleósidos, tem originado acidose láctica. Farmacologicamente, a ribavirina aumenta os metabolitos fosforilados dos nucleósidos purina *in vitro*. Esta atividade pode potenciar o risco de acidose láctica induzida pelos análogos dos nucleósidos purina (p. ex. didanosina ou abacavir). Não se recomenda a administração concomitante da ribavirina e da didanosina. Têm sido relatados casos de toxicidade mitocondrial, em particular acidose láctica e pancreatite, por vezes fatal (ver o RCM da ribavirina).

Têm sido notificados casos de exacerbação de anemia devido a ribavirina quando a zidovudina faz parte do regímen utilizado no tratamento de VIH, contudo o mecanismo exato permanece por esclarecer. Não é recomendado o uso concomitante de ribavirina com zidovudina devido a um aumento do risco de anemia (ver secção 4.4). Deve ser considerada a possibilidade de substituição de zidovudina num tratamento antirretrovírico (ARV) combinado, se este regímen já estiver estabelecido. Esta medida seria particularmente importante em doentes com antecedentes de anemia induzida por zidovudina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção masculina e feminina
ViraferonPeg só deverá ser utilizado em mulheres em idade fértil se estas estiverem a utilizar um método contracetivo eficaz durante o tratamento.

Tratamento combinado com ribavirina
Tem que ser usado extremo cuidado para evitar a gravidez em doentes do sexo feminino ou em parceiras sexuais de doentes do sexo masculino que tomam ViraferonPeg em associação com a ribavirina. As doentes do sexo feminino com potencial para engravidar têm que utilizar um método contracetivo eficaz no decurso do tratamento e durante o período de 4 meses após a conclusão do mesmo. Os doentes do sexo masculino ou as suas parceiras sexuais têm que utilizar um método contracetivo eficaz no decurso do tratamento e durante o período de 7 meses após a conclusão do mesmo (ver o RCM da ribavirina).

Medicamento já não autorizado

Gravidez
Não existem dados suficientes sobre a utilização de interferão alfa-2b em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O interferão alfa-2b tem demonstrado ser abortivo em primatas. ViraferonPeg é também passível de provocar esse efeito.
Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. ViraferonPeg deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o potencial risco para o feto.

Tratamento combinado com ribavirina
A ribavirina causa graves anomalias congénitas quando administrada durante a gravidez, assim sendo a terapêutica com ribavirina é contraindicada em mulheres grávidas.

Amamentação
Desconhece-se se os componentes deste medicamento são excretados no leite materno. Devido ao potencial de indução de reações adversas em lactentes, deve interromper-se a amamentação antes do início do tratamento.

Fertilidade
Não existem dados disponíveis sobre os potenciais efeitos do tratamento com ViraferonPeg na fertilidade feminina ou masculina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes que desenvolvam fadiga, sonolência ou confusão durante o tratamento com ViraferonPeg devem ser aconselhados a evitar a condução de veículos e o uso de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Adultos
Tratamento triplo
Consultar o RCM do boceprevir.

Tratamento duplo e monoterapia
Resumo do perfil de segurança
As reações adversas mais frequentemente notificadas, relacionadas com o tratamento, durante os ensaios clínicos com ViraferonPeg em associação com ribavirina em adultos, verificadas em mais de metade dos sujeitos do estudo, foram fadiga, cefaleias e reação no local da injeção. Adicionalmente as reações adversas notificadas em mais de 25 % dos indivíduos incluíram, náuseas, arrepios, insónia, anemia, pirexia, mialgia, astenia, dor, alopecia, anorexia, perda de peso, depressão, erupção cutânea e irritabilidade. As reações adversas mais frequentemente notificadas foram na sua maioria de gravidade ligeira a moderada e foram resolvidas sem a necessidade de alteração da dose ou interrupção do tratamento. Fadiga, alopecia, prurido, náusea, anorexia, diminuição de peso, irritabilidade e insónia ocorreram numa taxa notavelmente mais baixa em doentes tratados com ViraferonPeg em monoterapia em comparação com os tratados com tratamento combinado (ver **Tabela 6**).

Resumo tabular das reações adversas
As seguintes reações adversas relacionadas com o tratamento foram notificadas em adultos em ensaios clínicos ou através de farmacovigilância pós-comercialização em doentes tratados com peginterferão alfa-2b, incluindo ViraferonPeg em monoterapia ou ViraferonPeg/ribavirina. Estas reações encontram-se listadas na **Tabela 6** por sistema de classes de órgãos e frequências (muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100), raros (≥1/10.000, <1/1.000), muito raros (<1/10.000) ou desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).
Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 6 Reações adversas notificadas em adultos em ensaios clínicos ou através de farmacovigilância pós-comercialização em doentes tratados com peginterferão alfa-2b, incluindo ViraferonPeg em monoterapia ou ViraferonPeg + ribavirina

Medicamento já não autorizado

Infeções e Infestações	
Muito frequentes:	Infeção vírica*, faringite*
Frequentes:	Infeção bacteriana (incluindo sepsia), infeção fúngica, gripe, infeção das vias respiratórias superiores, bronquite, *herpes simplex*, sinusite, otite média, rinite
Pouco frequentes:	Infeção no local de injeção, infeção das vias respiratórias inferiores
Desconhecido:	Reativação da hepatite B em doentes coinfetados com VHC/VHB
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito frequentes:	Anemia, neutropenia
Frequentes:	Anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatia
Muito raros:	Anemia aplásica
Desconhecido:	Aplasia dos glóbulos vermelhos puros
Doenças do sistema imunitário	
Pouco frequentes:	Hipersensibilidade a fármacos
Raros:	Sarcoidose
Desconhecido:	Reações de hipersensibilidade agudas incluindo angioedema, anafilaxia e reações anafiláticas incluindo choque anafilático, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica, lúpus eritematoso sistémico
Doenças endócrinas:	
Frequentes:	Hipotiroidismo, hipertiroidismo
Doenças do metabolismo e da nutrição:	
Muito frequentes:	Anorexia
Frequentes:	Hipocalcemia, hiperuricemia, desidratação, apetite aumentado
Pouco frequentes:	Diabetes mellitus, hipertrigliceridemia
Raros:	Cetoacidose diabética
Perturbações do foro psiquiátrico	
Muito frequentes:	Depressão, ansiedade, labilidade emocional*, concentração alterada, insónia
Frequentes:	Agressão, agitação, fúria, humor modificado, comportamento anormal, nervosismo, perturbações do sono, libido diminuída, apatia, sonhos anormais, choro
Pouco frequentes:	Suicídio, tentativa de suicídio, ideação suicida, psicose, alucinações, ataques de pânico
Raros:	Perturbações bipolares
Desconhecido:	Ideação homicida, mania
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes:	Cefaleias, tonturas
Frequentes:	Amnésia, memória alterada, síncope, enxaqueca, ataxia, confusão, nevralgia, parestesia, hipostesia, hiperestesia, hipertonia, sonolência, atenção alterada, tremor, disgeusia
Pouco frequentes:	Neuropatia, neuropatia periférica
Raros:	Convulsões
Muito raros:	Hemorragia vascular cerebral, isquémia vascular cerebral, encefalopatia
Desconhecido:	Paralisia facial, mononeuropatias
Afeções oculares	
Frequentes:	Perturbações visuais, visão turva, fotofobia, conjuntivite, irritação ocular, alterações lacrimais, dor ocular, olho seco
Pouco frequentes:	Exsudados retinianos
Raros:	Perda de acuidade visual ou dos campos visuais, hemorragia na retina, retinopatia, oclusão da artéria da retina, oclusão da veia da retina, nevrite ótica, edema papilar, edema macular
Desconhecido:	Descolamento seroso da retina

Medicamento já não autorizado

Afeções do ouvido e do labirinto	
Frequentes:	Deficiência auditiva/perda da audição, acufenos, vertigens
Pouco frequentes:	Dor de ouvidos
Cardiopatias	
Frequentes:	Palpitações, taquicardia
Pouco frequentes:	Enfarte do miocárdio
Raros:	Insuficiência cardíaca congestiva, miocardiopatia, arritmia, pericardite
Muito raros:	Isquémia cardíaca
Desconhecido:	Derrame pericárdico
Vasculopatias	
Frequentes:	Hipotensão, hipertensão, afrontamentos
Raros:	Vasculite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito frequentes:	Dispneia*, tosse*
Frequentes:	Disfonia, epistaxe, perturbação respiratória, congestão das vias respiratórias, congestão sinusal, congestão nasal, rinorreia, secreção aumentada das vias respiratórias superiores, dor faringolaríngea
Muito raros:	Doença pulmonar intersticial
Desconhecido:	Fibrose pulmonar, hipertensão arterial pulmonar[#]
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes:	Vómitos*, náuseas, dor abdominal, diarreia, xerostomia*
Frequentes:	Dispepsia, doença de refluxo gastroesofágico, estomatite, ulceração da boca, glossodinia, hemorragia gengival, obstipação, flatulência, hemorroidas, queilite, distensão abdominal, gengivite, glossite, anomalia dentária
Pouco frequentes:	Pancreatite, dor na boca
Raros:	Colite isquémica
Muito raros:	Colite ulcerosa
Desconhecido:	Pigmentação da língua
Afeções hepatobiliares	
Frequentes:	Hiperbilirrubinemia, hepatomegalia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes:	Alopécia, prurido*, pele seca*, erupção cutânea*
Frequentes:	Psoríase, reação de fotossensibilidade, erupção cutânea maculopapular, dermatite, erupção eritematosa, eczema, suores noturnos, hiperidrose, onicoclasia, furúnculos, eritema, urticária, textura capilar anormal, anomalia das unhas
Raros:	Sarcoidose cutânea
Muito raros:	Síndrome de *Stevens-Johnson*, necrose epidérmica tóxica, eritema multiforme
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes:	Mialgia, artralgia, dor musculosquelética
Frequentes:	Artrite, dorsalgia, espasmos musculares, dor nas extremidades
Pouco frequentes:	Dor óssea, fraqueza muscular
Raros:	Rabdomiólise, miosite, artrite reumatoide
Doenças renais e urinárias	
Frequentes:	Frequência na micção, poliúria, alterações urinárias
Raros:	Falência renal, insuficiência renal
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Frequentes:	Amenorreia, dor mamária, menorragia, perturbações menstruais, anomalia do ovário, afeção vaginal, disfunção sexual, prostatite, disfunção eréctil
Perturbações gerais e alterações no local de administração	

Medicamento já não autorizado

Muito frequentes:	Reação no local da injeção*, inflamação no local da injeção, fadiga, astenia, irritabilidade, arrepios, pirexia, estado gripal , dor
Frequentes:	Dor torácica, desconforto torácico, dor no local de injeção, mal-estar, edema facial, edema periférico, sensação anormal, sede
Raros:	Necrose no local de injeção
Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequentes:	Diminuição de peso

*Estas reações adversas, nos ensaios clínicos, eram frequentes (≥1/100, <1/10) em doentes tratados com ViraferonPeg em monoterapia.
#Efeito de classe para medicamentos com interferão, consultar em Hipertensão arterial pulmonar.

Descrição de determinadas reações adversas em adultos
A maioria dos casos de neutropenia e trombocitopenia foi de natureza ligeira (graus 1 ou 2 da OMS). Foram notificados alguns casos de neutropenia mais grave em doentes tratados com as doses recomendadas de ViraferonPeg em associação com ribavirina (grau 3 da OMS: 39 de 186 [21 %] e grau 4 da OMS: 13 de 186 [7 %]).

Num ensaio clínico, aproximadamente 1,2 % dos doentes tratados com ViraferonPeg ou interferão alfa-2b em associação com ribavirina reportaram acontecimentos psiquiátricos potencialmente fatais durante o tratamento. Entre estes acontecimentos incluíram-se ideação suicida e tentativa de suicídio (ver secção 4.4).

Os acontecimentos adversos cardiovasculares (EACV), em particular arritmias, pareceram estar relacionados, na maioria dos casos, com doença CV pré-existente e com a terapêutica cardiotóxica anterior (ver secção 4.4). Foram referidos casos raros de cardiomiopatia, que pode ser reversível após suspensão do tratamento com interferão alfa, em doentes sem sinais anteriores de doença cardíaca.

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.

Patologias oftalmológicas relatadas raramente com interferões alfa incluem retinopatias (incluindo edema macular), hemorragias da retina, oclusão das artérias ou veias da retina, exsudados retinianos, perda da acuidade visual ou do campo visual, nevrite ótica e edema papilar (ver secção 4.4).

Tem sido notificada com a utilização de interferões alfa uma grande variedade de patologias autoimunes e com mediação imunitária incluindo alterações da tiroide, lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatoide (início ou agravamento), púrpura idiopática e trombocitopénica trombótica, vasculite, neuropatias incluindo mononeuropatias e síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (ver também secção 4.4).

Doentes coinfetados com VHC/VIH
Resumo do perfil de segurança
Para os doentes coinfetados com VHC/VIH que recebem ViraferonPeg em associação com a ribavirina, outros efeitos indesejáveis (que não foram notificados em doentes mono-infetados) que têm sido notificados nos estudos com uma frequência > 5 % foram: candidíase oral (14 %), lipodistrofia adquirida (13 %), linfócitos CD4 diminuídos (8 %), apetite diminuído (8 %), gama-glutamiltransferase aumentada (9 %), dorsalgia (5 %), amilasemia aumentada (6 %), lactacidemia aumentada (5 %), hepatite citolítica (6 %), lípase aumentada (6 %) e dor nos membros (6 %).

Descrição de determinadas reações adversas
Toxicidade mitocondrial
Foram notificadas toxicidade mitocondrial e acidose láctica em doentes seropositivos para o VIH a receber um regime de INTR em associação com a ribavirina para a coinfeção por VHC (ver secção 4.4).

Medicamento já não autorizado

Valores laboratoriais para os doentes coinfetados com VHC/VIH
Embora as toxicidades hematológicas neutropenia, trombocitopenia e anemia ocorressem mais frequentemente em doentes coinfetados com VHC/VIH, a maioria pode ser controlada pela alteração da dose e raramente foi necessária a suspensão prematura do tratamento (ver secção 4.4). As alterações hematológicas foram notificadas mais frequentemente em doentes a receber ViraferonPeg em associação com a ribavirina, em comparação com os doentes a receber o interferão alfa-2b em associação com a ribavirina. No Estudo 1 (ver secção 5.1), foi observada uma diminuição no número absoluto de neutrófilos abaixo de 500 células/mm^3 em 4 % (8/194) dos doentes e foi observada uma diminuição nas plaquetas abaixo de 50.000/mm^3 em 4 % (8/194) dos doentes a receber ViraferonPeg em associação com a ribavirina. Foi notificada anemia (hemoglobina < 9,4 g/dl) em 12 % (23/194) dos doentes tratados com ViraferonPeg em associação com a ribavirina.

Diminuição dos linfócitos CD4
O tratamento com ViraferonPeg em associação com a ribavirina foi associado a diminuições nas contagens absolutas das células CD4+ no período das primeiras 4 semanas sem uma redução na percentagem de células CD4+. A diminuição nas contagens das células CD4+ foi reversível após redução da dose ou cessação da terapêutica. A utilização de ViraferonPeg em associação com a ribavirina não teve qualquer impacto negativo observável no controlo da viremia do VIH durante a terapêutica e o período de acompanhamento. Estão disponíveis dados de segurança limitados (N = 25) em doentes coinfetados com contagens das células CD4+ < 200/µl (ver secção 4.4).

Por favor consulte os respetivos RCMs dos medicamentos antirretrovíricos que estão a ser administrados concomitantemente com a terapêutica para o VHC, por forma a tomar conhecimento e controlar as toxicidades específicas para cada medicamento, e o potencial de sobreposição de toxicidades com o ViraferonPeg e a ribavirina.

População pediátrica
Resumo do perfil de segurança
Num ensaio clínico com 107 crianças e adolescentes (3 a 17 anos de idade) tratados com a associação de ViraferonPeg e ribavirina, foram necessários ajustes na dose em 25 % dos doentes, mais frequentemente em caso de anemia, neutropenia e perda de peso. No geral, o perfil de reações adversas em crianças e adolescentes foi semelhante ao observado em adultos, apesar de existir uma preocupação pediátrica específica relativa à inibição do crescimento. Durante o tratamento combinado até 48 semanas com ViraferonPeg e ribavirina foi observada inibição do crescimento que resultou em altura reduzida em alguns doentes (ver secção 4.4). A perda de peso e a inibição do crescimento foram muito frequentes durante o tratamento (no final do tratamento, a diminuição média, a partir do valor base, nos percentis de peso e altura foi de 15 percentis e 8 percentis, respetivamente) e houve uma redução da velocidade de crescimento (< 3º percentil em 70 % dos doentes).

No final das 24 semanas de seguimento pós-tratamento, a diminuição média, a partir do valor base, nos percentis de peso e altura foi ainda de 3 percentis e 7 percentis, respetivamente, e 20 % das crianças continuavam a ter inibição do crescimento (velocidade de crescimento < 3º percentil). Dos 107 indivíduos noventa e quatro foram recrutados para o estudo de seguimento a longo prazo de 5 anos. Os efeitos no crescimento foram menores nos indivíduos tratados durante 24 semanas do que nos tratados durante 48 semanas. De entre os indivíduos tratados durante 24 ou 48 semanas os percentis de altura por idade diminuíram 1.3 e 9.0 respetivamente, desde o pré-tratamento ao fim do seguimento a longo prazo. Vinte e quatro por cento dos indivíduos (11/46) tratados durante 24 semanas e 40% dos indivíduos (19/48) tratados durante 48 semanas tiveram uma diminuição do percentil de altura para a idade > 15 desde o pré-tratamento até ao fim do seguimento de longo prazo de 5 anos em comparação com os percentis de base no pré-tratamento. Observou-se que onze por cento dos indivíduos (5/46) tratados durante 24 semanas e 13% dos indivíduos (6/48) tratados durante 48 semanas tiveram uma diminuição no percentil de altura para a idade de base >30 no final dos 5 anos de seguimento a longo prazo. Para o peso, desde o pré-tratamento ao fim do seguimento de longo prazo, o percentil de peso para a idade diminui 1.3 e 5.5 nos indivíduos tratados durante 24 semanas e 48 semanas respetivamente. Para o IMC, desde o pré-tratamento ao fim do seguimento de longo prazo, o percentil de IMC para a idade diminui 1.8 e 7.5 nos indivíduos tratados durante 24 semanas e

Medicamento já não autorizado

48 semanas respetivamente. A diminuição no percentil de altura médio no primeiro ano de acompanhamento a longo-prazo foi mais proeminente em crianças em idade pré-pubertal. A diminuição nos valores de altura, peso e IMC observados durante a fase de tratamento não recuperou totalmente no final do período de seguimento a longo prazo nas crianças tratadas durante 48 semanas, quando comparados com a população normativa (ver secção 4.4).

Na fase de tratamento deste estudo, as reações adversas mais prevalentes em todos os indivíduos foram pirexia (80 %), cefaleias (62 %), neutropenia (33 %), fadiga (30 %), anorexia (29 %) e eritema no local de injeção (29 %). Apenas 1 indivíduo suspendeu a terapêutica devido a uma reação adversa (trombocitopenia). A maior parte das reações adversas notificadas foi de gravidade ligeira ou moderada. Foram notificadas reações adversas graves em 7 % (8/107) do total de indivíduos, incluindo dor no local de injeção (1 %), dor nas extremidades (1 %), cefaleias (1 %), neutropenia (1 %) e pirexia (4 %). As reações adversas importantes decorrentes do tratamento que ocorreram nesta população de doentes foram nervosismo (8 %), agressividade (3 %), fúria (2 %), depressão/humor depressivo (4 %) e hipotiroidismo (3 %) e 5 indivíduos fizeram tratamento com levotiroxina para hipotiroidismo/TSH aumentada.

Resumo tabular das reações adversas
As seguintes reações adversas relacionadas com o tratamento foram notificadas em estudos em crianças e adolescentes tratados com ViraferonPeg em associação com ribavirina. Estas reações estão listadas na **Tabela 7** por sistema de classes de órgãos e frequências (muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100), raros (≥1/10.000, <1/1.000), muito raros (<1/10.000) ou desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 7 Reações adversas notificadas muito frequentemente, frequentemente ou pouco frequentemente em ensaios clínicos em crianças e adolescentes tratados com ViraferonPeg em associação com ribavirina

Infeções e infestações	
Frequentes:	Infeção fúngica, gripe, herpes oral, otite média, faringite estreptocócica, nasofaringite, sinusite
Pouco frequentes:	Pneumonia, ascaríase, enterobíase, herpes zoster, celulite, infeção do trato urinário, gastroenterite
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito frequentes:	Anemia, leucopenia, neutropenia
Frequentes:	Trombocitopenia, linfadenopatia
Doenças endócrinas	
Frequentes:	Hipotiroidismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes:	Anorexia, apetite diminuído
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes:	Ideação suicida[§], tentativa de suicídio[§], depressão, agressividade, labilidade emocional, fúria, agitação, ansiedade, humor modificado, irrequietude, nervosismo, insónia
Pouco frequentes:	Comportamento anormal, humor depressivo, perturbação emocional, medo, pesadelos
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes:	Cefaleias, tonturas
Frequentes:	Disgeusia, síncope, atenção alterada, sonolência, pouca qualidade no sono
Pouco frequentes:	Nevralgia, letargia, parestesia, hipoestesia, hiperatividade psicomotora, tremores
Afeções oculares	
Frequentes:	Dor ocular

Medicamento já não autorizado

Pouco frequentes:	Hemorragia conjuntival, prurido ocular, queratite, visão turva, fotofobia
Afeções do ouvido e do labirinto	
Frequentes:	Vertigens
Cardiopatias	
Frequentes:	Palpitações, taquicardia
Vasculopatias	
Frequentes:	Afrontamentos
Pouco frequentes:	Hipotensão, palidez
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequentes:	Tosse, epistaxe, dor faringolaríngea
Pouco frequentes:	Sibilos, desconforto nasal, rinorreia
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes:	Dor abdominal, dor abdominal alta, vómitos, náuseas
Frequentes:	Diarreia, estomatite aftosa, quilose, ulceração da boca, mal-estar do estômago, dor na boca
Pouco frequentes:	Dispepsia, gengivite
Afeções hepatobiliares	
Pouco frequentes:	Hepatomegália
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes:	Alopécia, xerose cutânea
Frequentes:	Prurido, erupção cutânea, erupção eritematosa, eczema, acne, eritema
Pouco frequentes:	Reações de fotossensibilidade, erupção maculopapulosa, exfoliação cutânea, alteração da pigmentação, dermatite atópica, descoloração da pele
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes:	Mialgia, artralgia
Frequentes:	Dor musculosquelética, dor nas extremidades, dorsalgia
Pouco frequentes:	Contractura muscular, fasciculação e fibrilhação muscular
Doenças renais e urinárias	
Pouco frequentes:	Proteinúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Pouco frequentes:	Sexo feminino: Dismenorreia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes:	Eritema no local de injeção, fadiga, pirexia, rigidez, estado gripal, astenia, dor, mal-estar geral, irritabilidade
Frequentes:	Reação no local de injeção, prurido no local de injeção, erupção cutânea no local de injeção, secura no local de injeção, dor no local de injeção, sensação de frio
Pouco frequentes:	Dor torácica, mal-estar torácico, dor facial
Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequentes:	Taxa de crescimento diminuída (altura e/ou peso diminuído para a idade)
Frequentes:	Tirotropina no sangue aumentada, tiroglobulina aumentada
Pouco Frequentes:	Anticorpo antitiróide positivo
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Pouco Frequentes:	Contusão

[§]efeito da classe dos medicamentos contendo interferão-alfa – notificado com terapêutica convencional com interferão em doentes adultos e pediátricos; com ViraferonPeg notificado em doentes adultos.

Descrição de determinadas reações adversas em crianças e adolescentes
A maior parte das alterações dos valores laboratoriais no ensaio clínico com ViraferonPeg/ribavirina foram ligeiras a moderadas. Algumas diminuições na hemoglobina, leucócitos, plaquetas, neutrófilos e aumentos da bilirrubina podem requerer uma redução da dose ou suspensão permanente da terapêutica (ver secção 4.2). Embora se tenha observado alterações dos valores laboratoriais em alguns doentes no

Medicamento já não autorizado

ensaio clínico quando tratados com ViraferonPeg em associação com ribavirina, os valores voltaram aos níveis basais algumas semanas após o fim da terapêutica.

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 notificadas doses até 10,5 vezes superiores à dose prevista. A dose diária máxima notificada é de 1.200 µg para um dia. Em geral, os acontecimentos adversos verificados em casos de sobredosagem envolvendo o ViraferonPeg são consistentes com o seu perfil de segurança conhecido; no entanto, a gravidade dos acontecimentos pode aumentar. Os métodos habitualmente utilizados para aumentar a eliminação de fármacos, por ex.: diálise, não demonstraram utilidade. Não se encontra disponível, nenhum antídoto para o ViraferonPeg; assim sendo, recomenda-se em casos de sobredosagem, o tratamento sintomático e vigilância apertada do doente. Se disponível, aconselha-se que os prescritores consultem um centro antiveneno (CIAV).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunoestimulantes, Interferões; código ATC: L03AB10.

O interferão alfa-2b recombinante encontra-se conjugado através de uma ligação covalente com monometoxi-polietilenoglicol, num grau de substituição médio de 1 mole de polímero/mole de proteína. A massa molecular média é de aproximadamente 31.300 daltons, dos quais aproximadamente 19.300 são constituídos pela fração proteica.

Mecanismo de ação
Os estudos *in vitro* e *in vivo* sugerem que a atividade biológica do ViraferonPeg provém do seu componente interferão alfa-2b.

Os interferões exercem as suas atividades celulares pela ligação a recetores específicos de membrana na superfície celular. Estudos realizados com outros interferões demonstraram especificidade de espécie. Todavia, algumas espécies de macacos, como por ex., o macaco Rhesus, são suscetíveis a estímulos farmacodinâmicos após exposição a interferões humanos tipo 1.

Após a ligação à membrana celular, o interferão inicia uma complexa sequência de mecanismos intracelulares que incluem a indução de determinadas enzimas. Pensa-se que este processo é, pelo menos em parte, responsável por várias respostas celulares ao interferão, incluindo inibição da replicação vírica em células infetadas pelo vírus, supressão da proliferação celular e atividades imunomoduladoras, tais como intensificação da atividade fagocítica dos macrófagos e aumento da citotoxicidade específica dos linfócitos relativamente a células alvo. Qualquer destas atividades ou todas elas poderão contribuir para os efeitos terapêuticos do interferão.

O interferão alfa-2b recombinante inibe também a replicação vírica *in vitro* e *in vivo*. Embora se desconheça o mecanismo exato de ação antivírica do interferão alfa-2b recombinante, este parece alterar o metabolismo da célula hospedeira. Esta ação inibe a replicação vírica ou, se ocorrer replicação, os viriões da progénie serão incapazes de deixar a célula.

Efeitos farmacodinâmicos
A farmacodinamia do ViraferonPeg foi avaliada num ensaio de doses únicas crescentes, realizado em indivíduos saudáveis, em que se procedeu à determinação de alterações da temperatura oral, das

Medicamento já não autorizado

concentrações de proteínas efetoras, tal como a neopterina sérica e a 2'5'-oligoadenilato sintetase (2'5'-OAS), para além das contagens de leucócitos e neutrófilos. Os indivíduos tratados com ViraferonPeg apresentaram pequenas elevações, relacionadas com a dose, da temperatura corporal. Após a utilização de doses únicas de ViraferonPeg compreendidas entre 0,25 e 2,0 microgramas/kg/semana, registou-se um aumento das concentrações séricas de neopterina em função da dose administrada. As descidas das contagens de neutrófilos e leucócitos observadas no final da semana 4 apresentavam uma correlação com a dose de ViraferonPeg.

Eficácia e segurança clínicas – Adultos

Tratamento triplo com ViraferonPeg, ribavirina e boceprevir

Consultar o RCM do boceprevir.

Monoterapia com ViraferonPeg e tratamento duplo com ViraferonPeg e ribavirina

Doentes não submetidos a tratamento prévio

Realizaram-se dois ensaios pivô, um (C/I97-010) com ViraferonPeg em monoterapia e o outro (C/I98-580) com ViraferonPeg em associação com ribavirina. Os doentes elegíveis para estes ensaios apresentavam hepatite C crónica confirmada por uma análise por reação de polimerização em cadeia (PCR) positiva para o ARN-VHC (> 30 UI/ml), uma biópsia hepática consistente com um diagnóstico histológico de hepatite Crónica sem qualquer outra causa para hepatite Crónica e níveis séricos alterados de ALT.

No ensaio de ViraferonPeg em monoterapia (0,5, 1,0 ou 1,5 microgramas/kg/semana), tratou-se um total de 916 doentes com hepatite C crónica, não previamente expostos ao fármaco, durante um ano com um período de acompanhamento de seis meses. Além disso, 303 doentes receberam interferão alfa-2b (3 milhões de Unidades Internacionais [MUI] três vezes por semana [3xsem.]) como fármaco de referência. Este estudo demonstrou que ViraferonPeg foi superior ao interferão alfa-2b (**Tabela 8**).

No ensaio sobre ViraferonPeg em associação, trataram-se 1.530 doentes não previamente expostos ao fármaco, durante um ano, com um dos seguintes regimes combinados:

- ViraferonPeg (1,5 microgramas/kg/semana) + ribavirina (800 mg/dia), (n = 511).
- ViraferonPeg (1,5 microgramas/kg/semana durante um mês seguido de 0,5 microgramas/kg/semana durante 11 meses) + ribavirina (1.000/1.200 mg/dia), (n = 514).
- Interferão alfa-2b (3 MUI/3 x sem.) + ribavirina (1.000/1.200 mg/dia) (n = 505).

Neste ensaio, a associação de ViraferonPeg (1,5 microgramas/kg/semana) e ribavirina foi significativamente mais eficaz do que a associação de interferão alfa-2b e ribavirina (**Tabela 8**), particularmente em doentes infetados com o Genótipo 1 (**Tabela 9**). A resposta mantida foi avaliada pela taxa de resposta registada seis meses após a suspensão do tratamento.

O genótipo do VHC e a carga vírica basal são fatores de prognóstico que afetam, reconhecidamente, as taxas de resposta. Contudo, as taxas de resposta neste ensaio demonstraram ser também dependentes da dose de ribavirina administrada em associação com ViraferonPeg ou interferão alfa-2b. Nos doentes que receberam > 10,6 mg/kg de ribavirina (dose de 800 mg em doentes típicos com um peso corporal de 75 kg), independentemente do genótipo ou da carga vírica, as taxas de resposta foram significativamente mais elevadas do que nos doentes que receberam ≤ 10,6 mg/kg de ribavirina (**Tabela 9**), enquanto as taxas de resposta registadas nos doentes que receberam > 13,2 mg/kg de ribavirina foram ainda mais elevadas.

Tabela 8 Resposta virológica mantida (% de doentes negativos para o VHC)

	ViraferonPeg em monoterapia				**ViraferonPeg + ribavirina**		
Regime terapêutico	**P 1,5**	**P 1,0**	**P 0,5**	**I**	**P 1,5/R**	**P 0,5/R**	**I/R**
Número de doentes	304	297	315	303	511	514	505
Resposta no final do tratamento	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Resposta mantida	**23 %***	**25 %**	**18 %**	**12 %**	**54 %****	**47 %**	**47 %**

Medicamento já não autorizado

P 1,5 ViraferonPeg 1,5 microgramas/kg
P 0,5 ViraferonPeg 0,5 microgramas/kg
I Interferão alfa-2b 3 MUI
P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 microgramas/kg) + ribavirina (800 mg)
P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 a 0,5 microgramas/kg) + ribavirina (1.000/1.200 mg)
I/R Interferão alfa-2b (3 MUI) + ribavirina (1.000/1.200 mg)
* P < 0,001 P 1,5 vs. I
** P = 0,0143 P 1,5/R vs. I/R

Tabela 9 Taxas de resposta mantida com ViraferonPeg + ribavirina (por dose de ribavirina, genótipo e carga vírica)

Genótipo de VHC	Dose de ribavirina (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Todos os Genótipos	**Todos**	**54 %**	**47 %**	**42 %**
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genótipo 1	**Todos**	**42 %**	**34 %**	**33 %**
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genótipo 1 ≤ 600.000 UI/ml	Todos	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genótipo 1 > 600.000 UI/ml	Todos	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genótipo 2/3	**Todos**	**82 %**	**80 %**	**79 %**
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 microgramas/kg) + ribavirina (800 mg)
P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 a 0,5 microgramas/kg) + ribavirina (1.000/1.200 mg)
I/R Interferão alfa-2b (3 MUI) + ribavirina (1.000/1.200 mg)

No estudo de ViraferonPeg em monoterapia, a Qualidade de Vida foi geralmente menos afetada por 0,5 microgramas/kg de ViraferonPeg do que por 1,0 microgramas/kg de ViraferonPeg uma vez por semana ou 3 MUI de interferão alfa-2b três vezes por semana.

Num ensaio separado, 224 doentes com genótipo 2 ou 3 receberam ViraferonPeg, 1,5 microgramas/kg por via subcutânea, uma vez por semana, em associação com ribavirina 800 mg – 1.400 mg por via oral durante 6 meses (com base no peso corporal, apenas três doentes com um peso > 105 kg receberam a dose de 1.400 mg) (**Tabela 10**). Vinte e quatro % tinham fibrose em ponte ou cirrose (3/4 no índice de Knodell).

Tabela 10 Resposta virológica no final do tratamento, Resposta Virológica Mantida e recidiva por Genótipo do VHC e carga vírica*

	ViraferonPeg 1,5 µg/kg uma vez por semana mais ribavirina 800-1.400 mg/dia		
	Resposta no final do tratamento	Resposta Virológica Mantida	Recidiva
Todos os doentes	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
VHC 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600.000 UI/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600.000 UI/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
VHC 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600.000 UI/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600.000 UI/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

Medicamento já não autorizado

* Qualquer doente com um nível de ARN-VHC não detetável na visita de acompanhamento da semana 12 e sem dados na visita de acompanhamento da semana 24 foi considerado um respondedor com resposta mantida. Qualquer doente sem dados na janela de acompanhamento da semana 12 e após a mesma foi considerado como sendo não-respondedor no Acompanhamento da semana 24.

A duração de tratamento de 6 meses neste ensaio foi melhor tolerada do que o tratamento de um ano no ensaio pivô sobre a associação; para a suspensão do tratamento 5 % vs. 14 %, para a alteração da dose 18 % vs. 49 %.

Num ensaio não comparativo, 235 doentes com genótipo 1 e baixa carga vírica (< 600.000 UI/ml) receberam ViraferonPeg, 1,5 microgramas/Kg por via subcutânea, uma vez por semana, em associação com uma dose de ribavirina ajustada ao peso. A taxa de resposta mantida global após um tratamento de 24 semanas de duração foi de 50 %. Quarenta e um por cento dos indivíduos (97/235) apresentaram níveis plasmáticos de ARN-VHC não detetáveis, na semana 4 e na semana 24 da terapêutica. Neste subgrupo, houve uma taxa de resposta virológica mantida de 92% (89/97). A elevada taxa de resposta mantida neste subgrupo de doentes foi identificada numa análise interina (n=49) e confirmada prospetivamente (n=48). Dados históricos limitados indicam que o tratamento durante 48 semanas pode estar associado a uma taxa de resposta mantida elevada (11/11) e com um risco baixo de recidiva (0/11 em comparação com 7/96 após 24 semanas de tratamento).

Um grande ensaio aleatorizado comparou a segurança e eficácia do tratamento de 48 semanas com dois regimes de ViraferonPeg/ribavirina [ViraferonPeg 1,5 µg/kg e 1 µg/kg por via subcutânea uma vez por semana ambos em associação com ribavirina 800 a 1.400 mg, por via oral por dia (dividido em duas doses)] e peginterferão alfa-2a 180 µg por via subcutânea uma vez por semana com ribavirina 1.000 a 1.200 mg por via oral diariamente (dividido em duas doses) em 3.070 doentes adultos não previamente submetidos a tratamento, com o genótipo 1 da Hepatite C crónica. A resposta ao tratamento foi medida pela Resposta Virológica Mantida (RVM) que é definida por ARN-VHC indetetável na semana 24 pós tratamento (ver **Tabela 11**).

Tabela 11 Resposta virológica na semana 12 de tratamento, resposta no final do tratamento, taxa de recidiva* e Resposta Virológica Mantida (RVM)

Grupo de tratamento	% (número) de doentes		
	ViraferonPeg 1,5 µg/kg + ribavirina	ViraferonPeg 1µg/kg + ribavirina	peginterferão alfa-2a 180 µg + ribavirina
ARN-VHC indetetável na semana 12 de tratamento	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Resposta no final do tratamento	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Recidiva	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
RVM	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
RVM em doentes com ARN-VHC indetetável na semana 12 de tratamento	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* (doseamento de ARN-VHC por PCR, com limite mínimo de quantificação de 27 UI/ml)
Falta de resposta virológica precoce à semana 12 de tratamento (ARN-VHC detetável com redução do valor base <2$\log_{10}$) foi um critério para suspender o tratamento.

As taxas de resposta virológica mantida foram semelhantes nos três grupos de tratamento. Em doentes de origem Afro-Americana (que é conhecido como sendo um fraco fator de prognóstico para a erradicação do VHC), o tratamento combinado ViraferonPeg (1,5 µg/kg)/ribavirina, resultou numa taxa de resposta virológica mantida superior quando comparado com a dose de ViraferonPeg 1 µg/kg. Na dose de ViraferonPeg 1,5 µg/kg mais ribavirina, a taxa de resposta virológica mantida foi inferior em doentes com cirrose, em doentes com níveis de ALT normais, em doentes com carga vírica basal

Medicamento já não autorizado

>600.000 UI/ml e em doentes > 40 anos de idade. Doentes caucasianos tiveram taxas de resposta virológica mantida superiores quando comparados com doentes Afro-Americanos. Entre os doentes com ARN-VHC indetetável no final do tratamento, a taxa de recidiva foi 24%.

Previsibilidade da resposta virológica mantida – Doentes não submetidos a tratamento prévio
Resposta virológica na semana 12, definida como uma diminuição na carga vírica de pelo menos 2-log ou níveis indetetáveis de ARN-VHC. Resposta virológica na semana 4, definida como uma diminuição na carga vírica de pelo menos 1 log ou níveis de ARN-VHC indetetáveis. Estes pontos no tempo (semana 4 de tratamento e semana 12 de tratamento) têm demonstrado ser preditivos da resposta mantida (**Tabela 12**).

Tabela 12 Valor preditivo da Resposta virológica durante o tratamento enquanto em tratamento combinado de ViraferonPeg 1,5 µg/kg/ribavirina 800-1.400 mg

	Negativo			**Positivo**		
	Sem resposta na semana de tratamento	Sem resposta mantida	Valor preditivo negativo	Resposta na semana de tratamento	Resposta mantida	Valor preditivo positivo
Genótipo 1*						
Na semana 4* (n=950)**						
ARN-VHC negativo	834	539	**65%** (539/834)	116	107	**92%** (107/116)
ARN-VHC negativo ou diminuição na carga vírica > 1 log	220	210	**95%** (210/220)	730	392	**54%** (392/730)
Na semana 12* **(n=915)**						
ARN-VHC negativo	508	433	**85%** (433/508)	407	328	**81%** (328/407)
ARN-VHC negativo ou diminuição na carga vírica > 2 log	206	205	**N/A**[†]	709	402	**57%** (402/709)
Genótipo 2,3**						
Na semana 12 **(n=215)**						
ARN-VHC negativo ou diminuição na carga vírica > 2 log	2	1	**50%** (1/2)	213	177	**83%** (177/213)

* Genótipo 1 recebeu tratamento de 48 semanas
** Genótipo 2, 3 receberam tratamento de 24 semanas
*** Os resultados apresentados são de um ponto temporal único. Um doente pode não ter um resultado ou ter um resultado diferente para a semana 4 ou semana 12.
[†] Os seguintes critérios foram usados no protocolo: Os doentes devem suspender o tratamento se ARN-VHC na semana 12 é positivo e diminuição do valor basal é $< 2\log_{10}$. Os doentes devem suspender o tratamento se ARN-VHC na semana 12 é positivo e diminuição do valor basal é $\geq 2\log_{10}$ e reanálise de ARN-VHC na semana 24 positiva.

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

Medicamento já não autorizado

Doentes coinfetados com VHC/VIH

Foram realizados dois ensaios em doentes coinfetados com VIH e VHC. A resposta ao tratamento em ambos estes ensaios é apresentada na **Tabela 13**. O Estudo 1 (RIBAVIC; P01017) foi um estudo aleatorizado, multicêntrico, que incluiu 412 doentes adultos com hepatite C crónica sem tratamento prévio, que estavam coinfetados com VIH. Os doentes foram aleatorizados para receber ViraferonPeg (1,5 µg/kg/semana) mais ribavirina (800 mg/dia) ou interferão alfa-2b (3 MUI três vezes por semana) mais ribavirina (800 mg/dia) durante 48 semanas, com um período de acompanhamento de 6 meses. O Estudo 2 (P02080) foi um estudo aleatorizado, monocêntrico, que incluiu 95 doentes adultos com hepatite C crónica sem tratamento prévio que estavam coinfetados com VIH. Os doentes foram aleatorizados para receber ViraferonPeg (100 ou 150 µg/semana com base no peso) mais ribavirina (800-1.200 mg/dia com base no peso) ou interferão alfa-2b (3 MUI três vezes por semana) mais ribavirina (800-1.200 mg/dia com base no peso). A duração da terapêutica foi de 48 semanas com um período de acompanhamento de 6 meses, com exceção dos doentes infetados pelos genótipos 2 ou 3 e carga vírica < 800.000 UI/ml (Amplicor), que foram tratados durante 24 semanas com um período de acompanhamento de 6 meses.

Tabela 13 Resposta virológica mantida com base no genótipo após ViraferonPeg em associação com a ribavirina em doentes coinfetados com VHC/VIH

	Estudo 1[1]			**Estudo 2**[2]		
	ViraferonPeg (1,5 µg/kg/ semana) + ribavirina (800 mg)	Interferão alfa-2b (3 MUI 3x/semana) + ribavirina (800 mg)	Valor de p[a]	ViraferonPeg (100 ou 150[c] µg/semana) + ribavirina (800-1.200 mg)[d]	Interferão alfa-2b (3 MUI 3x/semana) + ribavirina (800-1.200 mg)[d]	Valor de p[b]
Todos	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genótipo 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genótipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = milhões de unidades internacionais; 3x/semana = três vezes por semana.
a: valor de p baseado no teste de Chi quadrado Cochran-Mantel Haenszel.
b: valor de p baseado no teste de Chi quadrado.
c: indivíduos < 75 kg receberam 100 µg/semana de ViraferonPeg e indivíduos ≥ 75 kg receberam 150 µg/semana de ViraferonPeg.
d: a dose de ribavirina foi 800 mg para doentes < 60 kg, 1.000 mg para doentes 60-75 kg, e 1.200 mg para doentes > 75 kg.

[1]Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.
[2] Laguno M, Murillas J, Blanco JL, et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Resposta histológica: Foram obtidas biopsias hepáticas antes e após o tratamento no Estudo 1 e estavam disponíveis para 210 dos 412 doentes (51 %). Tanto a pontuação Metavir como o grau Ishak diminuíram entre os doentes tratados com ViraferonPeg em associação com a ribavirina. Esta diminuição foi significativa entre os respondedores (-0,3 para o Metavir e -1,2 para o Ishak) e estável (-0,1 para o Metavir e -0,2 para o Ishak) entre os não-respondedores. Em termos de atividade, cerca de um terço dos respondedores mantidos demonstraram melhoria e nenhum demonstrou agravamento. Neste estudo não foi observada melhoria em termos de fibrose. A esteatose foi significativamente melhorada em doentes infetados com VHC do Genótipo 3.

Repetição do tratamento com ViraferonPeg/ribavirina em falências ao tratamento prévio

Num estudo não comparativo, 2.293 doentes com fibrose moderada a grave com falência prévia ao tratamento com a combinação interferão alfa/ribavirina, foram tratados de novo com 1,5 microgramas/Kg de ViraferonPeg, uma vez por semana por via subcutânea em combinação com ribavirina ajustada ao peso. A falência prévia ao tratamento foi definida como recidiva ou ausência de resposta (positivo para ARN-VHC ao fim de um mínimo de 12 semanas de tratamento).

Medicamento já não autorizado

Os doentes que eram negativos para ARN-VHC na semana 12 de tratamento mantiveram o tratamento durante 48 semanas e foram seguidos durante 24 semanas pós-tratamento. A resposta à semana 12 foi definida como ARN-VHC não detetável após 12 semanas de tratamento. A Resposta Virológica Mantida (RVM) é definida como ARN-VHC não detetável às 24 semanas pós-tratamento (**Tabela 14**).

Tabela 14 Taxas de resposta à repetição do tratamento em falências ao tratamento prévio

	Doentes com ARN-VHC não detetável na semana 12 de tratamento e RVM após repetição do tratamento				
	interferão alfa/ribavirina		peginterferão alfa/ribavirina		População global*
	Resposta semana 12% (n/N)	RVM % (n/N) 99% IC	Resposta semana 12 % (n/N)	RVM % (n/N) 99% IC	RVM % (n/N) 99% IC
Global	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,4 (497/2.293) 19,0; 23,9
Resposta prévia					
Recidiva	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genótipos 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genótipos 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9
Genótipos 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7; 12,1
Genótipos 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genótipo					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 45,7; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
Pontuação METAVIR para Fibrose					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Carga vírica basal					
CVE (>600.000 UI/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1; 19,1
CVB (≤600.000 UI/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Ausência de resposta definida como ARN-VHC sérico/plasmático positivo ao fim de um mínimo de 12 semanas de tratamento.

O ARN-VHC sérico é determinado por reação de polimerização em cadeia quantitativa baseada num método investigacional realizado por um laboratório central.

Medicamento já não autorizado

* A população com intenção de tratar inclui 7 doentes para os quais, pelo menos 12 semanas de tratamento prévio não conseguiram ser confirmadas.

De um modo geral, aproximadamente 36 % (821/2.286) dos doentes tinham níveis indetetáveis para ARN-VHC plasmático na semana 12 do tratamento, determinado por um teste investigacional (limite de deteção 125 UI/ml). Neste subgrupo havia uma taxa de resposta virológica mantida de 56 % (463/823). Para os doentes com falência prévia ao tratamento com interferão não peguilado ou interferão peguilado e negativos à semana 12, as taxas de resposta mantidas foram respetivamente de 59 % e 50 %. Entre 480 doentes com redução > 2 log na carga vírica mas vírus detetáveis na Semana 12, ao todo 188 doentes continuaram a terapêutica. Nesses doentes a RVM foi 12 %.

Os que não responderam ao tratamento prévio com interferão alfa peguilado/ribavirina tinham menor probabilidade de alcançar uma resposta à repetição do tratamento na semana 12 do que os que não responderam ao tratamento com interferão alfa não peguilado/ribavirina (12,4 % vs 28,6 %). Contudo, se fosse alcançada uma resposta na semana 12, haveria uma diferença pequena na RVM , independentemente do tratamento prévio ou resposta prévia.

Dados de eficácia a longo prazo – Adultos
Um grande estudo de acompanhamento a longo prazo envolveu 567 doentes após o tratamento num estudo prévio com ViraferonPeg (com ou sem ribavirina). O objetivo do estudo foi o de avaliar a durabilidade da resposta virológica mantida (RVM) e o impacto da negatividade vírica prolongada nos resultados clínicos. 327 doentes completaram pelo menos 5 anos de seguimento a longo prazo e apenas 3 dos 366 doentes com resposta mantida, sofreram recidiva durante o estudo.
A estimativa de Kaplan-Meier para a resposta mantida prolongada durante os 5 anos foi de 99 % (95 % IC: 98-100 %) para todos os doentes. A RVM após tratamento da VHC crónica com ViraferonPeg (com ou sem ribavirina) resulta numa eliminação do vírus a longo prazo, proporcionando a resolução da infeção hepática e a "cura" clínica da VHC crónica. No entanto, este facto não previne a ocorrência de acontecimentos hepáticos em doentes com cirrose (incluindo hepatocarcinoma).

Eficácia e segurança clínicas – população pediátrica
Crianças e adolescentes com idades entre os 3 e os 17 anos com hepatite C crónica compensada e ARN-VHC detetável foram incluídos num ensaio multicêntrico e tratados com ribavirina 15 mg/kg por dia e ViraferonPeg 60 µg/m2 uma vez por semana durante 24 ou 48 semanas com base no genótipo do VHC e na carga vírica basal. Todos os doentes foram seguidos durante 24 semanas pós-tratamento. Um total de 107 doentes receberam tratamento, dos quais 52 % eram do sexo feminino, 89 % eram caucasianos, 67 % tinham Genótipo 1 do VHC e 63 % tinham < 12 anos de idade. A população envolvida era constituída essencialmente, por crianças com hepatite C ligeira a moderada. Devido à falta de dados em crianças com progressão grave da doença e ao potencial risco de efeitos adversos, o benefício/risco da associação ViraferonPeg com ribavirina tem de ser cuidadosamente considerado nesta população de doentes (ver secção 4.1, 4.4 e 4.8). Os resultados do estudo estão resumidos na **Tabela 15**.

Tabela 15 Taxas da resposta virológica mantida (n[a,b] (%)) em crianças e adolescentes não tratados previamente por genótipo e duração de tratamento – Todos os indivíduos n = 107

	24 semanas	**48 semanas**
Todos os Genótipos	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genótipo 1	-	38/72 (53 %)
Genótipo 2	14/15 (93 %)	-
Genótipo 3[c]	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genótipo 4	-	4/5 (80 %)

a: A resposta ao tratamento foi definida como ARN-VHC indetetável às 24 semanas após tratamento, limite inferior de deteção = 125 UI/ml.
b: n = número de respondedores/número de indivíduos com um dado genótipo e da duração de tratamento designado.
c: Doentes com genótipo 3 e carga vírica baixa (< 600.000 UI/ml) deviam receber 24 semanas de tratamento enquanto aqueles com genótipo 3 e carga vírica elevada (≥ 600.000 UI/ml) deviam receber 48 semanas de tratamento.

Medicamento já não autorizado

Dados de eficácia a longo-prazo – população pediátrica
Um estudo observacional, de seguimento a longo prazo de 5 anos recrutou 94 doentes pediátricos com hepatite C crónica após tratamento num ensaio multicêntrico. Destes, 63 responderam ao tratamento de forma sustentada. O objetivo do estudo era avaliar anualmente a durabilidade da resposta virológica mantida (RVM) e avaliar o impacto da manutenção da negatividade vírica sobre os resultados clínicos em doentes que tinham resposta virológica mantida 24 semanas após 24 ou 48 semanas de tratamento com peginterferão alfa-2b e ribavirina. No final de 5 anos, 85% (80/94) dos indivíduos recrutados e 86% (54/63) dos respondedores de forma sustentada completaram os ensaio. Nenhum doente pediátrico com RVM recidivou durante os 5 anos de seguimento.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

ViraferonPeg é um polietilenoglicol modificado ("peguilado") bem caracterizado, derivado do interferão alfa-2b e predominantemente composto por espécies monopeguiladas. A semivida plasmática do ViraferonPeg é prolongada em comparação com a do interferão alfa-2b não peguilado. ViraferonPeg possui a capacidade de se despeguilar em interferão alfa-2b livre. A atividade biológica dos isómeros peguilados é qualitativamente similar mas inferior à do interferão alfa-2b livre.

Após administração subcutânea, as concentrações séricas máximas ocorrem entre 15-44 horas após a dose, e são mantidas durante 48-72 horas após a dose.

Os parâmetros C_{max} e AUC do ViraferonPeg aumentam em função da dose administrada. O volume médio de distribuição aparente é de 0,99 l/kg.

Após a administração de doses múltiplas, verifica-se uma acumulação de interferões imunorreativos. Observa-se, no entanto, apenas um pequeno aumento da atividade biológica, avaliada por bioensaio.

A semivida de eliminação média (DP) do ViraferonPeg é de, aproximadamente, 40 horas (13,3 horas), com uma *clearance* aparente de 22,0 ml/hr/kg. Os mecanismos envolvidos na *clearance* dos interferões no homem não foram ainda completamente elucidados. Contudo, a eliminação renal poderá ser responsável por uma parte *minor* (aproximadamente 30 %) da *clearance* aparente do ViraferonPeg.

Compromisso renal
A *clearance* renal parece consistir em 30 % da *clearance* total de ViraferonPeg. Num estudo de doses únicas (1,0 micrograma/kg) efetuado em doentes com compromisso renal, a C_{max}, a AUC, e a semivida aumentaram em função do grau de compromisso renal.

Após a administração de doses múltiplas de ViraferonPeg (1,0 micrograma/kg por via subcutânea uma vez por semana durante quatro semanas), a *clearance* de ViraferonPeg diminui em média 17% em doentes com compromisso renal moderado (*clearance* da creatinina 30-49 ml/minuto), e em média 44 % em doentes com compromisso renal grave (*clearance* da creatinina 15-29 ml/minuto), em comparação com doentes com função renal normal. Com base em dados de dose única, a *clearance* foi semelhante em doentes com compromisso renal grave não sujeitos a diálise e em doentes hemodialisados. A dose de ViraferonPeg em monoterapia deve ser reduzida em doentes com compromisso renal moderado a grave (ver secções 4.2 e 4.4). Doentes com *clearance* da creatinina < 50 ml/minuto não podem ser tratados com ViraferonPeg em associação com a ribavirina (tratamento duplo ou tratamento triplo) (ver secção 4.3).

Devido à elevada variabilidade inter-individual na farmacocinética do interferão, recomenda-se que os doentes com compromisso renal grave sejam mantidos sob rigorosa observação durante o tratamento com ViraferonPeg (ver secção 4.2).

Compromisso hepático
Não foram realizadas avaliações da farmacocinética do ViraferonPeg em doentes com disfunção hepática grave.

Medicamento já não autorizado

Idosos (≥ 65 anos de idade)
A farmacocinética do ViraferonPeg após uma dose subcutânea única de 1,0 micrograma/kg não foi afetada pela idade. Os dados obtidos sugerem que não é necessário efetuar qualquer ajuste posológico do ViraferonPeg no idoso.

População pediátrica
As propriedades farmacocinéticas do ViraferonPeg e ribavirina (cápsulas e solução oral) em crianças e adolescentes com hepatite C crónica com administração de doses múltiplas foram avaliadas durante um ensaio clínico. Em crianças e adolescentes recebendo ViraferonPeg com posologia ajustada à superfície corporal, de 60 µg/m2/semana, prevê-se que a estimativa da taxa de exposição no intervalo posológico após transformação logarítmica, seja de 58 % (90 % IC: 141-177 %), superior á observada em adultos que recebiam 1,5 µg/kg/semana.

Fatores de neutralização do interferão
Os doseamentos do fator de neutralização do interferão foram realizados em amostras de soro de doentes que receberam ViraferonPeg no ensaio clínico. Os fatores de neutralização do interferão são anticorpos que neutralizam a atividade antivírica do interferão. A incidência clínica de fatores de neutralização em doentes que receberam 0,5 micrograma/kg de ViraferonPeg foi de 1,1 %.

Transferência para o líquido seminal
Foi estudada a transferência de ribavirina para o líquido seminal. A concentração de ribavirina no fluido seminal é aproximadamente duas vezes maior quando comparada com o soro. No entanto, a exposição sistémica de uma parceira do sexo feminino após uma relação sexual com um doente em tratamento foi estimada, permanecendo extremamente limitada em comparação com a concentração plasmática terapêutica de ribavirina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

ViraferonPeg
Os acontecimentos adversos não observados nos ensaios clínicos, não foram comprovados nos estudos de toxicidade realizados no macaco. Estes estudos limitaram-se a quatro semanas devido ao aparecimento de anticorpos anti-interferão na maioria dos macacos.

Não foram realizados estudos do ViraferonPeg na reprodução. O interferão alfa-2b demonstrou exercer efeitos abortivos em primatas. O ViraferonPeg é igualmente passível de causar esse efeito. Não foram determinados efeitos sobre a fertilidade. Desconhece-se se os componentes deste medicamento são excretados no leite humano ou no leite de animais experimentais (ver secção 4.6 sobre os dados em humanos relevantes na gravidez e no aleitamento). O ViraferonPeg não demonstrou potencial genotoxicidade.

A relativa inexistência de toxicidade do monometoxi-polietilenoglicol (mPEG), que é libertado pelo ViraferonPeg pelo metabolismo *in vivo*, foi demonstrada em estudos pré-clínicos de toxicidade aguda e de toxicidade subcrónica realizados em roedores e macacos, em estudos padrão de desenvolvimento embrionário-fetal e em estudos de mutagenicidade realizados *in vitro*.

ViraferonPeg em associação com ribavirina
Quando utilizado em associação com ribavirina, ViraferonPeg não provocou quaisquer efeitos não previamente observados com qualquer das substâncias ativas isoladamente. A principal alteração relacionada com o tratamento consistiu numa anemia ligeira a moderada, reversível, cuja gravidade foi superior à produzida por qualquer das substâncias ativas isoladamente.

Não foram conduzidos estudos em animais jovens para avaliar os efeitos do tratamento de ViraferonPeg no crescimento, desenvolvimento, maturação sexual e comportamento. Resultados pré-clínicos de toxicidade juvenil demonstraram um pequeno decréscimo no crescimento global relacionado com a dose, em ratos neonatais tratados com ribavirina (ver secção 5.3 do RCM do Rebetol se o ViraferonPeg for administrado em associação com a ribavirina).

Medicamento já não autorizado

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó
Fosfato dissódico anidro
Fosfato monossódico di-hidratado
Sacarose
Polissorbato 80

Solvente
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento deve ser reconstituído apenas com o solvente fornecido (ver secção 6.6). Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Antes da reconstituição
3 anos.

Após reconstituição
Foi demonstrada estabilidade química e física na utilização durante um período de 24 horas a 2°C-8ºC. Sob o ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado de imediato, os períodos de armazenamento durante a utilização e as condições anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e não serão geralmente superiores a 24 horas a 2°C-8°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2ºC-8ºC).

Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O pó está contido num frasco para injetáveis de 2 ml (vidro flint tipo I), com rolha de borracha de butilo e vedante *flip-off* de alumínio com tampa de polipropileno. O solvente está contido numa ampola de 2 ml (vidro flint tipo I).

Viraferon Peg apresenta-se sob a forma de:
- 1 frasco para injetáveis de pó para solução injetável e 1 ampola de solvente para uso parentérico;
- 1 frasco para injetáveis de pó para solução injetável, 1 ampola de solvente para uso parentérico, 1 seringa para injetáveis, 2 agulhas para injeção e 1 toalhete de limpeza;
  4 frascos para injetáveis de pó para solução injetável e 4 ampolas de solvente para uso parentérico;
- 4 frascos para injetáveis de pó para solução injetável, 4 ampolas de solvente para uso parentérico, 4 seringas para injetáveis, 8 agulhas para injeção e 4 toalhetes de limpeza;
- 6 frascos para injetáveis de pó para solução injetável e 6 ampolas de solvente para uso parentérico.
- 12 frascos para injetáveis de pó para solução injetável, 12 ampolas de solvente para uso parentérico, 12 seringas para injetáveis, 24 agulhas para injeção e 12 toalhetes de limpeza.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Medicamento já não autorizado

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

ViraferonPeg 50 microgramas pó e solvente para solução injetável
O conteúdo de cada frasco para injetáveis é para ser reconstituído com 0,7 ml de água para preparações injetáveis para administrar até 0,5 ml da solução. Um pequeno volume perde-se durante a preparação de ViraferonPeg injetável quando a dose é medida e injetada, pelo que cada frasco para injetáveis contém uma quantidade excessiva de solvente e de ViraferonPeg pó para assegurar a administração da dose declarada em 0,5 ml de ViraferonPeg solução injetável. A solução reconstituída apresenta uma concentração de 50 microgramas/0,5 ml.

ViraferonPeg 80 microgramas pó e solvente para solução injetável
O conteúdo de cada frasco para injetáveis é para ser reconstituído com 0,7 ml de água para preparações injetáveis para administrar até 0,5 ml da solução. Um pequeno volume perde-se durante a preparação de ViraferonPeg injetável quando a dose é medida e injetada, pelo que cada frasco para injetáveis contém uma quantidade excessiva de solvente e de ViraferonPeg pó para assegurar a administração da dose declarada em 0,5 ml de ViraferonPeg solução injetável. A solução reconstituída apresenta uma concentração de 80 microgramas/0,5 ml.

ViraferonPeg 100 microgramas pó e solvente para solução injetável
O conteúdo de cada frasco para injetáveis é para ser reconstituído com 0,7 ml de água para preparações injetáveis para administrar até 0,5 ml da solução. Um pequeno volume perde-se durante a preparação de ViraferonPeg injetável quando a dose é medida e injetada, pelo que cada frasco para injetáveis contém uma quantidade excessiva de solvente e de ViraferonPeg pó para assegurar a administração da dose declarada em 0,5 ml de ViraferonPeg solução injetável. A solução reconstituída apresenta uma concentração de 100 microgramas/0,5 ml.

ViraferonPeg 120 microgramas pó e solvente para solução injetável
O conteúdo de cada frasco para injetáveis é para ser reconstituído com 0,7 ml de água para preparações injetáveis para administrar até 0,5 ml da solução. Um pequeno volume perde-se durante a preparação de ViraferonPeg injetável quando a dose é medida e injetada, pelo que cada frasco para injetáveis contém uma quantidade excessiva de solvente e de ViraferonPeg pó para assegurar a administração da dose declarada em 0,5 ml de ViraferonPeg solução injetável. A solução reconstituída apresenta uma concentração de 120 microgramas/0,5 ml.

ViraferonPeg 150 microgramas pó e solvente para solução injetável
O conteúdo de cada frasco para injetáveis é para ser reconstituído com 0,7 ml de água para preparações injetáveis para administrar até 0,5 ml da solução. Um pequeno volume perde-se durante a preparação de ViraferonPeg injetável quando a dose é medida e injetada, pelo que cada frasco para injetáveis contém uma quantidade excessiva de solvente e de ViraferonPeg pó para assegurar a administração da dose declarada em 0,5 ml de ViraferonPeg solução injetável. A solução reconstituída apresenta uma concentração de 150 microgramas/0,5 ml.

Utilizando uma seringa para injetáveis e agulha para injeção esterilizadas, 0,7 ml de água para preparações injetáveis são injetados no frasco para injetáveis contendo ViraferonPeg. A dissolução do pó é completa agitando suavemente. A dose apropriada pode ser seguidamente extraída com uma seringa para injetáveis esterilizada, e injetada. São fornecidas instruções completas no Anexo ao Folheto Informativo.

À semelhança do que se verifica com todos os medicamentos para uso parentérico, a solução reconstituída deve ser objeto de uma inspeção visual antes da administração. A solução reconstituída deve apresentar-se límpida e incolor. Se estiverem presentes alterações da coloração ou partículas, a solução reconstituída não deve ser usada. Deve rejeitar-se toda a solução não utilizada.

Medicamento já não autorizado

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViraferonPeg 50 microgramas pó e solvente para solução injetável
EU/1/00/132/001
EU/1/00/132/002
EU/1/00/132/003
EU/1/00/132/004
EU/1/00/132/005
EU/1/00/132/026

ViraferonPeg 80 microgramas pó e solvente para solução injetável
EU/1/00/132/006
EU/1/00/132/007
EU/1/00/132/008
EU/1/00/132/009
EU/1/00/132/010
EU/1/00/132/027

ViraferonPeg 100 microgramas pó e solvente para solução injetável
EU/1/00/132/011
EU/1/00/132/012
EU/1/00/132/013
EU/1/00/132/014
EU/1/00/132/015
EU/1/00/132/028

ViraferonPeg 120 microgramas pó e solvente para solução injetável
EU/1/00/132/016
EU/1/00/132/017
EU/1/00/132/018
EU/1/00/132/019
EU/1/00/132/020
EU/1/00/132/029

ViraferonPeg 150 microgramas pó e solvente para solução injetável
EU/1/00/132/021
EU/1/00/132/022
EU/1/00/132/023
EU/1/00/132/024
EU/1/00/132/025
EU/1/00/132/030

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

Data da primeira autorização: 29 maio 2000
Data da última renovação: 29 maio 2010

Medicamento já não autorizado

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

ViraferonPeg 50 microgramas, pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
ViraferonPeg 80 microgramas, pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
ViraferonPeg 100 microgramas, pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
ViraferonPeg 120 microgramas, pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
ViraferonPeg 150 microgramas, pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ViraferonPeg 50 microgramas, pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
Cada caneta pré-cheia contém 50 microgramas de peginterferão alfa-2b, determinada com base na proteína.
Cada caneta pré-cheia contém 50 microgramas/0,5 ml de peginterferão alfa-2b, quando reconstituído de acordo com as recomendações.

ViraferonPeg 80 microgramas, pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
Cada caneta pré-cheia contém 80 microgramas de peginterferão alfa-2b, determinada com base na proteína.
Cada caneta pré-cheia contém 80 microgramas/0,5 ml de peginterferão alfa-2b, quando reconstituído de acordo com as recomendações.

ViraferonPeg 100 microgramas, pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
Cada caneta pré-cheia contém 100 microgramas de peginterferão alfa-2b, determinada com base na proteína.
Cada caneta pré-cheia contém 100 microgramas/0,5 ml de peginterferão alfa-2b, quando reconstituído de acordo com as recomendações.

ViraferonPeg 120 microgramas, pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
Cada caneta pré-cheia contém 120 microgramas de peginterferão alfa-2b, determinada com base na proteína.
Cada caneta pré-cheia contém 120 microgramas/0,5 ml de peginterferão alfa-2b, quando reconstituído de acordo com as recomendações.

ViraferonPeg 150 microgramas, pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
Cada caneta pré-cheia contém 150 microgramas de peginterferão alfa-2b, determinada com base na proteína.
Cada caneta pré-cheia contém 150 microgramas/0,5 ml de peginterferão alfa-2b, quando reconstituído de acordo com as recomendações.

A substância ativa é um conjugado covalente de interferão alfa-2b* recombinante com monometoxi-polietilenoglicol. A potência deste produto não deve ser comparada à de outra proteína peguilada ou não peguilada da mesma classe terapêutica (ver secção 5.1).
*produzido por tecnologia de ADN recombinante em células de *E. coli* contendo um plasmídeo híbrido geneticamente modificado incluindo um gene de interferão alfa-2b proveniente de leucócitos humanos.

Excipiente(s) com efeito conhecido:
Cada caneta pré-cheia contém 40 mg de sacarose por 0,5 ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia.

Medicamento já não autorizado

Pó branco.
Solvente límpido e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Adultos (tratamento triplo)
ViraferonPeg, em associação com ribavirina e boceprevir (tratamento triplo), é indicado para o tratamento da infeção crónica pelo vírus da hepatite C (HCC) genótipo 1, em doentes adultos (18 anos de idade ou mais) com doença hepática compensada, não tratados previamente ou com falência do tratamento prévio (ver secção 5.1).

Consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) da ribavirina e do boceprevir quando o ViraferonPeg for utilizado em associação com estes medicamentos.

Adultos (tratamento duplo e monoterapia)
ViraferonPeg é indicado para o tratamento de doentes adultos (18 anos de idade ou mais) com HCC que são positivos para o ARN do vírus da hepatite C (ARN-VHC), incluindo doentes com cirrose compensada e/ou coinfetados com VIH clinicamente estável (ver secção 4.4).

ViraferonPeg, em associação com ribavirina (tratamento duplo), é indicado para o tratamento da infeção crónica pelo vírus da Hepatite C em doentes adultos não tratados previamente, incluindo doentes com coinfeção por VIH clinicamente estável e em doentes adultos com falência ao tratamento prévio com tratamento combinado de interferão alfa (peguilado ou não peguilado) com ribavirina ou com interferão alfa em monoterapia (ver secção 5.1).

A monoterapia com interferão, incluindo ViraferonPeg, está indicada principalmente em caso de intolerância ou contraindicação à ribavirina.

Consultar o RCM da ribavirina quando o ViraferonPeg for utilizado em associação com ribavirina.

População pediátrica (tratamento duplo)
ViraferonPeg é indicado, num regime de associação com ribavirina, para o tratamento de crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes com hepatite C crónica, não tratados previamente, sem descompensação hepática e que são positivos para o ARN-VHC.

Quando se toma a decisão de não adiar o tratamento até à idade adulta, é importante considerar que o tratamento combinado induziu uma inibição do crescimento que pode ser irreversível em alguns doentes. A decisão de tratar deve ser ponderada caso a caso (ver secção 4.4.).

Consultar também o RCM da ribavirina cápsulas ou solução oral quando ViraferonPeg for utilizado em associação com ribavirina.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento só deverá ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência no tratamento de doentes com hepatite C.

Posologia
ViraferonPeg deve ser administrado numa injeção subcutânea, uma vez por semana. A dose administrada em adultos depende do facto de ser utilizado em tratamento de combinação (tratamento duplo ou tratamento triplo) ou em monoterapia.

Medicamento já não autorizado

Tratamento combinado com ViraferonPeg (tratamento duplo ou tratamento triplo)
Tratamento duplo (ViraferonPeg com ribavirina): refere-se a todos os doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos.
Tratamento triplo (ViraferonPeg com ribavirina e boceprevir): refere-se a doentes adultos com HCC genótipo 1.

Adultos – Dose a administrar

ViraferonPeg 1,5 microgramas/kg/semana em associação com ribavirina cápsulas.

A dose pretendida de 1,5 µg/kg de ViraferonPeg, para ser utilizada em associação com ribavirina, pode ser administrada em categorias de peso com as concentrações de ViraferonPeg, de acordo com a **Tabela 1**. As cápsulas de ribavirina devem ser administradas por via oral, diariamente, em duas doses repartidas em conjunto com os alimentos (de manhã e à noite).

Tabela 1 Posologia no tratamento combinado*

Peso corporal (kg)	**ViraferonPeg**		**Cápsulas de ribavirina**	
	Concentração de ViraferonPeg (µg/0,5ml)	**Administrar uma vez por semana (ml)**	**Dose diária total de ribavirina (mg)**	**Número de cápsulas (200 mg)**
< 40	50	0,5	800	4[a]
40-50	80	0,4	800	4[a]
51-64	80	0,5	800	4[a]
65-75	100	0,5	1.000	5[b]
76-80	120	0,5	1.000	5[b]
81-85	120	0,5	1.200	6[c]
86-105	150	0,5	1.200	6[c]
> 105	150	0,5	1.400	7[d]

a: 2 de manhã, 2 à noite
b: 2 de manhã, 3 à noite
c: 3 de manhã, 3 à noite
d: 3 de manhã, 4 à noite
* Consultar o RCM do boceprevir para informação sobre a dose de boceprevir a administrar no tratamento triplo.

Adultos - Duração do tratamento - Doentes não submetidos a tratamento prévio
Tratamento triplo: Consultar o RCM do boceprevir.

Tratamento duplo: Previsibilidade da resposta virológica mantida - É altamente improvável que os doentes infetados com o genótipo 1 do vírus que não atingem ARN-VHC indetetável ou demonstrem a resposta virológica adequada na semana 4 ou 12 venham a apresentar resposta virológica mantida e deve ser avaliada a suspensão do tratamento (ver também secção 5.1).

- Genótipo 1:
  - Para doentes que têm ARN-VHC indetetável na semana 12 de tratamento, o tratamento deverá ser prolongado durante um período adicional de nove meses (ou seja, um total de 48 semanas).
  - Doentes com nível de ARN-VHC detetável mas com uma diminuição ≥2 log a partir do valor base na semana 12 devem ser reavaliados na semana 24 de tratamento e, se o ARN-VHC for indetetável, devem continuar com o tratamento completo (ou seja, um total de 48 semanas). Contudo, se o ARN-VHC for ainda detetável na semana 24 de tratamento, deve ser considerada a suspensão do tratamento.
  - No subgrupo de doentes com infeção pelo genótipo 1 e baixa carga vírica (< 600.000 UI/ml), que negativaram para o ARN-VHC na semana 4 de tratamento e se mantiveram negativos para o ARN-VHC na semana 24, o tratamento podia ser interrompido após este período de 24 semanas ou continuado por mais 24 semanas (ou seja, um tratamento com duração global de 48 semanas). No entanto, um tratamento com duração global de 24 semanas pode estar associado a um maior risco de recidiva, do que um tratamento com duração de 48 semanas (ver secção 5.1).
- Genótipos 2 ou 3:

Medicamento já não autorizado

Recomenda-se que todos os doentes sejam tratados com tratamento duplo durante 24 semanas, exceto os doentes coinfetados com VHC/VIH que devem receber 48 semanas de tratamento.

- Genótipo 4:
  De um modo geral, os doentes infetados com o genótipo 4 são considerados mais difíceis de tratar e dados limitados de estudos (n = 66) indicam que são compatíveis com uma duração de tratamento com tratamento duplo igual à do genótipo 1.

Adultos - Duração do tratamento - Coinfeção VHC/VIH
Tratamento duplo: A duração de tratamento recomendada para os doentes coinfetados com VHC/VIH é de 48 semanas com tratamento duplo, independentemente do genótipo.

Previsibilidade da resposta e da não-resposta na coinfeção VHC/VIH - A resposta virológica precoce na semana 12, definida como uma redução de 2 log na carga vírica ou níveis indetetáveis de ARN-VHC, tem demonstrado ser preditiva da resposta mantida. O valor preditivo negativo para a resposta mantida em doentes coinfetados com VHC/VIH tratados com ViraferonPeg em associação com a ribavirina foi de 99 % (67/68; Estudo 1) (ver secção 5.1). Foi observado um valor preditivo positivo de 50 % (52/104; Estudo 1) para os doentes coinfetados com VHC/VIH a receber tratamento duplo.

Adultos - Duração do tratamento – Repetição do tratamento
Tratamento triplo: Consultar o RCM do boceprevir.

Tratamento duplo: Previsibilidade da resposta virológica mantida - Todos os doentes, independentemente do genótipo, que tenham demonstrado ARN-VHC níveis abaixo dos limites de deteção na semana 12 deverão receber 48 semanas de tratamento duplo. Para doentes que recomeçaram o tratamento, que não tenham obtido resposta virológica (ou seja, ARN-VHC abaixo dos limites de deteção) na semana 12 é improvável que obtenham resposta virológica mantida depois de 48 semanas de tratamento (ver também secção 5.1).
Não foi estudada a duração de tratamento, após repetição, superior a 48 semanas, em doentes com o genótipo 1, que não responderam ao tratamento com tratamento combinado de interferão alfa-2b peguilado e ribavirina.

População pediátrica (apenas tratamento duplo) - Dose a administrar
A dose destinada a crianças com idade igual ou superior a 3 anos e adolescentes é determinada pela área de superfície corporal para o ViraferonPeg e pelo peso corporal para a ribavirina. A dose recomendada de ViraferonPeg é 60 $\mu g/m^2$/semana por via subcutânea em associação com ribavirina 15 mg/kg/dia por via oral, dividida em duas doses com alimentos (de manhã e à noite).

População pediátrica (apenas tratamento duplo) - Duração do tratamento

- Genótipo 1:
  A duração de tratamento recomendada com tratamento duplo é de 1 ano. Através de extrapolação de dados clínicos de tratamento combinado com interferão convencional em doentes pediátricos (valor preditivo negativo de 96 % para interferão alfa-2b/ribavirina), é altamente improvável que os doentes que não atingem a resposta virológica às 12 semanas, venham a apresentar resposta virológica mantida. Assim, recomenda-se que o tratamento combinado de ViraferonPeg/ribavirina seja suspenso em crianças e doentes adolescentes se, na semana 12, os seus níveis de ARN-VHC tiverem baixado < 2 $\log_{10}$ em comparação com o pré-tratamento, ou se tiverem ARN-VHC detetável na semana 24 de tratamento.
  Genótipos 2 ou 3:
  A duração de tratamento recomendada com tratamento duplo é de 24 semanas.
- Genótipo 4:
  Apenas 5 crianças e adolescentes com Genótipo 4 foram tratados no ensaio clínico ViraferonPeg/ribavirina. A duração de tratamento recomendada com tratamento duplo é de 1 ano. É recomendado que doentes adolescentes e crianças que recebam a associação ViraferonPeg/ribavirina suspendam o tratamento se, na semana 12, os seus níveis de ARN-VHC tiverem baixado < 2 $\log_{10}$ em comparação com o pré-tratamento, ou se tiverem ARN-VHC detetável na semana 24 de tratamento.

Medicamento já não autorizado

ViraferonPeg em monoterapia - Adultos
Dose a administrar
Em monoterapia, o regime de ViraferonPeg é de 0,5 ou 1,0 µg/kg/semana. A menor concentração de ViraferonPeg disponível é de 50 µg/0,5 ml; assim sendo, para doentes aos quais são prescritos 0,5 µg/kg/semana, as doses têm de ser ajustadas por volume, tal como demonstrado na **Tabela 2**. Para a dose de 1,0 µg/kg, podem ser efetuados ajustes de volume similares ou podem ser utilizadas concentrações alternativas, tal como demonstrado na **Tabela 2**. O ViraferonPeg em monoterapia não foi estudado em doentes coinfetados com VHC/VIH.

Tabela 2 Posologia na Monoterapia

	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
Peso corporal (kg)	**Concentração de ViraferonPeg (µg/0,5 ml)**	**Administrar uma vez por semana (ml)**	**Concentração de ViraferonPeg (µg/0,5 ml)**	**Administrar uma vez por semana (ml)**
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

O volume mínimo administrável da caneta é de 0,2 ml.
* É necessário utilizar o frasco para injetáveis.
** Para doentes > 120 kg, a dose de ViraferonPeg deve ser calculada com base no peso individual do doente. Para tal, poderá ser necessário utilizar uma combinação de várias concentrações e volumes de ViraferonPeg.

Duração do tratamento
Para os doentes que apresentam resposta virológica na semana 12, o tratamento deverá ser prolongado durante um período adicional de pelo menos três meses (i.e., um total de seis meses). A decisão de prolongar a terapêutica até um ano de tratamento deverá basear-se noutros fatores de prognóstico (p.ex., genótipo, idade > 40 anos, sexo masculino, fibrose em ponte).

Modificação da dose em todos os doentes (em monoterapia e em tratamento combinado)
Caso se observe desenvolvimento de reações adversas graves ou alterações laboratoriais no decurso do tratamento com ViraferonPeg em monoterapia ou em tratamento combinado, as doses de ViraferonPeg e/ou ribavirina têm de ser modificadas, conforme apropriado, até ao desaparecimento das reações adversas. Não é recomendada a redução de dose de boceprevir. Boceprevir não pode ser administrado sem a associação com ViraferonPeg e ribavirina.
Como a adesão pode ser importante para o resultado do tratamento, a dose de ViraferonPeg e ribavirina deve ser mantida tão próxima quanto possível da dose padrão recomendada. Foram desenvolvidas, no âmbito dos ensaios clínicos, normas orientadoras sobre alterações posológicas.

Normas orientadoras sobre redução da dose relativas ao tratamento combinado

Tabela 2a Normas orientadoras sobre alterações posológicas relativas ao tratamento combinado baseadas nos parâmetros laboratoriais

Valores laboratoriais	Reduzir apenas a dose diária de ribavirina (ver nota 1) se:	Reduzir apenas a dose de ViraferonPeg (ver nota 2) se:	Suspender o tratamento combinado se:
Hemoglobina	≥ 8,5 g/dl, e < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl

Medicamento já não autorizado

Adultos: Hemoglobina em: Doentes com antecedentes de doença cardíaca estável Crianças e adolescentes: não aplicável	redução ≥ 2 g/dl da hemoglobina durante qualquer período de 4 semanas durante o tratamento (redução permanente da dose)		< 12 g/dl após 4 semanas com a dose reduzida
Leucócitos	-	≥ 1,0 x 10^9/l, e < 1,5 x 10^9/l	< 1,0 x 10^9/l
Neutrófilos	-	≥ 0,5 x 10^9/l, e < 0,75 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Plaquetas	-	≥ 25 x 10^9/l, e < 50 x 10^9/l (adultos) ≥ 50 x 10^9/l, e < 70 x 10^9/l (crianças e adolescentes)	< 25 x 10^9/l (adultos) < 50 x 10^9/l (crianças e adolescentes)
Bilirrubina – direta	-	-	3,5 x LSN*
Bilirrubina - indireta	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (durante > 4 semanas)
Creatinina sérica	-	-	> 2,0 mg/dl
Clearance da creatinina	-	-	Suspender ribavirina se ClCr < 50 ml/min
Alanina aminotransferase (ALT) ou Aspartataminotransferase (AST)	-	-	2 x valores basais e > 10 x LSN* 2 x valores basais e > 10 x LSN*

* Limite superior do normal

Nota 1: Em doentes adultos, a 1ª redução da dose de ribavirina é de 200 mg/dia (exceto em doentes que recebem 1.400 mg, em que a redução da dose deve ser de 400 mg/dia). Se necessário, a 2ª redução da dose é de 200 mg/dia adicionais. Doentes cuja dose de ribavirina seja reduzida para 600 mg por dia recebem uma cápsula de 200 mg de manhã e duas cápsulas de 200 mg à noite. Em doentes adolescentes e crianças, a 1ª redução da dose de ribavirina é para 12 mg/kg/dia, a 2ª redução da dose de ribavirina é para 8 mg/kg/dia.

Nota 2: Em doentes adultos, a 1ª redução da dose de ViraferonPeg é para 1 μg/kg/semana. Se necessário, a 2ª redução da dose de ViraferonPeg é para 0,5 μg/kg/semana. Para doentes em monoterapia com ViraferonPeg: consulte a secção das Normas Orientadoras sobre Redução da Dose Relativas à Monoterapia para redução da dose.
Em doentes adolescentes e crianças, a 1ª redução da dose de ViraferonPeg é para 40 μg/m^2/semana, a 2ª redução da dose de ViraferonPeg é para 20 μg/m^2/semana.

A redução da dose de ViraferonPeg em adultos pode ser alcançada diminuindo o volume prescrito ou utilizando uma concentração menor, tal como demonstrado na **Tabela 2b**. A redução da dose de ViraferonPeg em crianças e adolescentes é alcançada alterando a dose recomendada em dois passos a partir da dose inicial original de 60 μg/m^2/semana para 40 μg/m^2/semana e depois para 20 μg/m^2/semana, se necessário.

Medicamento já não autorizado

Tabela 2b Redução da dose de ViraferonPeg em dois passos no tratamento combinado em adultos

Primeira redução da dose para ViraferonPeg 1 µg/kg				**Segunda redução da dose para ViraferonPeg 0,5 µg/kg**			
Peso corporal kg	**Concentração de Viraferon Peg (µg/0,5 ml)**	**Quantidade de ViraferonPeg a administrar (µg)**	**Volume de ViraferonPeg a administrar (ml)**	**Peso corporal (kg)**	**Concentração de Viraferon Peg (µg/0,5 ml)**	**Quantidade de ViraferonPeg a administrar (µg)**	**Volume de ViraferonPeg a administrar (ml)**
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40 – 50	120	48	0,2	40 – 50	50	25	0,25
51 – 64	80	56	0,35	51 – 64	80	32	0,2
65 – 75	100	70	0,35	65 – 75	50	35	0,35
76 – 85	80	80	0,5	76 – 85	120	48	0,2
86 - 105	120	96	0,4	86 – 105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Normas orientadoras sobre redução da dose relativas a ViraferonPeg em monoterapia em adultos

As normas orientadoras sobre alterações da dose nos doentes adultos que utilizam ViraferonPeg em monoterapia estão descritas na **Tabela 3a**.

Tabela 3a Normas orientadoras sobre alterações posológicas relativas a ViraferonPeg em monoterapia em adultos baseadas nos parâmetros laboratoriais

Valores laboratoriais	**Reduzir a dose de ViraferonPeg para metade se:**	**Suspender o tratamento com ViraferonPeg se:**
Neutrófilos	$\geq 0,5 \times 10^9$/l, e $< 0,75 \times 10^9$/l	$< 0,5 \times 10^9$/l
Plaquetas	$\geq 25 \times 10^9$/l, e $< 50 \times 10^9$/l	$< 25 \times 10^9$/l

Para doentes adultos que utilizam 0,5 µg/kg de ViraferonPeg em monoterapia, a redução da dose pode ser alcançada diminuindo o volume prescrito para metade, tal como demonstrado na **Tabela 3b**.

Tabela 3b Dose reduzida de ViraferonPeg no regime de 0,5 µg/kg (0,25 µg/kg) em monoterapia em adultos

Peso corporal (kg)	**Concentração de ViraferonPeg (µg/0,5 ml)**	**Quantidade de ViraferonPeg a administrar (µg)**	**Volume de ViraferonPeg a administrar (ml)**
30-35	50*	8	0,08
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

O volume mínimo administrável da caneta é de 0,2 ml.
* É necessário utilizar o frasco para injetáveis.
** Para doentes > 120 kg, a dose de ViraferonPeg deve ser calculada com base no peso individual do doente. Para tal, poderá ser necessário utilizar uma combinação de várias concentrações e volumes de ViraferonPeg.

Para doentes adultos que utilizam 1,0 µg/kg de ViraferonPeg em monoterapia, a redução da dose pode ser alcançada diminuindo o volume prescrito para metade ou utilizando uma concentração menor, tal como demonstrado na **Tabela 3c**.

Medicamento já não autorizado

Tabela 3c Dose reduzida de ViraferonPeg no regime de 1,0 µg/kg (0,5 µg/kg) em monoterapia em adultos

Peso corporal (kg)	Concentração de ViraferonPeg (µg/0,5 ml)	Quantidade de ViraferonPeg a administrar (µg)	Volume de ViraferonPeg a administrar (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,20
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120**	80	64	0,4

O volume mínimo administrável da caneta é de 0,2 ml.
* É necessário utilizar o frasco para injetáveis.
** Para doentes > 120 kg, a dose de ViraferonPeg deve ser calculada com base no peso individual do doente. Para tal, poderá ser necessário utilizar uma combinação de várias concentrações e volumes de ViraferonPeg.

Medicamento já não autorizado

Populações especiais

Compromisso renal

Monoterapia

ViraferonPeg deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal moderado a grave. Em doentes com disfunção renal moderada (*clearance* da creatinina 30-50 ml/minuto), a dose inicial de ViraferonPeg deve ser reduzida em 25 %. Doentes com disfunção renal grave (*clearance* da creatinina 15-29 ml/minuto) devem ter a dose inicial de ViraferonPeg reduzida em 50 %. Não existem dados disponíveis sobre a utilização de ViraferonPeg em doentes com *clearance* da creatinina < 15 ml/minuto (ver secção 5.2). Os doentes com compromisso renal grave, incluindo os hemodialisados, devem ser mantidos sob rigorosa observação. Se a função renal diminuir durante o tratamento, a terapêutica com ViraferonPeg deve ser suspensa.

Tratamento combinado

Doentes com *clearance* da creatinina < 50 ml/minuto não podem ser tratados com ViraferonPeg em associação com a ribavirina (ver o RCM da ribavirina). Quando administrado em tratamento combinado, os doentes com insuficiência da função renal devem ser vigiados mais cuidadosamente relativamente ao desenvolvimento de anemia.

Compromisso hepático

Não se procedeu à avaliação da segurança e eficácia da terapêutica com ViraferonPeg em doentes com disfunção hepática grave, pelo que ViraferonPeg não deve ser utilizado nestes doentes.

Idoso (≥ 65 anos de idade)

Não parecem existir efeitos relacionados com a idade ao nível da farmacocinética do ViraferonPeg. Os dados obtidos em doentes idosos tratados com uma dose única de ViraferonPeg sugerem não ser necessário proceder a qualquer alteração da dose de ViraferonPeg em função da idade (ver secção 5.2).

População pediátrica

ViraferonPeg pode ser usado em associação com a ribavirina em doentes pediátricos com idade igual e superior a 3 anos.

Modo de administração

ViraferonPeg deve ser administrado por injeção subcutânea. Para informação sobre manuseamento ver secção 6.6. Os doentes podem autoadministrar o ViraferonPeg se o seu médico assim determinar apropriado e com acompanhamento médico se necessário.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer interferão ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- Antecedentes de doença cardíaca grave preexistente, incluindo doença cardíaca instável ou não controlada nos seis meses prévios (ver secção 4.4);
- Patologias médicas debilitantes e graves;
- Hepatite autoimune ou antecedentes de doença autoimune;
- Disfunção hepática grave ou cirrose hepática descompensada;
- Patologia da tiroide preexistente salvo se for controlável com um tratamento convencional;
- Epilepsia e/ou comprometimento da função do sistema nervoso central (SNC).
- Doentes com VHC/VIH com cirrose e uma pontuação de Child-Pugh ≥ 6.
- Tratamento combinado de ViraferonPeg com telbivudina.

População pediátrica
- Existência de, ou antecedentes de, perturbação grave do foro psiquiátrico, particularmente depressão grave, ideação suicida ou tentativa de suicídio.

Tratamento combinado
Ver também o RCM da ribavirina e boceprevir se o ViraferonPeg se destina a ser administrado em tratamento combinado em doentes com hepatite C crónica.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Sistema Nervoso Central (SNC) e Psiquiatria
Têm sido observados em alguns doentes efeitos graves sobre o SNC, particularmente depressão, ideação suicida e tentativa de suicídio, durante o tratamento com ViraferonPeg, e após a suspensão do tratamento, maioritariamente durante o período de acompanhamento de 6 meses. Têm sido observados outros efeitos sobre o SNC com os interferões alfa, incluindo comportamento agressivo (por vezes dirigido contra outras pessoas, tal como ideação homicida), perturbações bipolares, mania, confusão e alterações do estado mental. Os doentes devem ser cuidadosamente vigiados para deteção de quaisquer sinais ou sintomas de perturbações do foro psiquiátrico. Face a esta sintomatologia, o médico assistente deverá ter em conta a gravidade potencial destes efeitos indesejáveis e ponderar a necessidade de tratamento apropriado. Em caso de persistência ou agravamento dos sintomas psiquiátricos, ou identificação de ideação suicida ou homicida, recomenda-se a suspensão do tratamento com ViraferonPeg e o acompanhamento do doente com intervenção psiquiátrica se apropriado.

Doentes com existência de, ou antecedentes de perturbações graves do foro psiquiátrico
Se é considerado necessário um tratamento com o peginterferão alfa-2b em doentes adultos com antecedentes ou perturbações graves do foro psiquiátrico, este apenas deve ser iniciado após ter sido assegurado um diagnóstico individualizado apropriado e o tratamento da perturbação do foro psiquiátrico.
- O uso de ViraferonPeg em crianças e adolescentes com perturbações graves do foro psíquico, ou antecedentes das mesmas, é contraindicado (ver secção 4.3). Nas crianças e adolescentes tratados com interferão alfa-2b em associação com ribavirina, a ideação ou tentativa de suicídio foram notificadas mais frequentemente comparativamente com os doentes adultos (2,4 % *vs* 1 %) durante o tratamento e durante um período de seguimento de 6 meses após tratamento. Tal como os doentes adultos, as crianças e adolescentes sofreram outros acontecimentos adversos do foro psiquiátrico (p. ex.: depressão, labilidade emocional e sonolência).

Doentes com consumo/abuso de substâncias
Doentes infetados com VHC que apresentam concomitantemente perturbações associadas ao consumo de substâncias (álcool, canabis, etc.) têm um risco aumentado de desenvolver perturbações do foro psiquiátrico ou exacerbação das perturbações do foro psiquiátrico pré-existentes, quando tratados com interferão alfa. Caso o tratamento com interferão alfa seja considerado necessário nestes doentes, a presença de comorbilidades psiquiátricas e potencial para 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

Medicamento já não autorizado

especialista em dependências, 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 recidiva ou desenvolvimento de perturbações do foro psiquiátrico e consumo de substâncias.

Crescimento e desenvolvimento (crianças e adolescentes)
Durante o tratamento num período até 48 semanas em doentes com idades compreendidas entre os 3 e os 17 anos, foram frequentes a perda de peso e a inibição do do crescimento. Os dados a longo prazo disponíveis em crianças tratadas com o tratamento combinado de interferão peguilado/ribavirina são indicativos de um atraso substancial do crescimento. Trinta e dois por cento (30/94) dos indivíduos demonstraram diminuição no percentil de altura para a idade > 15, 5 anos após completar o tratamento (ver secções 4.8 e 5.1).

Avaliação do benefício/ risco em crianças caso a caso
O benefício esperado do tratamento deve ser cuidadosamente avaliado contra os dados de segurança observados em crianças e adolescentes, nos ensaios clínicos (ver secções 4.8 e 5.1).
- É importante considerar que o tratamento combinado induziu uma inibição do crescimento que resultou em altura reduzida para alguns doentes.
- O risco deve ser avaliado face às características da doença da criança, tais como a evidência da progressão da doença (principalmente fibrose), comorbilidades que podem influenciar negativamente a progressão da doença (tal como a coinfeção por VIH), assim como fatores de prognóstico de resposta (genótipo do VHC e carga vírica).

Sempre que possível, a criança deve ser tratada após a fase de maior crescimento da puberdade, com vista a reduzir o risco de inibição de crescimento. Ainda que os dados sejam limitados, no estudo de seguimento a 5-anos não se notou evidência de efeitos a longo prazo na maturação sexual.

Têm sido observados obnubilação e coma com maior significado, incluindo casos de encefalopatia, em alguns doentes, geralmente idosos, tratados com doses mais elevadas para indicações oncológicas. Embora estes efeitos sejam geralmente reversíveis em alguns doentes, a resolução completa poderá demorar até três semanas. Em casos muito raros, ocorreram crises convulsivas com doses elevadas de interferão alfa.

Foi efetuada uma biópsia hepática em todos os doentes dos estudos selecionados na hepatite C crónica, antes da sua inclusão, mas em certos casos (p.ex. doentes com genótipos 2 e 3) o tratamento poderá ser possível sem confirmação histológica. Deverão ser consultadas as orientações atuais de tratamento no sentido de determinar a necessidade de uma biópsia do fígado antes de iniciar o tratamento.

Hipersensibilidade aguda
Têm sido observados casos raros de hipersensibilidade aguda (por ex., urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia) durante a terapêutica com interferão alfa-2b. Caso se verifique o desenvolvimento de uma reação deste tipo durante o tratamento com ViraferonPeg, dever-se-á interromper a medicação e instituir imediatamente uma terapêutica médica apropriada. Os casos de erupção cutânea transitória não justificam a interrupção do tratamento.

Sistema cardiovascular
Tal como se verifica com o interferão alfa-2b, deve proceder-se a uma cuidadosa monitorização dos doentes adultos com antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva, enfarte do miocárdio e/ou patologias arrítmicas anteriores ou atuais, que estejam a ser submetidos a uma terapêutica com ViraferonPeg. Recomenda-se que os doentes com perturbações cardíacas preexistentes sejam submetidos a eletrocardiogramas antes e no decurso do tratamento. As arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) respondem geralmente à terapêutica convencional, mas podem requerer a suspensão da terapêutica com ViraferonPeg. Não existem dados em crianças ou adolescentes com antecedentes de doença cardíaca.

Insuficiência hepática

Medicamento já não autorizado

ViraferonPeg aumenta o risco de descompensação hepática e morte em doentes com cirrose. À semelhança do que se verifica com todos os interferões, o tratamento com ViraferonPeg deve ser suspenso em doentes que desenvolvem um prolongamento dos marcadores da coagulação, que poderá indicar uma descompensação hepática. Em doentes cirróticos, deve ser feita uma monitorização cuidadosa das enzimas hepáticas e da função hepática.

Pirexia
Embora a pirexia possa estar associada a síndrome tipo gripal referida habitualmente durante o tratamento com interferão, dever-se-ão excluir outras causas de pirexia persistente.

Hidratação
Deve manter-se uma hidratação adequada nos doentes submetidos a uma terapêutica com ViraferonPeg visto que tem sido observada hipotensão relacionada com uma depleção de líquidos em alguns doentes tratados com interferões alfa. Poderá ser necessário proceder-se a reidratação.

Alterações pulmonares
Em doentes tratados com interferão alfa, têm sido observados casos raros e ocasionalmente fatais de infiltrações pulmonares, pneumonite e pneumonia. Deve efetuar-se uma radiografia ao tórax a qualquer doente que desenvolva pirexia, tosse, dispneia ou quaisquer outros sintomas respiratórios. Se a radiografia ao tórax revelar infiltrações pulmonares ou se existirem provas de insuficiência funcional pulmonar, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado; caso se revele apropriado, deverá suspender-se o tratamento com interferão alfa. A interrupção imediata da administração de interferão alfa e o tratamento com corticosteroides parecem estar associados à resolução dos acontecimentos adversos a nível pulmonar.

Doença autoimune
Tem sido referido o desenvolvimento de autoanticorpos e doenças autoimunes durante o tratamento com interferões alfa. Os doentes com predisposição para o desenvolvimento de doenças autoimunes podem ter um risco mais elevado. Os doentes com sinais e sintomas compatíveis com doenças autoimunes devem ser monitorizados cuidadosamente, e a relação benefício-risco da terapêutica prolongada com interferão deverá ser reavaliada (ver também secção 4.4 Alterações da tiroide e secção 4.8).
Foram relatados casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) em doentes com Hepatite C crónica tratados com interferão. Este síndrome é uma doença inflamatória granulomatosa que afeta os olhos, sistema auditivo, meninges, e pele. Se há suspeita de síndrome de VKH, o tratamento antivírico deverá ser interrompido e considerado o tratamento corticosteroides (ver secção 4.8).

Alterações oculares
Após o tratamento com interferões alfa têm sido referidos casos raros de patologias oftalmológicas, incluindo hemorragias da retina, exsudados retinianos, descolamento seroso da retina e oclusão das artérias ou veias da retina (ver secção 4.8). Todos os doentes devem ser submetidos a um exame oftalmológico antes de iniciar o tratamento. Doentes que refiram sintomas oculares, incluindo perda da acuidade visual ou do campo visual devem ser imediatamente submetidos a um exame oftalmológico completo. Recomendam-se exames periódicos da acuidade visual durante o tratamento com ViraferonPeg, particularmente em doentes com patologias que podem estar associadas à retinopatia, tais como diabetes mellitus ou hipertensão. Deve ser ponderada a suspensão do tratamento com ViraferonPeg em doentes que desenvolvem novas patologias oftalmológicas, ou agravamento de patologias existentes.

Alterações da tiroide
Em casos raros, os doentes adultos aos quais foi administrado interferão alfa para o tratamento da hepatite C crónica desenvolveram alterações da tiroide, tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo. Aproximadamente 21 % das crianças tratadas com ViraferonPeg em associação com ribavirina desenvolveram um aumento na tirotropina (TSH). Outros 2 %, aproximadamente, tiveram uma diminuição transitória abaixo do limite inferior do normal. Antes do início da terapêutica com ViraferonPeg, tem que se proceder à avaliação dos níveis da TSH e qualquer alteração na tiroide detetada na altura tem que ser tratada com terapêutica convencional. Deverão determinar-se os níveis séricos de TSH se, no decurso da terapêutica, um doente desenvolver sintomas compatíveis com possível disfunção tiroideia. Na presença de disfunção tiroideia, poder-se-á manter o tratamento com ViraferonPeg

Medicamento já não autorizado

se for possível manter os níveis de TSH dentro dos limites normais com medicamentos. As crianças e os adolescentes devem ser monitorizados em cada 3 meses para despiste de disfunção da tiroide (p.ex. TSH).

Alterações metabólicas
Têm sido observadas hipertrigliceridemia e agravamento da hipertrigliceridemia, por vezes grave. Consequentemente, recomenda-se a monitorização dos níveis lipídicos.

Coinfeção VHC/VIH
Toxicidade mitocondrial e acidose láctica
Os doentes coinfetados com VIH e tratados com terapêutica antirretrovírica de alta atividade (HAART) podem estar em maior risco de desenvolver acidose láctica. A adição de ViraferonPeg e ribavirina à terapêutica HAART deve ser efetuada com cuidado (ver o RCM da ribavirina).

Descompensação hepática em doentes coinfetados com VHC/VIH com cirrose avançada
Doentes coinfetados com cirrose avançada que recebem HAART podem ter um risco maior de descompensação hepática e morte. Adicionar o tratamento com interferões alfa em monoterapia ou em combinação com ribavirina pode aumentar o risco neste subgrupo populacional. Outros fatores basais em doentes coinfetados que podem estar associados a um risco maior de descompensação hepática incluem o tratamento com didanosina e a concentração sérica de bilirrubina elevada.
Os doentes coinfetados que recebem os tratamentos antirretrovíricos (ARV) e anti-hepatite devem ser cuidadosamente vigiados, avaliando a sua pontuação de Child-Pugh durante o tratamento. Os doentes que progredirem para descompensação hepática devem suspender imediatamente o tratamento anti-hepatite e o tratamento ARV deve ser reavaliado.

Alterações hematológicas em doentes coinfetados com VHC/VIH
Doentes coinfetados com VHC/VIH que recebem tratamento com peginterferão alfa-2b/ribavirina e HAART poderão estar em maior risco de desenvolver alterações hematológicas (tais como neutropenia, trombocitopenia e anemia) quando comparados com doentes mono-infetados com VHC. Embora a maioria deles possa ser controlada pela redução da dose, deve ser efetuada a monitorização cuidadosa dos valores hematológicos nesta população de doentes (ver secção 4.2 e "Testes laboratoriais" em baixo e secção 4.8).
Os doentes tratados com a combinação terapêutica de ViraferonPeg e ribavirina e zidovudina apresentam maior risco de desenvolver anemia e deste modo não é recomendada a utilização concomitante desta associação com zidovudina (ver secção 4.5).

Doentes com contagens CD4 baixas
Em doentes coinfetados com VHC/VIH, estão disponíveis dados limitados de eficácia e segurança (N = 25) em doentes com contagens CD4 inferiores a 200 células/µl. Consequentemente é necessária precaução no tratamento de doentes com contagens CD4 baixas.

Por favor consulte os respetivos RCMs dos medicamentos antirretrovíricos que estão a ser administrados concomitantemente com a terapêutica para o VHC, por forma a tomar conhecimento e controlar as toxicidades específicas para cada medicamento, e o potencial de sobreposição de toxicidades com o ViraferonPeg e a ribavirina.

Coinfeção VHC/VHB
Foram notificados casos de reativação do vírus da hepatite B (alguns deles com consequências graves) em doentes coinfetados com o vírus da hepatite B e C tratados com interferão. A frequência desta reativação é aparentemente baixa.
Antes do início do tratamento da hepatite C com interferão, deve ser efetuada a pesquisa de hepatite B em todos os doentes. Os doentes coinfetados com hepatite B e C devem ser monitorizados e controlados de acordo com as orientações clínicas atuais.

Afeções dentais e periodontais
Têm sido notificadas afeções dentais e periodontais, que podem levar a perda de dentição, em doentes que recebem tratamento combinado de ViraferonPeg com a ribavirina. Adicionalmente, a xerostomia pode

Medicamento já não autorizado

danificar a dentição e as membranas mucosas da boca durante o tratamento prolongado com a associação de ViraferonPeg e ribavirina. Os doentes devem lavar cuidadosamente os dentes duas vezes por dia e ser submetidos a exames dentários regulares. Adicionalmente, alguns doentes podem ter vómitos. Se ocorrer esta reação, os doentes devem ser aconselhados a lavar a boca cuidadosamente após o vómito.

Indivíduos recetores de transplantes de órgãos
Não foram realizados estudos sobre a segurança e a eficácia de ViraferonPeg em monoterapia ou em associação com a ribavirina no tratamento de indivíduos com hepatite C recetores de transplantes de fígado ou de outros órgãos. Os dados preliminares indicam que a terapêutica com o interferão alfa pode estar associada com um aumento da taxa de rejeição de enxertos de rim. Foram também notificadas rejeições de enxertos de fígado.

Outros
Dada a referência a casos de exacerbação de doença psoriática preexistente e sarcoidose devido ao tratamento com interferão alfa, ViraferonPeg só deverá ser utilizado em doentes com psoríase ou sarcoidose se o potencial benefício justificar o potencial risco.

Exames laboratoriais
Recomenda-se que todos os doentes sejam submetidos a análises hematológicas e de bioquímica padrão e a provas da função tiroideia antes do início da terapêutica. Indicam-se seguidamente os valores basais admissíveis que podem ser considerados como valores de referência antes do início da terapêutica com ViraferonPeg:

- Plaquetas ≥ 100.000/mm^3
- Número de neutrófilos ≥1.500/mm^3
- Nível da TSH devem situar-se dentro dos limites normais

As avaliações laboratoriais deverão ser efetuadas nas semanas 2 e 4 da terapêutica e, em seguida, periodicamente conforme clinicamente apropriado. Os níveis de ARN-VHC devem ser monitorizados periodicamente durante o tratamento (ver secção 4.2).

Monoterapia de manutenção de longa duração
Foi demonstrado num estudo clínico que o peginterferão alfa-2b numa dose baixa (0,5 µg/kg/semana) não é eficaz em monoterapia como manutenção a longo prazo (para uma duração média de 2,5 anos) para a prevenção da progressão da doença em doentes não respondedores com cirrose compensada. Não foi observado qualquer efeito estatisticamente significativo no tempo para desenvolvimento do primeiro acontecimento clínico (descompensação hepática, carcinoma hepatocelular, morte e/ou transplante de fígado) quando comparado com a ausência de tratamento. ViraferonPeg não deve por isso ser utilizado em monoterapia como manutenção a longo prazo.

Informações importantes sobre alguns ingredientes de ViraferonPeg
Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, má absorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.
Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por 0,7 ml, ou seja, é essencialmente "isento de sódio".

Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Telbivudina
Um ensaio clínico que avaliou a associação de telbivudina, 600 mg por dia, com interferão alfa-2a peguilado, uma administração subcutânea semanal de 180 microgramas, revelou que esta combinação está associada a um risco aumentado de desenvolvimento de neuropatia periférica. O mecanismo destes eventos é desconhecido (ver secções 4.3, 4.4 e 4.5 do RCM da telbivudina). A segurança e eficácia de telbivudina em associação com interferões para o tratamento de hepatite B crónica não

Medicamento já não autorizado

foram demonstradas, pelo que a associação de PegIntron com telbivudina é contraindicada (ver secção 4.3).

Metadona
Em doentes com hepatite C crónica que estavam a receber uma terapêutica de manutenção estável com metadona e não previamente expostos ao peginterferão alfa-2b, a adição de PegIntron 1,5 microgramas/kg/semana por via subcutânea durante 4 semanas aumentou a AUC da R-metadona em aproximadamente 15 % (IC de 95 % para uma estimativa de razão AUC de 103-128 %). Desconhece-se o significado clínico desta observação; no entanto, os doentes devem ser vigiados em relação ao aparecimento de sinais e sintomas de efeito sedativo aumentado, bem como de depressão respiratória. Deve ser considerado o risco de prolongamento do intervalo QTc, especialmente em doentes a receber uma dose elevada de metadona.

Efeito do Peginterferão alfa-2b nos Medicamentos Administrados Concomitantemente

A potencial interação do peginterferão alfa-2b (PegIntron) com os substratos de enzimas metabólicas foi avaliada em 3 estudos clínicos de farmacologia em dose múltipla. Nestes estudos os efeitos de regimes de tratamento em dose múltipla com peginterferão alfa-2b (PegIntron) foram estudados em indivíduos com Hepatite C (1,5 mcg/semana) ou indivíduos saudáveis (1 mcg/semana ou 3 mcg/semana) (**Tabela 4**). Não foi observada uma interação farmacocinética clinicamente relevante entre o peginterferão alfa-2b (PegIntron) e a tolbutamida, o midazolam ou a dapsona; desta forma, não é necessário qualquer ajuste posológico quando o peginterferão alfa-2b (PegIntron) é administrado com medicamentos metabolizados por CYP2C9, CYP3A4 e N-acetiltransferase. A administração concomitante de peginterferão alfa-2b (PegIntron) com cafeína ou desipramina aumentou moderadamente a exposição à cafeína e à desipramina. Quando se administra PegIntron com medicamentos metabolizados pelo CYP1A2 ou CYP2D6, não é provavel que a diminuição da atividade do citocromo P 450 tenha impacto clínico, exceto com medicamentos que tenham uma estreita margem terapêutica (**Tabela 5**).

Tabela 4 Efeito do Peginterferão alfa-2b nos Medicamentos Administrados Concomitantemente

Medicamento administrado concomitantemente	**Dose de peginterferão alfa-2b**	**População em estudo**	**Razão Geométrica Média (Razão com/sem peginterferão alfa-2b)**	
			AUC (90% IC)	**C_{max} (90% IC)**
Cafeína (substrato do CYP1A2)	1,5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Indivíduos com Hepatite C Crónica (N=22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 mcg/kg/semana (4 semanas)	Indivíduos Saudáveis (N=24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05; 1,19)
	3 mcg/kg/semana (2 semanas)	Indivíduos Saudáveis (N=13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Tolbutamida (substrato do CYP2C9)	1,5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Indivíduos com Hepatite C Crónica (N=22)	1,1# (0,94; 1,28)	NA
	1 mcg/kg/semana (4 semanas)	Indivíduos Saudáveis (N=24)	0,90# (0,81; 1,00)	NA
	3 mcg/kg/semana (2 semanas)	Indivíduos Saudáveis (N=13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Bromidrato de dextrometorfano (substrato do CYP2D6 e CYP3A)	1,5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Indivíduos com Hepatite C Crónica (N=22)	0,96## (0,73; 1,26)	NA
	1 mcg/kg/semana (4 semanas)	Indivíduos Saudáveis (N=24)	2,03# (1,55; 2,67)	NA

Medicamento já não autorizado

Medicamento administrado concomitantemente	Dose de peginterferão alfa-2b	População em estudo	Razão Geométrica Média (Razão com/sem peginterferão alfa-2b)	
			AUC (90% IC)	C_{max} (90% IC)
Desipramina (substrato do CYP2D6)	3 mcg/kg/semana (2 semanas)	Indivíduos Saudáveis (N=13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)
Midazolam (substrato do CYP3A4)	1,5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Indivíduos com Hepatite C Crónica (N=24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94; 1,33)
	1 mcg/kg/semana (4 semanas)	Indivíduos Saudáveis (N=24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 mcg/kg/semana (2 semanas)	Indivíduos Saudáveis (N=13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07; 1,43)
Dapsona (substrato da N-acetiltransferase)	1,5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Indivíduos com Hepatite C Crónica (N=24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

Calculado a partir de dados de urina colhida durante um intervalo de 48 horas.
Calculado a partir de dados de urina colhida durante um intervalo de 24 horas.

Tabela 5 Precauções para administração concomitante (PegIntron deve ser administrado com precaução quando administrado concomitantemente com os seguintes medicamentos)

Medicamentos	Sinais, Sintomas e Tratamento	Mecanismo e Fatores de Risco
Teofilina	A administração concomitante de teofilina com o medicamento (PegIntron) pode aumentar a concentração sanguínea de teofilina. É recomendada precaução na administração concomitante com o medicamento (PegIntron). Deve ser consultado o folheto informativo da teofilina quando administrado concomitantemente com o medicamento (PegIntron).	O metabolismo da teofilina é suprimido por ação inibitória do medicamento (PegIntron) no CYP1A2.
Tioridazina	A administração concomitante de tioridazina com o medicamento (PegIntron) pode aumentar a concentração sanguínea de tioridazina. É recomendada precaução na administração concomitante com o medicamento (PegIntron). Deve ser consultado o folheto informativo da tioridazina quando administrado concomitantemente com o medicamento (PegIntron).	O metabolismo da tioridazina é suprimido por ação inibitória do medicamento (PegIntron) no CYP2D6.
Teofilina, Antipirina, Varfarina	Tem sido notificado o aumento da concentração sanguínea destes medicamentos quando administrados em combinação com outras preparações de interferão, pelo que deve ser tida precaução.	O metabolismo hepático dos outros medicamentos pode estar suprimido.

Medicamento já não autorizado

Medicamentos	Sinais, Sintomas e Tratamento	Mecanismo e Fatores de Risco
Zidovudina	Quando administrado em combinação com outras preparações de interferão pode ser reforçado o efeito supressor na medula óssea e pode ocorrer agravamento da redução das células sanguíneas, tal como diminuição dos glóbulos brancos.	O mecanismo de ação não é conhecido, mas considera-se que ambos os medicamentos têm efeito depressor da medula óssea.
Terapêutica imunossupressora	Quando administrada em combinação com outras preparações de interferão, o efeito da terapêutica imunossupressora pode ser diminuído em doentes transplantados (rim, medula óssea, etc.).	Considera-se que podem ser induzidas reações de rejeição de enxerto.

Num estudo farmacocinético de doses múltiplas não se verificaram interações farmacocinéticas entre ViraferonPeg e ribavirina.

Coinfeção VHC/VIH

Análogos nucleósidos
A utilização de análogos nucleósidos, em monoterapia ou em associação com outros nucleósidos, tem originado acidose láctica. Farmacologicamente, a ribavirina aumenta os metabolitos fosforilados dos nucleósidos purina *in vitro*. Esta atividade pode potenciar o risco de acidose láctica induzida pelos análogos dos nucleósidos purina (p. ex. didanosina ou abacavir). Não se recomenda a administração concomitante da ribavirina e da didanosina. Têm sido relatados casos de toxicidade mitocondrial, em particular acidose láctica e pancreatite, por vezes fatal (ver o RCM da ribavirina).

Têm sido notificados casos de exacerbação de anemia devido a ribavirina quando a zidovudina faz parte do regímen utilizado no tratamento de VIH, contudo o mecanismo exato permanece por esclarecer. Não é recomendado o uso concomitante de ribavirina com zidovudina devido a um aumento do risco de anemia (ver secção 4.4). Deve ser considerada a possibilidade de substituição de zidovudina num tratamento antirretrovírico (ARV) combinado, se este regímen já estiver estabelecido. Esta medida seria particularmente importante em doentes com antecedentes de anemia induzida por zidovudina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção masculina e feminina
ViraferonPeg só deverá ser utilizado em mulheres em idade fértil se estas estiverem a utilizar um método contracetivo eficaz durante o tratamento.

Tratamento combinado com ribavirina
Tem que ser usado extremo cuidado para evitar a gravidez em doentes do sexo feminino ou em parceiras sexuais de doentes do sexo masculino que tomam ViraferonPeg em associação com a ribavirina. As doentes do sexo feminino com potencial para engravidar têm que utilizar um método contracetivo eficaz no decurso do tratamento e durante o período de 4 meses após a conclusão do mesmo. Os doentes do sexo masculino ou as suas parceiras sexuais têm que utilizar um método contracetivo eficaz no decurso do tratamento e durante o período de 7 meses após a conclusão do mesmo (ver o RCM da ribavirina).

Medicamento já não autorizado

Gravidez
Não existem dados suficientes sobre a utilização de interferão alfa-2b em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O interferão alfa-2b tem demonstrado ser abortivo em primatas. ViraferonPeg é também passível de provocar esse efeito.
Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. ViraferonPeg deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o potencial risco para o feto.

Tratamento combinado com ribavirina
A ribavirina causa graves anomalias congénitas quando administrada durante a gravidez, assim sendo a terapêutica com ribavirina é contraindicada em mulheres grávidas.

Amamentação
Desconhece-se se os componentes deste medicamento são excretados no leite materno. Devido ao potencial de indução de reações adversas em lactentes, deve interromper-se a amamentação antes do início do tratamento.

Fertilidade
Não existem dados disponíveis sobre os potenciais efeitos do tratamento com ViraferonPeg na fertilidade feminina ou masculina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes que desenvolvam fadiga, sonolência ou confusão durante o tratamento com ViraferonPeg devem ser aconselhados a evitar a condução de veículos e o uso de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Adultos
Tratamento triplo
Consultar o RCM do boceprevir.

Tratamento duplo e monoterapia
Resumo do perfil de segurança
As reações adversas mais frequentemente notificadas, relacionadas com o tratamento, durante os ensaios clínicos com ViraferonPeg em associação com ribavirina em adultos, verificadas em mais de metade dos sujeitos do estudo, foram fadiga, cefaleias e reação no local da injeção. Adicionalmente as reações adversas notificadas em mais de 25 % dos indivíduos incluíram, náuseas, arrepios, insónia, anemia, pirexia, mialgia, astenia, dor, alopecia, anorexia, perda de peso, depressão, erupção cutânea e irritabilidade. As reações adversas mais frequentemente notificadas foram na sua maioria de gravidade ligeira a moderada e foram resolvidas sem a necessidade de alteração da dose ou interrupção do tratamento. Fadiga, alopecia, prurido, náusea, anorexia, diminuição de peso, irritabilidade e insónia ocorreram numa taxa notavelmente mais baixa em doentes tratados com ViraferonPeg em monoterapia em comparação com os tratados com tratamento combinado (ver **Tabela 6**).

Resumo tabular das reações adversas
As seguintes reações adversas relacionadas com o tratamento foram notificadas em adultos em ensaios clínicos ou através de farmacovigilância pós-comercialização em doentes tratados com peginterferão alfa-2b, incluindo ViraferonPeg em monoterapia ou ViraferonPeg/ribavirina. Estas reações encontram-se listadas na **Tabela 6** por sistema de classes de órgãos e frequências (muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100), raros (≥1/10.000, <1/1.000), muito raros (<1/10.000) ou desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).
Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Medicamento já não autorizado

Tabela 6 **Reações adversas notificadas em adultos em ensaios clínicos ou através de farmacovigilância pós-comercialização em doentes tratados com peginterferão alfa-2b, incluindo ViraferonPeg em monoterapia ou ViraferonPeg + ribavirina**

Infeções e Infestações	
Muito frequentes:	Infeção vírica*, faringite*
Frequentes:	Infeção bacteriana (incluindo sepsia), infeção fúngica, gripe, infeção das vias respiratórias superiores, bronquite, *herpes simplex*, sinusite, otite média, rinite
Pouco frequentes:	Infeção no local de injeção, infeção das vias respiratórias inferiores
Desconhecido:	Reativação da hepatite B em doentes coinfetados com VHC/VHB
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito frequentes:	Anemia, neutropenia
Frequentes:	Anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatia
Muito raros:	Anemia aplásica
Desconhecido:	Aplasia dos glóbulos vermelhos puros
Doenças do sistema imunitário	
Pouco frequentes:	Hipersensibilidade a fármacos
Raros:	Sarcoidose
Desconhecido:	Reações de hipersensibilidade agudas incluindo angioedema, anafilaxia e reações anafiláticas incluindo choque anafilático, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica, lúpus eritematoso sistémico
Doenças endócrinas:	
Frequentes:	Hipotiroidismo, hipertiroidismo
Doenças do metabolismo e da nutrição:	
Muito frequentes:	Anorexia
Frequentes:	Hipocalcemia, hiperuricemia, desidratação, apetite aumentado
Pouco frequentes:	Diabetes mellitus, hipertrigliceridemia
Raros:	Cetoacidose diabética
Perturbações do foro psiquiátrico	
Muito frequentes:	Depressão, ansiedade*, labilidade emocional*, concentração alterada, insónia
Frequentes:	Agressão, agitação, fúria, humor modificado, comportamento anormal, nervosismo, perturbações do sono, libido diminuída, apatia, sonhos anormais, choro
Pouco frequentes:	Suicídio, tentativa de suicídio, ideação suicida, psicose, alucinações, ataques de pânico
Raros:	Perturbações bipolares
Desconhecido:	Ideação homicida, mania
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes:	Cefaleias, tonturas
Frequentes:	Amnésia, memória alterada, síncope, enxaqueca, ataxia, confusão, nevralgia, parestesia, hipostesia, hiperestesia, hipertonia, sonolência, atenção alterada, tremor, disgeusia
Pouco frequentes:	Neuropatia, neuropatia periférica
Raros:	Convulsões
Muito raros:	Hemorragia vascular cerebral, isquémia vascular cerebral, encefalopatia
Desconhecido:	Paralisia facial, mononeuropatias
Afeções oculares	
Frequentes:	Perturbações visuais, visão turva, fotofobia, conjuntivite, irritação ocular, alterações lacrimais, dor ocular, olho seco
Pouco frequentes:	Exsudados retinianos

Medicamento já não autorizado

Raros:	Perda de acuidade visual ou dos campos visuais, hemorragia na retina, retinopatia, oclusão da artéria da retina, oclusão da veia da retina, nevrite ótica, edema papilar, edema macular
Desconhecido:	Descolamento seroso da retina
Afeções do ouvido e do labirinto	
Frequentes:	Deficiência auditiva/perda da audição, acufenos, vertigens
Pouco frequentes:	Dor de ouvidos
Cardiopatias	
Frequentes:	Palpitações, taquicardia
Pouco frequentes:	Enfarte do miocárdio
Raros:	Insuficiência cardíaca congestiva, miocardiopatia, arritmia, pericardite
Muito raros:	Isquémia cardíaca
Desconhecido:	Derrame pericárdico
Vasculopatias	
Frequentes:	Hipotensão, hipertensão, afrontamentos
Raros:	Vasculite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito frequentes:	Dispneia*, tosse*
Frequentes:	Disfonia, epistaxe, perturbação respiratória, congestão das vias respiratórias, congestão sinusal, congestão nasal, rinorreia, secreção aumentada das vias respiratórias superiores, dor faringolaríngea
Muito raros:	Doença pulmonar intersticial
Desconhecido:	Fibrose pulmonar, hipertensão arterial pulmonar*
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes:	Vómitos*, náuseas, dor abdominal, obstipação, xerostomia*
Frequentes:	Dispepsia, doença de refluxo gastroesofágico, estomatite, ulceração da boca, glossodinia, hemorragia gengival, obstipação, flatulência, hemorroidas, queilite, distensão abdominal, gengivite, glossite, anomalia dentária
Pouco frequentes:	Pancreatite, dor na boca
Raros:	Colite isquémica
Muito raros:	Colite ulcerosa
Desconhecido:	Pigmentação da língua
Afeções hepatobiliares	
Frequentes:	Hiperbilirrubinemia, hepatomegalia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes:	Alopécia, prurido*, pele seca*, erupção cutânea*
Frequentes:	Psoríase, reação de fotossensibilidade, erupção cutânea maculopapular, dermatite, erupção eritematosa, eczema, suores noturnos, hiperidrose, acne, furúnculos, eritema, urticária, textura capilar anormal, anomalia das unhas
Raros:	Sarcoidose cutânea
Muito raros:	Síndrome de *Stevens-Johnson*, necrose epidérmica tóxica, eritema multiforme
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes:	Mialgia, artralgia, dor musculosquelética
Frequentes:	Artrite, dorsalgia, espasmos musculares, dor nas extremidades
Pouco frequentes:	Dor óssea, fraqueza muscular
Raros:	Rabdomiólise, miosite, artrite reumatoide
Doenças renais e urinárias	
Frequentes:	Frequência na micção, poliúria, alterações urinárias
Raros:	Falência renal, insuficiência renal
Doenças dos órgãos genitais e da mama	

Medicamento já não autorizado

Frequentes:	Amenorreia, dor mamária, menorragia, perturbações menstruais, anomalia do ovário, afeção vaginal, disfunção sexual, prostatite, disfunção eréctil
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes:	Reação no local da injeção*, inflamação no local da injeção, fadiga, astenia, irritabilidade, arrepios, pirexia, estado gripal , dor
Frequentes:	Dor torácica, desconforto torácico, dor no local de injeção, mal-estar, edema facial, edema periférico, sensação anormal, sede
Raros:	Necrose no local de injeção
Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequentes:	Diminuição de peso

*Estas reações adversas, nos ensaios clínicos, eram frequentes (≥1/100, <1/10) em doentes tratados com ViraferonPeg em monoterapia.
#Efeito de classe para medicamentos com interferão, consultar em Hipertensão arterial pulmonar.

Descrição de determinadas reações adversas em adultos
A maioria dos casos de neutropenia e trombocitopenia foi de natureza ligeira (graus 1 ou 2 da OMS). Foram notificados alguns casos de neutropenia mais grave em doentes tratados com as doses recomendadas de ViraferonPeg em associação com ribavirina (grau 3 da OMS: 39 de 186 [21 %] e grau 4 da OMS: 13 de 186 [7 %]).

Num ensaio clínico, aproximadamente 1,2 % dos doentes tratados com ViraferonPeg ou interferão alfa-2b em associação com ribavirina reportaram acontecimentos psiquiátricos potencialmente fatais durante o tratamento. Entre estes acontecimentos incluíram-se ideação suicida e tentativa de suicídio (ver secção 4.4).

Os acontecimentos adversos cardiovasculares (EACV), em particular arritmias, pareceram estar relacionados, na maioria dos casos, com doença CV pré-existente e com a terapêutica cardiotóxica anterior (ver secção 4.4). Foram referidos casos raros de cardiomiopatia, que pode ser reversível após suspensão do tratamento com interferão alfa, em doentes sem sinais anteriores de doença cardíaca.

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.

Patologias oftalmológicas relacionadas raramente com interferões alfa incluem retinopatias (incluindo edema macular), hemorragias da retina, oclusão das artérias ou veias da retina, exsudados retinianos, perda da acuidade visual ou do campo visual, nevrite ótica e edema papilar (ver secção 4.4).

Tem sido notificada com a utilização de interferões alfa uma grande variedade de patologias autoimunes e com mediação imunitária incluindo alterações da tiroide, lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatoide (início ou agravamento), púrpura idiopática e trombocitopénica trombótica, vasculite, neuropatias incluindo mononeuropatias e síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (ver também secção 4.4).

Doentes coinfetados com VHC/VIH
Resumo do perfil de segurança
Para os doentes coinfetados com VHC/VIH que recebem ViraferonPeg em associação com a ribavirina, outros efeitos indesejáveis (que não foram notificados em doentes mono-infetados) que têm sido notificados nos estudos com uma frequência > 5 % foram: candidíase oral (14 %), lipodistrofia adquirida (13 %), linfócitos CD4 diminuídos (8 %), apetite diminuído (8 %), gama-glutamiltransferase aumentada (9 %), dorsalgia (5 %), amilasemia aumentada (6 %), lactacidemia aumentada (5 %), hepatite citolítica (6 %), lípase aumentada (6 %) e dor nos membros (6 %).

Medicamento já não autorizado

Descrição de determinadas reações adversas
Toxicidade mitocondrial
Foram notificadas toxicidade mitocondrial e acidose láctica em doentes seropositivos para o VIH a receber um regime de INTR em associação com a ribavirina para a coinfeção por VHC (ver secção 4.4).

Valores laboratoriais para os doentes coinfetados com VHC/VIH
Embora as toxicidades hematológicas neutropenia, trombocitopenia e anemia ocorressem mais frequentemente em doentes coinfetados com VHC/VIH, a maioria pode ser controlada pela alteração da dose e raramente foi necessária a suspensão prematura do tratamento (ver secção 4.4). As alterações hematológicas foram notificadas mais frequentemente em doentes a receber ViraferonPeg em associação com a ribavirina, em comparação com os doentes a receber o interferão alfa-2b em associação com a ribavirina. No Estudo 1 (ver secção 5.1), foi observada uma diminuição no número absoluto de neutrófilos abaixo de 500 células/mm^3 em 4 % (8/194) dos doentes e foi observada uma diminuição nas plaquetas abaixo de 50.000/mm^3 em 4 % (8/194) dos doentes a receber ViraferonPeg em associação com a ribavirina. Foi notificada anemia (hemoglobina < 9,4 g/dl) em 12 % (23/194) dos doentes tratados com ViraferonPeg em associação com a ribavirina.

Diminuição dos linfócitos CD4
O tratamento com ViraferonPeg em associação com a ribavirina foi associado a diminuições nas contagens absolutas das células CD4+ no período das primeiras 4 semanas sem uma redução na percentagem de células CD4+. A diminuição nas contagens das células CD4+ foi reversível após redução da dose ou cessação da terapêutica. A utilização de ViraferonPeg em associação com a ribavirina não teve qualquer impacto negativo observável no controlo da viremia do VIH durante a terapêutica e o período de acompanhamento. Estão disponíveis dados de segurança limitados (N = 25) em doentes coinfetados com contagens das células CD4+ < 200/ul (ver secção 4.4).

Por favor consulte os respetivos RCMs dos medicamentos antirretrovíricos que estão a ser administrados concomitantemente com a terapêutica para o VHC, por forma a tomar conhecimento e controlar as toxicidades específicas para cada medicamento, e o potencial de sobreposição de toxicidades com o ViraferonPeg e a ribavirina.

População pediátrica
Resumo do perfil de segurança
Num ensaio clínico com 107 crianças e adolescentes (3 a 17 anos de idade) tratados com a associação de ViraferonPeg e ribavirina, foram necessários ajustes na dose em 25 % dos doentes, mais frequentemente em caso de anemia, neutropenia e perda de peso. No geral, o perfil de reações adversas em crianças e adolescentes foi semelhante ao observado em adultos, apesar de existir uma preocupação pediátrica específica relativa à inibição do crescimento. Durante o tratamento combinado até 48 semanas com ViraferonPeg e ribavirina foi observada inibição do crescimento que resultou em altura reduzida em alguns doentes (ver secção 4.4). A perda de peso e a inibição do crescimento foram muito frequentes durante o tratamento (no final do tratamento, a diminuição média, a partir do valor base, nos percentis de peso e altura foi de 15 percentis e 8 percentis, respetivamente) e houve uma redução da velocidade de crescimento (< 3º percentil em 70 % dos doentes).

No final das 24 semanas de seguimento pós-tratamento, a diminuição média, a partir do valor base, nos percentis de peso e altura foi ainda de 3 percentis e 7 percentis, respetivamente, e 20 % das crianças continuaram a ter inibição do crescimento (velocidade de crescimento < 3º 3º percentil). Dos 107 indivíduos noventa e quatro foram recrutados para o estudo de seguimento a longo prazo de 5 anos. Os efeitos no crescimento foram menores nos indivíduos tratados durante 24 semanas do que nos tratados durante 48 semanas. De entre os indivíduos tratados durante 24 ou 48 semanas os percentis de altura por idade diminuíram 1.3 e 9.0 respetivamente, desde o pré-tratamento ao fim do seguimento a longo prazo. Vinte e quatro por cento dos indivíduos (11/46) tratados durante 24 semanas e 40% dos indivíduos (19/48) tratados durante 48 semanas tiveram uma diminuição do percentil de altura para a idade > 15 desde o pré-tratamento até ao fim do seguimento de longo prazo de 5 anos em comparação com os percentis de base no pré-tratamento. Observou-se que onze por cento dos indivíduos (5/46) tratados durante 24 semanas e 13% dos indivíduos (6/48) tratados durante

Medicamento já não autorizado

48 semanas tiveram uma diminuição no percentil de altura para a idade de base >30 no final dos 5 anos de seguimento a longo prazo. Para o peso, desde o pré-tratamento ao fim do seguimento de longo prazo, o percentil de peso para a idade diminui 1.3 e 5.5 nos indivíduos tratados durante 24 semanas e 48 semanas respetivamente. Para o IMC, desde o pré-tratamento ao fim do seguimento de longo prazo, o percentil de IMC para a idade diminui 1.8 e 7.5 nos indivíduos tratados durante 24 semanas e 48 semanas respetivamente. A diminuição no percentil de altura médio no primeiro ano de acompanhamento a longo-prazo foi mais proeminente em crianças em idade pré-pubertal. A diminuição nos valores de altura, peso e IMC observados durante a fase de tratamento não recuperou totalmente no final do período de seguimento a longo prazo nas crianças tratadas durante 48 semanas, quando comparados com a população normativa (ver secção 4.4).

Na fase de tratamento deste estudo, as reações adversas mais prevalentes em todos os indivíduos foram pirexia (80 %), cefaleias (62 %), neutropenia (33 %), fadiga (30 %), anorexia (29 %) e eritema no local de injeção (29 %). Apenas 1 indivíduo suspendeu a terapêutica devido a uma reação adversa (trombocitopenia). A maior parte das reações adversas notificadas foi de gravidade ligeira ou moderada. Foram notificadas reações adversas graves em 7 % (8/107) do total de indivíduos, incluindo dor no local de injeção (1 %), dor nas extremidades (1 %), cefaleias (1 %), neutropenia (1 %) e pirexia (4 %). As reações adversas importantes decorrentes do tratamento que ocorreram nesta população de doentes foram nervosismo (8 %), agressividade (3 %), fúria (2 %), depressão/humor depressivo (4 %) e hipotiroidismo (3 %) e 5 indivíduos fizeram tratamento com levotiroxina para hipotiroidismo/TSH aumentada.

Resumo tabular das reações adversas
As seguintes reações adversas relacionadas com o tratamento foram notificadas em estudos em crianças e adolescentes tratados com ViraferonPeg em associação com ribavirina. Estas reações estão listadas na **Tabela 7** por sistema de classes de órgãos e frequências (muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100), raros (≥1/10.000, <1/1.000), muito raros (<1/10.000) ou desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 7 Reações adversas notificadas muito frequentemente, frequentemente ou pouco frequentemente em ensaios clínicos em crianças e adolescentes tratados com ViraferonPeg em associação com ribavirina

Infeções e infestações	
Frequentes:	Infeção fúngica, gripe, herpes oral, otite média, faringite estreptocócica, nasofaringite, sinusite
Pouco frequentes:	Pneumonia, ascaríase, enterobíase, herpes zoster, celulite, infeção do trato urinário, gastroenterite
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito frequentes:	Anemia, leucopenia, neutropenia
Frequentes:	Trombocitopenia, linfadenopatia
Doenças endócrinas	
Frequentes:	Hipotiroidismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes:	Anorexia, apetite diminuído
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes:	Ideação suicida[§], tentativa de suicídio[§], depressão, agressividade, labilidade emocional, fúria, agitação, ansiedade, humor modificado, irrequietude, nervosismo, insónia
Pouco frequentes:	Comportamento anormal, humor depressivo, perturbação emocional, medo, pesadelos
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes:	Cefaleias, tonturas
Frequentes:	Disgeusia, síncope, atenção alterada, sonolência, pouca qualidade no sono

Medicamento já não autorizado

Pouco frequentes:	Nevralgia, letargia, parestesia, hipoestesia, hiperatividade psicomotora, tremores
Afeções oculares	
Frequentes:	Dor ocular
Pouco frequentes:	Hemorragia conjuntival, prurido ocular, queratite, visão turva, fotofobia
Afeções do ouvido e do labirinto	
Frequentes:	Vertigens
Cardiopatias	
Frequentes:	Palpitações, taquicardia
Vasculopatias	
Frequentes:	Afrontamentos
Pouco frequentes:	Hipotensão, palidez
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequentes:	Tosse, epistaxe, dor faringolaríngea
Pouco frequentes:	Sibilos, desconforto nasal, rinorreia
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes:	Dor abdominal, dor abdominal alta, vómitos, náuseas
Frequentes:	Diarreia, estomatite aftosa, quilose, ulceração da boca, mal-estar do estômago, dor na boca
Pouco frequentes:	Dispepsia, gengivite
Afeções hepatobiliares	
Pouco frequentes:	Hepatomegália
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes:	Alopécia, xerose cutânea
Frequentes:	Prurido, erupção cutânea, erupção eritematosa, eczema, acne, eritema
Pouco frequentes:	Reações de fotossensibilidade, erupção maculopapulosa, exfoliação cutânea, alteração da pigmentação, dermatite atópica, descoloração da pele
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes:	Mialgia, artralgia
Frequentes:	Dor musculosquelética, dor nas extremidades, dorsalgia
Pouco frequentes:	Contractura muscular, fasciculação e fibrilhação muscular
Doenças renais e urinárias	
Pouco frequentes:	Proteinuria
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Pouco frequentes:	Sexo feminino: Dismenorreia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes:	Eritema no local de injeção, fadiga, pirexia, rigidez, estado gripal, astenia, dor, mal-estar geral, irritabilidade
Frequentes:	Reação no local de injeção, prurido no local de injeção, erupção cutânea no local de injeção, secura no local de injeção, dor no local de injeção, sensação de frio
Pouco frequentes:	Dor torácica, mal-estar torácico, dor facial
Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequentes:	Taxa de crescimento diminuída (altura e/ou peso diminuído para a idade)
Frequentes:	Tirotropina no sangue aumentada, tiroglobulina aumentada
Pouco Frequentes:	Anticorpo antitiróide positivo
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Pouco Frequentes:	Contusão

[§]efeito da classe dos medicamentos contendo interferão-alfa – notificado com terapêutica convencional com interferão em doentes adultos e pediátricos; com ViraferonPeg notificado em doentes adultos.

Medicamento já não autorizado

Descrição de determinadas reações adversas em crianças e adolescentes
A maior parte das alterações dos valores laboratoriais no ensaio clínico com ViraferonPeg/ribavirina foram ligeiras a moderadas. Algumas diminuições na hemoglobina, leucócitos, plaquetas, neutrófilos e aumentos da bilirrubina podem requerer uma redução da dose ou suspensão permanente da terapêutica (ver secção 4.2). Embora se tenha observado alterações dos valores laboratoriais em alguns doentes no ensaio clínico quando tratados com ViraferonPeg em associação com ribavirina, os valores voltaram aos níveis basais algumas semanas após o fim da terapêutica.

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 notificadas doses até 10,5 vezes superiores à dose prevista. A dose diária máxima notificada é de 1.200 µg para um dia. Em geral, os acontecimentos adversos verificados em casos de sobredosagem envolvendo o ViraferonPeg são consistentes com o seu perfil de segurança conhecido; no entanto, a gravidade dos acontecimentos pode aumentar. Os métodos habitualmente utilizados para aumentar a eliminação de fármacos, por ex.: diálise, não demonstraram utilidade. Não se encontra disponível, nenhum antídoto para o ViraferonPeg; assim sendo, recomenda-se em casos de sobredosagem, o tratamento sintomático e vigilância apertada do doente. Se disponível, aconselha-se que os prescritores consultem um centro antiveneno (CIAV).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunoestimulantes, interferões, código ATC: L03AB10.

O interferão alfa-2b recombinante encontra-se conjugado através de uma ligação covalente com monometoxi-polietilenoglicol, num grau de substituição médio de 1 mole de polímero/mole de proteína. A massa molecular média é de aproximadamente 31.300 daltons, dos quais aproximadamente 19.300 são constituídos pela fração proteica.

Mecanismo de ação
Os estudos *in vitro* e *in vivo* sugerem que a atividade biológica do ViraferonPeg provém do seu componente interferão alfa-2b.

Os interferões exercem as suas atividades celulares pela ligação a recetores específicos de membrana na superfície celular. Estudos realizados com outros interferões demonstraram especificidade de espécie. Todavia, algumas espécies de macacos, como por ex., o macaco Rhesus, são suscetíveis a estímulos farmacodinâmicos após exposição a interferões humanos tipo 1.

Após a ligação à membrana celular, o interferão inicia uma complexa sequência de mecanismos intracelulares que incluem a indução de determinadas enzimas. Pensa-se que este processo é, pelo menos em parte, responsável por várias respostas celulares ao interferão, incluindo inibição da replicação vírica em células infetadas pelo vírus, supressão da proliferação celular e atividades imunomoduladoras, tais como intensificação da atividade fagocítica dos macrófagos e aumento da citotoxicidade específica dos linfócitos relativamente a células alvo. Qualquer destas atividades ou todas elas poderão contribuir para os efeitos terapêuticos do interferão.

O interferão alfa-2b recombinante inibe também a replicação vírica *in vitro* e *in vivo*. Embora se desconheça o mecanismo exato de ação antivírica do interferão alfa-2b recombinante, este parece

Medicamento já não autorizado

alterar o metabolismo da célula hospedeira. Esta ação inibe a replicação vírica ou, se ocorrer replicação, os viriões da progénie serão incapazes de deixar a célula.

Efeitos farmacodinâmicos
A farmacodinamia do ViraferonPeg foi avaliada num ensaio de doses únicas crescentes, realizado em indivíduos saudáveis, em que se procedeu à determinação de alterações da temperatura oral, das concentrações de proteínas efetoras, tal como a neopterina sérica e a 2'5'-oligoadenilato sintetase (2'5'-OAS), para além das contagens de leucócitos e neutrófilos. Os indivíduos tratados com ViraferonPeg apresentaram pequenas elevações, relacionadas com a dose, da temperatura corporal. Após a utilização de doses únicas de ViraferonPeg compreendidas
entre 0,25 e 2,0 microgramas/kg/semana, registou-se um aumento das concentrações séricas de neopterina em função da dose administrada. As descidas das contagens de neutrófilos e leucócitos observadas no final da semana 4 apresentavam uma correlação com a dose de ViraferonPeg.

Eficácia e segurança clínicas– Adultos
Tratamento triplo com ViraferonPeg, ribavirina e boceprevir
Consultar o RCM do boceprevir.

Monoterapia com ViraferonPeg e tratamento duplo com ViraferonPeg e ribavirina
Doentes não submetidos a tratamento prévio
Realizaram-se dois ensaios pivô, um (C/I97-010) com ViraferonPeg em monoterapia e o outro (C/I98-580) com ViraferonPeg em associação com ribavirina. Os doentes elegíveis para estes ensaios apresentavam hepatite C crónica confirmada por uma análise por reação de polimerização em cadeia (PCR) positiva para o ARN-VHC (> 30 UI/ml), uma biópsia hepática consistente com um diagnóstico histológico de hepatite Crónica sem qualquer outra causa para Hepatite Crónica e níveis séricos alterados de ALT.

No ensaio de ViraferonPeg em monoterapia (0,5, 1,0 ou 1,5 microgramas/kg/semana), tratou-se um total de 916 doentes com hepatite C crónica, não previamente expostos ao fármaco, durante um ano com um período de acompanhamento de seis meses. Além disso, 303 doentes receberam interferão alfa-2b (3 milhões de Unidades Internacionais [MUI] três vezes por semana [3xsem.]) como fármaco de referência. Este estudo demonstrou que ViraferonPeg foi superior ao interferão alfa-2b (**Tabela 8**).

No ensaio sobre ViraferonPeg em associação, trataram-se 1.530 doentes não previamente expostos ao fármaco, durante um ano, com um dos seguintes regimes combinados:
- ViraferonPeg (1,5 microgramas/kg/semana) + ribavirina (800 mg/dia), (n = 511).
- ViraferonPeg (1,5 microgramas/kg/semana durante um mês seguido de 0,5 microgramas/kg/semana durante 11 meses) + ribavirina (1.000/1.200 mg/dia), (n = 514).
- Interferão alfa-2b (3 MUI 3 x sem.) + ribavirina (1.000/1.200 mg/dia) (n = 505).

Neste ensaio, a associação de ViraferonPeg (1,5 microgramas/kg/semana) e ribavirina foi significativamente mais eficaz do que a associação de interferão alfa-2b e ribavirina (**Tabela 8**), particularmente em doentes infetados com o Genótipo 1 (**Tabela 9**). A resposta mantida foi avaliada pela taxa de resposta registada seis meses após a suspensão do tratamento.

O genótipo do VHC e a carga vírica basal são fatores de prognóstico que afetam, reconhecidamente, as taxas de resposta. Contudo, as taxas de resposta neste ensaio demonstraram ser também dependentes da dose de ribavirina administrada em associação com ViraferonPeg ou interferão alfa-2b. Nos doentes que receberam > 10,6 mg/kg de ribavirina (dose de 800 mg em doentes típicos com um peso corporal de 75 kg), independentemente do genótipo ou da carga vírica, as taxas de resposta foram significativamente mais elevadas do que nos doentes que receberam ≤ 10,6 mg/kg de ribavirina (**Tabela 9**), enquanto as taxas de resposta registadas nos doentes que receberam > 13,2 mg/kg de ribavirina foram ainda mais elevadas.

Medicamento já não autorizado

Tabela 8 Resposta virológica mantida (% de doentes negativos para o VHC)

	ViraferonPeg em monoterapia				ViraferonPeg + ribavirina		
Regime terapêutico	**P 1,5**	**P 1,0**	**P 0,5**	**I**	**P 1,5/R**	**P 0,5/R**	**I/R**
Número de doentes	304	297	315	303	511	514	505
Resposta no final do tratamento	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Resposta mantida	**23 %***	**25 %**	**18 %**	**12 %**	**54 %****	**47 %**	**47 %**

P 1,5 ViraferonPeg 1,5 microgramas/kg
P 1,0 ViraferonPeg 1,0 microgramas/kg
P 0,5 ViraferonPeg 0,5 microgramas/kg
I Interferão alfa-2b 3 MUI
P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 microgramas/kg) + ribavirina (800 mg)
P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 a 0,5 microgramas/kg) + ribavirina (1.000/1.200 mg)
I/R Interferão alfa-2b (3 MUI) + ribavirina (1.000/1.200 mg)
* P < 0,001 P 1,5 vs. I
** P = 0,0143 P 1,5/R vs. I/R

Tabela 9 Taxas de resposta mantida com ViraferonPeg + ribavirina (por dose de ribavirina, genótipo e carga vírica)

Genótipo de VHC	**Dose de ribavirina (mg/kg)**	**P 1,5/R**	**P 0,5/R**	**I/R**
Todos os Genótipos	**Todos**	**54 %**	**47 %**	**47 %**
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genótipo 1	**Todos**	**42 %**	**34 %**	**33 %**
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genótipo 1	Todos	73 %	51 %	45 %
≤ 600.000 UI/ml	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genótipo 1	Todos	30 %	27 %	29 %
> 600.000 UI/ml	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genótipo 2/3	**Todos**	**82 %**	**80 %**	**79 %**
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 microgramas/kg) + ribavirina (800 mg)
P 0,5/R ViraferonPeg (1,5 a 0,5 microgramas/kg) + ribavirina (1.000/1.200 mg)
I/R Interferão alfa-2b (3 MUI) + ribavirina (1.000/1.200 mg)

No estudo de ViraferonPeg em monoterapia, a Qualidade de Vida foi geralmente menos afetada por 0,5 microgramas/kg de ViraferonPeg do que por 1,0 microgramas/kg de ViraferonPeg uma vez por semana ou 3 MUI de interferão alfa-2b três vezes por semana.

Num ensaio separado, 224 doentes com genótipo 2 ou 3 receberam ViraferonPeg, 1,5 microgramas/kg por via subcutânea, uma vez por semana, em associação com ribavirina 800 mg – 1.400 mg por via oral durante 6 meses (com base no peso corporal, apenas três doentes com um peso > 105 kg receberam a dose de 1.400 mg) (**Tabela 10**). Vinte e quatro % tinham fibrose em ponte ou cirrose (3/4 no índice de Knodell).

Tabela 10 Resposta virológica no final do tratamento, Resposta Virológica Mantida e recidiva por Genótipo do VHC e carga vírica*

	ViraferonPeg 1,5 µg/kg uma vez por semana mais ribavirina 800-1.400 mg/dia		
	Resposta no final do tratamento	Resposta Virológica Mantida	Recidiva

Medicamento já não autorizado

Todos os doentes	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
VHC 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600.000 UI/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600.000 UI/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
VHC 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600.000 UI/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600.000 UI/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

***** Qualquer doente com um nível de ARN-VHC não detetável na visita de acompanhamento da semana 12 e sem dados na visita de acompanhamento da semana 24 foi considerado um respondedor com resposta mantida. Qualquer doente sem dados na janela de acompanhamento da semana 12 e após a mesma foi considerado como sendo não-respondedor no Acompanhamento da semana 24.

A duração de tratamento de 6 meses neste ensaio foi melhor tolerada do que o tratamento de um ano no ensaio pivô sobre a associação; para a suspensão do tratamento 5 % vs. 14 %, para a alteração da dose 18 % vs. 49 %.

Num ensaio não comparativo, 235 doentes com genótipo 1 e baixa carga vírica (< 600.000 UI/ml) receberam ViraferonPeg, 1,5 microgramas/Kg por via subcutânea, uma vez por semana, em associação com uma dose de ribavirina ajustada ao peso. A taxa de resposta mantida global após um tratamento de 24 semanas de duração foi de 50 %. Quarenta e um por cento dos indivíduos (97/235) apresentaram níveis plasmáticos de ARN-VHC não detetáveis, na semana 4 e na semana 24 da terapêutica. Neste subgrupo, houve uma taxa de resposta virológica mantida de 92% (89/97). A elevada taxa de resposta mantida neste subgrupo de doentes foi identificada numa análise interina (n=49) e confirmada prospetivamente (n=48). Dados históricos limitados indicam que o tratamento durante 48 semanas pode estar associado a uma taxa de resposta mantida elevada (11/11) com um risco baixo de recidiva (0/11 em comparação com 7/96 após 24 semanas de tratamento).

Um grande ensaio aleatorizado comparou a segurança e eficácia do tratamento de 48 semanas com dois regimes de ViraferonPeg/ribavirina [ViraferonPeg 1,5 µg/kg e 1 µg/kg por via subcutânea uma vez por semana ambos em associação com ribavirina 800 a 1.400 mg, por via oral por dia (dividido em duas doses)] e peginterferão alfa-2a 180 µg por via subcutânea uma vez por semana com ribavirina 1.000 a 1.200 mg por via oral diariamente (dividido em duas doses) em 3.070 doentes adultos não previamente submetidos a tratamento, com o genótipo 1 da Hepatite C crónica. A resposta ao tratamento foi medida pela Resposta Virológica Mantida (RVM) que é definida por ARN-VHC indetetável na semana 24 após tratamento (ver **Tabela 11**).

Tabela 11 Resposta virológica na semana 12 de tratamento, resposta no final do tratamento, taxa de recidiva* e Resposta Virológica Mantida (RVM)

Grupo de tratamento	% (número) de doentes		
	ViraferonPeg 1,5 µg/kg + ribavirina	ViraferonPeg 1µg/kg + ribavirina	peginterferão alfa-2a 180 µg + ribavirina
ARN-VHC indetetável na semana 12 de tratamento	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Resposta no final do tratamento	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Recidiva	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
RVM	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
RVM em doentes com ARN-VHC indetetável na semana 12 de tratamento	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

Medicamento já não autorizado

* (doseamento de ARN-VHC por PCR, com limite mínimo de quantificação de 27 UI/ml) Falta de resposta virológica precoce à semana 12 de tratamento (ARN-VHC detetável com redução do valor base <2log$_{10}$) foi um critério para suspender o tratamento.

As taxas de resposta virológica mantida foram semelhantes nos três grupos de tratamento. Em doentes de origem Afro-Americana (que é conhecido como sendo um fraco fator de prognóstico para a erradicação do VHC), o tratamento combinado ViraferonPeg (1,5 µg/kg)/ribavirina, resultou numa taxa de resposta virológica mantida superior quando comparado com a dose de ViraferonPeg 1 µg/kg. Na dose de ViraferonPeg 1,5 µg/kg mais ribavirina, a taxa de resposta virológica mantida foi inferior em doentes com cirrose, em doentes com níveis de ALT normais, em doentes com carga vírica basal >600.000 UI/ml e em doentes > 40 anos de idade. Doentes caucasianos tiveram taxas de resposta virológica mantida superiores quando comparados com doentes Afro-Americanos. Entre os doentes com ARN-VHC indetetável no final do tratamento, a taxa de recidiva foi 24%.

Previsibilidade da resposta virológica mantida – Doentes não submetidos a tratamento prévio
Resposta virológica na semana 12, definida como uma diminuição na carga vírica de pelo menos 2-log ou níveis indetetáveis de ARN-VHC. Resposta virológica na semana 4, definida como uma diminuição na carga vírica de pelo menos 1 log ou níveis de ARN-VHC indetetáveis. Estes pontos no tempo (semana 4 de tratamento e semana 12 de tratamento) têm demonstrado ser preditivos da resposta mantida (**Tabela 12**).

Tabela 12 Valor preditivo da Resposta virológica durante o tratamento enquanto em tratamento combinado de ViraferonPeg 1,5 µg/kg/ribavirina 800-1.400 mg

	Negativo			**Positivo**		
	Sem resposta na semana de tratamento	Sem resposta mantida	Valor preditivo negativo	Resposta na semana de tratamento	Resposta mantida	Valor preditivo positivo
Genótipo 1*						
Na semana 4* (n=950)**						
ARN-VHC negativo	834	539	**65%** (539/834)	116	107	**92%** (107/116)
ARN-VHC negativo ou diminuição na carga vírica > 1 log	220	210	**95%** (210/220)	730	392	**54%** (392/730)
Na semana 12* **(n=915)**						
ARN-VHC negativo	508	433	**85%** (433/508)	407	328	**81%** (328/407)
ARN-VHC negativo ou diminuição na carga vírica > 2 log	206	205	**N/A**[†]	709	402	**57%** (402/709)
Genótipo 2,3**						
Na semana 12 **(n=215)**						
ARN-VHC negativo ou diminuição na carga vírica > 2 log	2	1	**50%** (1/2)	213	177	**83%** (177/213)

Medicamento já não autorizado

* Genótipo 1 recebeu tratamento de 48 semanas
** Genótipo 2, 3 receberam tratamento de 24 semanas
*** Os resultados apresentados são de um ponto temporal único. Um doente pode não ter um resultado ou ter um resultado diferente para a semana 4 ou semana 12.
† Os seguintes critérios foram usados no protocolo: Os doentes devem suspender o tratamento se ARN-VHC na semana 12 é positivo e diminuição do valor basal é < $2\log_{10}$. Os doentes devem suspender o tratamento se ARN-VHC na semana 12 é positivo e diminuição do valor basal é ≥ $2\log_{10}$ e reanálise de ARN-VHC na semana 24 positiva.

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

Doentes coinfetados com VHC/VIH

Foram realizados dois ensaios em doentes coinfetados com VIH e VHC. A resposta ao tratamento em ambos estes ensaios é apresentada na **Tabela 13**. O Estudo 1 (RIBAVIC; P01017) foi um estudo aleatorizado, multicêntrico, que incluiu 412 doentes adultos com hepatite C crónica sem tratamento prévio, que estavam coinfetados com VIH. Os doentes foram aleatorizados para receber ViraferonPeg (1,5 µg/kg/semana) mais ribavirina (800 mg/dia) ou interferão alfa-2b (3 MUI três vezes por semana) mais ribavirina (800 mg/dia) durante 48 semanas, com um período de acompanhamento de 6 meses. O Estudo 2 (P02080) foi um estudo aleatorizado, monocêntrico, que incluiu 95 doentes adultos com hepatite C crónica sem tratamento prévio que estavam coinfetados com VIH. Os doentes foram aleatorizados para receber ViraferonPeg (100 ou 150 µg/semana com base no peso) mais ribavirina (800-1.200 mg/dia com base no peso) ou interferão alfa-2b (3 MUI três vezes por semana) mais ribavirina (800-1.200 mg/dia com base no peso). A duração da terapêutica foi de 48 semanas com um período de acompanhamento de 6 meses, com exceção dos doentes infetados pelos genótipos 2 ou 3 e carga vírica < 800.000 UI/ml (Amplicor), que foram tratados durante 24 semanas com um período de acompanhamento de 6 meses.

Tabela 13 Resposta virológica mantida com base no genótipo após ViraferonPeg em associação com a ribavirina em doentes coinfetados com VHC/VIH

	Estudo 1[1]			**Estudo 2**[2]		
	ViraferonPeg (1,5 µg/kg/ semana) + ribavirina (800 mg)	Interferão alfa-2b (3 MUI 3x/semana) + ribavirina (800 mg)	Valor de p[a]	ViraferonPeg (100 ou 150[c] µg/semana) + ribavirina (800-1.200 mg)[d]	Interferão alfa-2b (3 MUI 3x/semana) + ribavirina (800-1.200 mg)[d]	Valor de p[b]
Todos	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genótipo 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genótipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = milhões de unidades internacionais; 3x/semana = três vezes por semana.
a: valor de p baseado no teste de Chi quadrado Cochran-Mantel Haenszel.
b: valor de p baseado no teste de Chi quadrado.
c: indivíduos < 75 kg receberam 100 µg/semana de ViraferonPeg e indivíduos ≥ 75 kg receberam 150 µg/semana de ViraferonPeg.
d: a dose de ribavirina foi 800 mg para doentes < 60 kg, 1.000 mg para doentes 60-75 kg, e 1.200 mg para doentes > 75 kg.

[1] Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.
[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Medicamento já não autorizado

Resposta histológica: Foram obtidas biopsias hepáticas antes e após o tratamento no Estudo 1 e estavam disponíveis para 210 dos 412 doentes (51 %). Tanto a pontuação Metavir como o grau Ishak diminuíram entre os doentes tratados com ViraferonPeg em associação com a ribavirina. Esta diminuição foi significativa entre os respondedores (-0,3 para o Metavir e -1,2 para o Ishak) e estável (-0,1 para o Metavir e -0,2 para o Ishak) entre os não-respondedores. Em termos de atividade, cerca de um terço dos respondedores mantidos demonstraram melhoria e nenhum demonstrou agravamento. Neste estudo não foi observada melhoria em termos de fibrose. A esteatose foi significativamente melhorada em doentes infetados com VHC do Genótipo 3.

Repetição do tratamento com ViraferonPeg/ribavirina em falências ao tratamento prévio
Num estudo não comparativo, 2.293 doentes com fibrose moderada a grave com falência prévia ao tratamento com a combinação interferão alfa/ribavirina, foram tratados de novo com 1,5 microgramas/Kg de ViraferonPeg, uma vez por semana por via subcutânea em combinação com ribavirina ajustada ao peso. A falência prévia ao tratamento foi definida como recidiva ou ausência de resposta (positivo para ARN-VHC ao fim de um mínimo de 12 semanas de tratamento).

Os doentes que eram negativos para ARN-VHC na semana 12 de tratamento mantiveram o tratamento durante 48 semanas e foram seguidos durante 24 semanas pós-tratamento. A resposta à semana 12 foi definida como ARN-VHC não detetável após 12 semanas de tratamento. A Resposta Virológica Mantida (RVM) é definida como ARN-VHC não detetável às 24 semanas pós-tratamento (**Tabela 14**).

Tabela 14 Taxas de resposta à repetição do tratamento em falências ao tratamento prévio

	Doentes com ARN-VHC não detetável na semana 12 de tratamento e RVM após repetição do tratamento				
	interferão alfa/ribavirina		peginterferão alfa/ribavirina		População global*
	Resposta semana 12% (n/N)	RVM % (n/N) 99% IC	Resposta semana 12 % (n/N)	RVM % (n/N) 99% IC	RVM % (n/N) 99% IC
Global	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5; 23,9
Resposta prévia					
Recidiva	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6
Genótipos 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Genótipos 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2; 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,7; 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2; 15,9
Genótipos 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7; 12,1
Genótipos 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Genótipo					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6; 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6; 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
Pontuação METAVIR para Fibrose					

Medicamento já não autorizado

F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Carga vírica basal					
CVE (>600.000 UI/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1; 19,1
CVB (≤600.000 UI/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

NR: Ausência de resposta definida como ARN-VHC sérico/plasmático positivo ao fim de um mínimo de 12 semanas de tratamento.
O ARN-VHC sérico é determinado por reação de polimerização em cadeia quantitativa baseada num método investigacional realizado por um laboratório central.
* A população com intenção de tratar inclui 7 doentes para os quais, pelo menos 12 semanas de tratamento prévio não conseguiram ser confirmadas.

De um modo geral, aproximadamente 36 % (821/2.286) dos doentes tinham níveis indetetáveis para ARN-VHC plasmático na semana 12 do tratamento, determinado por um teste investigacional (limite de deteção 125 UI/ml). Neste subgrupo havia uma taxa de resposta virológica mantida de 56 % (463/823). Para os doentes com falência prévia ao tratamento com interferão não peguilado ou interferão peguilado e negativos à semana 12, as taxas de resposta mantidas foram respetivamente de 59 % e 50 %. Entre 480 doentes com redução > 2 log na carga vírica mas vírus detetáveis na Semana 12, ao todo 188 doentes continuaram a terapêutica. Nestes doentes a RVM foi 12 %.

Os que não responderam ao tratamento prévio com interferão alfa peguilado/ribavirina tinham menor probabilidade de alcançar uma resposta à repetição do tratamento na semana 12 do que os que não responderam ao tratamento com interferão alfa não peguilado/ribavirina (12,4 % vs 28,6 %). Contudo, se fosse alcançada uma resposta na semana 12, havia uma diferença pequena na RVM , independentemente do tratamento prévio ou resposta prévia.

Dados de eficácia a longo prazo – Adultos
Um grande estudo de acompanhamento a longo prazo envolveu 567 doentes após o tratamento num estudo prévio com ViraferonPeg (com ou sem ribavirina). O objetivo do estudo foi o de avaliar a durabilidade da resposta virológica mantida (RVM) e o impacto da negatividade vírica prolongada nos resultados clínicos. 327 doentes completaram pelo menos 5 anos de seguimento a longo prazo e apenas 3 dos 366 doentes com resposta mantida, sofreram recidiva durante o estudo.
A estimativa de Kaplan-Meier para a resposta mantida prolongada durante os 5 anos foi de 99 % (95 % IC: 98-100 %) para todos os doentes. A RVM após tratamento da VHC crónica com ViraferonPeg (com ou sem ribavirina) resulta numa eliminação do vírus a longo prazo, proporcionando a resolução da infeção hepática e a "cura" clínica da VHC crónica. No entanto, este facto não previne a ocorrência de acontecimentos hepáticos em doentes com cirrose (incluindo hepatocarcinoma).

Eficácia e segurança clínicas – população pediátrica
Crianças e adolescentes com idades entre os 3 e os 17 anos com hepatite C crónica compensada e ARN-VHC detetável foram incluídos num ensaio multicêntrico e tratados com ribavirina 15 mg/kg por dia e ViraferonPeg 60 µg/m2 uma vez por semana durante 24 ou 48 semanas com base no genótipo do VHC e na carga vírica basal. Todos os doentes foram seguidos durante 24 semanas pós-tratamento. Um total de 107 doentes receberam tratamento, dos quais 52 % eram do sexo feminino, 89 % eram caucasianos, 67 % tinham Genótipo 1 do VHC e 63 % tinham < 12 anos de idade. A população envolvida era constituída, essencialmente, por crianças com hepatite C ligeira a moderada. Devido à falta de dados em crianças com progressão grave da doença e ao potencial risco de efeitos adversos, o benefício/risco da associação ViraferonPeg com ribavirina tem de ser cuidadosamente considerado nesta população de doentes (ver secção 4.1, 4.4 e 4.8). Os resultados do estudo estão resumidos na **Tabela 15.**

Medicamento já não autorizado

Tabela 15 Taxas da resposta virológica mantida (n[a,b] (%)) em crianças e adolescentes não tratados previamente por genótipo e duração de tratamento – Todos os indivíduos n = 107

	24 semanas	48 semanas
Todos os Genótipos	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genótipo 1	-	38/72 (53 %)
Genótipo 2	14/15 (93 %)	-
Genótipo 3[c]	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genótipo 4	-	4/5 (80 %)

a: A resposta ao tratamento foi definida como ARN-VHC indetetável às 24 semanas após tratamento, limite inferior de deteção = 125 UI/ml.

b: n = número de respondedores/número de indivíduos com um dado genótipo e da duração de tratamento designado.

c: Doentes com genótipo 3 e carga vírica baixa (< 600.000 UI/ml) deviam receber 24 semanas de tratamento enquanto aqueles com genótipo 3 e carga vírica elevada (≥ 600.000 UI/ml) deviam receber 48 semanas de tratamento.

Dados de eficácia a longo-prazo – população pediátrica
Um estudo observacional, de seguimento a longo prazo de 5 anos recrutou 94 doentes pediátricos com hepatite C crónica após tratamento num ensaio multicêntrico. Destes, 63 responderam ao tratamento de forma sustentada. O objetivo do estudo era avaliar anualmente a duração da resposta virológica mantida (RVM) e avaliar o impacto da manutenção da negatividade vírica sobre os resultados clínicos em doentes que tinham resposta virológica mantida 24 semanas após 24 ou 48 semanas de tratamento com peginterferão alfa-2b e ribavirina. No final de 5 anos, 85% (80/94) dos indivíduos recrutados e 86% (54/63) dos respondedores de forma sustentada completaram o ensaio. Nenhum doente pediátrico com RVM recidivou durante os 5 anos de seguimento.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

ViraferonPeg é um polietilenoglicol modificado ("peguilado") bem caracterizado, derivado do interferão alfa-2b e predominantemente composto por espécies monopeguiladas. A semivida plasmática do ViraferonPeg é prolongada em comparação com a do interferão alfa-2b não peguilado. ViraferonPeg possui a capacidade de se despeguilar em interferão alfa-2b livre. A atividade biológica dos isómeros peguilados é qualitativamente similar mas inferior à do interferão alfa-2b livre.

Após administração subcutânea, as concentrações séricas máximas ocorrem entre 15-44 horas após a dose, e são mantidas durante 48-72 horas após a dose.

Os parâmetros C_{max} e AUC do ViraferonPeg aumentam em função da dose administrada. O volume médio de distribuição aparente é de 0,99 l/kg.

Após a administração de doses múltiplas, verifica-se uma acumulação de interferões imunorreativos. Observa-se, no entanto, apenas um pequeno aumento da atividade biológica, avaliada por bioensaio.

A semivida de eliminação média (DP) do ViraferonPeg é de, aproximadamente, 40 horas (13,3 horas), com uma *clearance* aparente de 22,0 ml/hr/kg. Os mecanismos envolvidos na *clearance* dos interferões no homem não foram ainda completamente elucidados. Contudo, a eliminação renal poderá ser responsável por uma parte *minor* (aproximadamente 30 %) da *clearance* aparente do ViraferonPeg.

Compromisso renal
A *clearance* renal parece consistir em 30 % da *clearance* total de ViraferonPeg. Num estudo de doses únicas (1,0 micrograma/kg) efetuado em doentes com compromisso renal, a C_{max}, a AUC, e a semivida aumentaram em função do grau de compromisso renal.

Após a administração de doses múltiplas de ViraferonPeg (1,0 micrograma/kg por via subcutânea uma vez por semana durante quatro semanas), a *clearance* de ViraferonPeg diminui em média 17% em

Medicamento já não autorizado

doentes com compromisso renal moderado (*clearance* da creatinina 30-49 ml/minuto), e em média 44 % em doentes com compromisso renal grave (*clearance* da creatinina 15-29 ml/minuto), em comparação com doentes com função renal normal. Com base em dados de dose única, a *clearance* foi semelhante em doentes com compromisso renal grave não sujeitos a diálise e em doentes hemodialisados. A dose de ViraferonPeg em monoterapia deve ser reduzida em doentes com compromisso renal moderado a grave (ver secções 4.2 e 4.4). Doentes com *clearance* da creatinina < 50 ml/minuto não podem ser tratados com ViraferonPeg em associação com a ribavirina (tratamento duplo ou tratamento triplo) (ver secção 4.3).

Devido à elevada variabilidade inter-individual na farmacocinética do interferão, recomenda-se que os doentes com compromisso renal grave sejam mantidos sob rigorosa observação durante o tratamento com ViraferonPeg (ver secção 4.2).

Compromisso hepático
Não foram realizadas avaliações da farmacocinética do ViraferonPeg em doentes com disfunção hepática grave.

Idosos (≥ 65 anos de idade)
A farmacocinética do ViraferonPeg após uma dose subcutânea única de 1,0 micrograma/kg não foi afetada pela idade. Os dados obtidos sugerem que não é necessário efetuar qualquer ajuste posológico do ViraferonPeg no idoso.

População pediátrica
As propriedades farmacocinéticas do ViraferonPeg e ribavirina (cápsulas e solução oral) em crianças e adolescentes com hepatite C crónica com administração de doses múltiplas foram avaliadas durante um ensaio clínico. Em crianças e adolescentes recebendo ViraferonPeg com posologia ajustada à superfície corporal, de 60 µg/m2/semana, prevê-se que a estimativa da taxa de exposição no intervalo posológico após transformação logarítmica, seja de 58 % (90 % IC: 141-177 %), superior á observada em adultos que recebiam 1,5 µg/kg/semana.

Fatores de neutralização do interferão
Os doseamentos do fator de neutralização do interferão foram realizados em amostras de soro de doentes que receberam ViraferonPeg no ensaio clínico. Os fatores de neutralização do interferão são anticorpos que neutralizam a atividade antivírica do interferão. A incidência clínica de fatores de neutralização em doentes que receberam 0,5 microgramas/kg de ViraferonPeg foi de 1,1 %.

Transferência para o líquido seminal
Foi estudada a transferência de ribavirina para o líquido seminal. A concentração de ribavirina no fluido seminal é aproximadamente duas vezes maior quando comparada com o soro. No entanto, a exposição sistémica de uma parceira do sexo feminino após uma relação sexual com um doente em tratamento foi estimada, permanecendo extremamente limitada em comparação com a concentração plasmática terapêutica de ribavirina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

ViraferonPeg
Os acontecimentos adversos não observados nos ensaios clínicos, não foram comprovados nos estudos de toxicidade realizados no macaco. Estes estudos limitaram-se a quatro semanas devido ao aparecimento de anticorpos anti-interferão na maioria dos macacos.

Não foram realizados estudos do ViraferonPeg na reprodução. O interferão alfa-2b demonstrou exercer efeitos abortivos em primatas. O ViraferonPeg é igualmente passível de causar esse efeito. Não foram determinados efeitos sobre a fertilidade. Desconhece-se se os componentes deste medicamento são excretados no leite humano, ou no leite de animais experimentais (ver secção 4.6 sobre os dados em humanos relevantes na gravidez e no aleitamento). O ViraferonPeg não demonstrou potencial genotoxicidade.

Medicamento já não autorizado

A relativa inexistência de toxicidade do monometoxi-polietilenoglicol (mPEG), que é libertado pelo ViraferonPeg pelo metabolismo *in vivo*, foi demonstrada em estudos pré-clínicos de toxicidade aguda e de toxicidade subcrónica realizados em roedores e macacos, em estudos padrão de desenvolvimento embrionário-fetal e em estudos de mutagenicidade realizados *in vitro*.

ViraferonPeg em associação com ribavirina
Quando utilizado em associação com ribavirina, ViraferonPeg não provocou quaisquer efeitos não previamente observados com qualquer das substâncias ativas isoladamente. A principal alteração relacionada com o tratamento consistiu numa anemia ligeira a moderada, reversível, cuja gravidade foi superior à produzida por qualquer das substâncias ativas isoladamente.

Não foram conduzidos estudos em animais jovens para avaliar os efeitos do tratamento de ViraferonPeg no crescimento, desenvolvimento, maturação sexual e comportamento. Resultados pré-clínicos de toxicidade juvenil demonstraram um pequeno decréscimo no crescimento global relacionado com a dose, em ratos neonatais tratados com ribavirina (ver secção 5.3 do RCM do Rebetol se o ViraferonPeg for administrado em associação com a ribavirina).

Medicamento já não autorizado

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó
Fosfato dissódico anidro
Fosfato monossódico di-hidratado
Sacarose
Polissorbato 80

Solvente
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Antes da reconstituição
3 anos.

Após reconstituição
Foi demonstrada estabilidade química e física na utilização durante um período de 24 horas a 2°C-8ºC. Sob o ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado de imediato, os períodos de armazenamento durante a utilização e as condições anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e não serão geralmente superiores a 24 horas a 2°C-8°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2ºC-8ºC). Não congelar.

Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O pó e o solvente estão ambos contidos num cartucho de duas câmaras, (vidro flint Tipo I), separadas por um pistão de borracha de bromobutilo. O cartucho está selado numa das extremidades por uma cápsula de

fecho de polipropileno contendo um revestimento de borracha de bromobutilo e na outra extremidade por um pistão de borracha de bromobutilo.

ViraferonPeg apresenta-se sob a forma de:
- 1 caneta pré-cheia (CLEARCLICK) contendo pó e solvente para solução injetável,
  1 agulha ("Push-On Needle"),
  2 toalhetes de limpeza;
- 4 canetas pré-cheias (CLEARCLICK) contendo pó e solvente para solução injetável,
  4 agulhas ("Push-On Needle"),
  8 toalhetes de limpeza;
- 12 canetas pré-cheias (CLEARCLICK) contendo pó e solvente para solução injetável,
  12 agulhas ("Push-On Needle"),
  24 toalhetes de limpeza.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

ViraferonPeg caneta pré-cheia deve ser retirado do frigorífico antes da administração para permitir que o solvente atinja a temperatura ambiente (não superior a 25ºC).

ViraferonPeg 50 microgramas, pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
Cada caneta pré-cheia (CLEARCLICK) deve ser reconstituída com o solvente fornecido no cartucho de duas câmaras (água para preparações injetáveis) para administrar até 0,5 ml da solução. Um pequeno volume perde-se durante a preparação de ViraferonPeg injetável quando a dose é medida e injetada. Assim, cada caneta pré-cheia contém uma quantidade excessiva de solvente e de ViraferonPeg pó para assegurar a administração da dose declarada em 0,5 ml de ViraferonPeg, solução injetável. A solução reconstituída apresenta uma concentração de 50 microgramas em 0,5 ml.

ViraferonPeg 80 microgramas, pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
Cada caneta pré-cheia (CLEARCLICK) deve ser reconstituída com o solvente fornecido no cartucho de duas câmaras (água para preparações injetáveis) para administrar até 0,5 ml da solução. Um pequeno volume perde-se durante a preparação de ViraferonPeg injetável quando a dose é medida e injetada. Assim, cada caneta pré-cheia contém uma quantidade excessiva de solvente e de ViraferonPeg pó para assegurar a administração da dose declarada em 0,5 ml de ViraferonPeg, solução injetável. A solução reconstituída apresenta uma concentração de 80 microgramas em 0,5 ml.

ViraferonPeg 100 microgramas, pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
Cada caneta pré-cheia (CLEARCLICK) deve ser reconstituída com o solvente fornecido no cartucho de duas câmaras (água para preparações injetáveis) para administrar até 0,5 ml da solução. Um pequeno volume perde-se durante a preparação de ViraferonPeg injetável quando a dose é medida e injetada. Assim, cada caneta pré-cheia contém uma quantidade excessiva de solvente e de ViraferonPeg pó para assegurar a administração da dose declarada em 0,5 ml de ViraferonPeg, solução injetável. A solução reconstituída apresenta uma concentração de 100 microgramas em 0,5 ml.

ViraferonPeg 120 microgramas, pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
Cada caneta pré-cheia (CLEARCLICK) deve ser reconstituída com o solvente fornecido no cartucho de duas câmaras (água para preparações injetáveis) para administrar até 0,5 ml da solução. Um pequeno volume perde-se durante a preparação de ViraferonPeg injetável quando a dose é medida e injetada. Assim, cada caneta pré-cheia contém uma quantidade excessiva de solvente e de ViraferonPeg pó para assegurar a administração da dose declarada em 0,5 ml de ViraferonPeg, solução injetável. A solução reconstituída apresenta uma concentração de 120 microgramas em 0,5 ml.

ViraferonPeg 150 microgramas, pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
Cada caneta pré-cheia (CLEARCLICK) deve ser reconstituída com o solvente fornecido no cartucho de duas câmaras (água para preparações injetáveis) para administrar até 0,5 ml da solução. Um pequeno volume perde-se durante a preparação de ViraferonPeg injetável quando a dose é medida e

Medicamento já não autorizado

injetada. Assim, cada caneta pré-cheia contém uma quantidade excessiva de solvente e de ViraferonPeg pó para assegurar a administração da dose declarada em 0,5 ml de ViraferonPeg, solução injetável. A solução reconstituída apresenta uma concentração de 150 microgramas em 0,5 ml.

ViraferonPeg é injetado por via subcutânea após reconstituição do pó de acordo com as recomendações, colocando uma agulha e ajustando a dose prescrita. No anexo ao Folheto Informativo são fornecidas instruções completas e ilustradas.

À semelhança do que se verifica com todos os medicamentos para uso parentérico, a solução reconstituída deve ser objeto de uma inspeção visual antes da administração. A solução reconstituída deve apresentar-se límpida e incolor. Se estiverem presentes alterações da coloração ou partículas, a solução reconstituída não deve ser usada. Após administração da dose, a caneta pré-cheia de ViraferonPeg e toda a solução não utilizada nela contida devem ser eliminadas de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViraferonPeg 50 microgramas, pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
EU/1/00/132/031
EU/1/00/132/032
EU/1/00/132/034

ViraferonPeg 80 microgramas, pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
EU/1/00/132/035
EU/1/00/132/036
EU/1/00/132/038

ViraferonPeg 100 microgramas, pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
EU/1/00/132/039
EU/1/00/132/040
EU/1/00/132/042

ViraferonPeg 120 microgramas, pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
EU/1/00/132/043
EU/1/00/132/044
EU/1/00/132/046

ViraferonPeg 150 microgramas, pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
EU/1/00/132/047
EU/1/00/132/048
EU/1/00/132/050

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

Data da primeira autorização: 29 maio 2000
Data da última renovação: 29 maio 2010

Medicamento já não autorizado

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

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

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Brinny)
Brinny
Innishannon
Co. Cork
Irlanda

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Bélgica

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**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança 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 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).

Medicamento já não autorizado

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem 50 microgramas

1. NOME DO MEDICAMENTO

ViraferonPeg 50 microgramas pó e solvente para solução injetável
peginterferão alfa-2b

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

Um frasco para injetáveis de pó contém 50 microgramas de peginterferão alfa-2b proporcionando 50 microgramas/0,5 ml de peginterferão alfa-2b após reconstituição de acordo com as instruções.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato dissódico anidro, fosfato monossódico di-hidratado, sacarose e polissorbato 80.
Uma ampola de solvente contém 0,7 ml de água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injetáveis de pó, 1 ampola de solvente
1 frasco para injetáveis de pó, 1 ampola de solvente, 1 seringa para injetáveis, 2 agulhas para injeção e 1 toalhete de limpeza
4 frascos para injetáveis de pó, 4 ampolas de solvente
4 frascos para injetáveis de pó, 4 ampolas de solvente, 4 seringas para injetáveis, 8 agulhas para injeção e 4 toalhetes de limpeza
6 frascos para injetáveis de pó, 6 ampolas de solvente
12 frascos para injetáveis de pó, 12 ampolas de solvente, 12 seringas para injetáveis, 24 agulhas para injeção e 12 toalhetes de limpeza
50 microgramas/0,5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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.

Medicamento já não autorizado

Após a reconstituição, utilize a solução reconstituída de imediato ou no período de 24 horas quando conservada no frigorífico (2°C - 8°C).

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

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

Depois de retirar a dose, deve rejeitar-se qualquer solução residual.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/00/132/001 (1 frasco para injetáveis de pó, 1 ampola de solvente)
EU/1/00/132/002 (1 frasco para injetáveis de pó, 1 ampola de solvente, 1 seringa para injetáveis, 2 agulhas para injeção e 1 toalhete de limpeza)
EU/1/00/132/003 (4 frascos para injetáveis de pó, 4 ampolas de solvente)
EU/1/00/132/004 (4 frascos para injetáveis de pó, 4 ampolas de solvente, 4 seringas para injetáveis, 8 agulhas para injeção e 4 toalhetes de limpeza)
EU/1/00/132/005 (6 frascos para injetáveis de pó, 6 ampolas de solvente)
EU/1/00/132/026 (12 frascos para injetáveis de pó, 12 ampolas de solvente, 12 seringas para injetáveis, 24 agulhas para injeção e 12 toalhetes de limpeza)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ViraferonPeg 50 mcg

Medicamento já não autorizado

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:

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

ViraferonPeg 50 microgramas - frasco para injetáveis de pó

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

ViraferonPeg 50 microgramas pó para uso injetável
peginterferão alfa-2b
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

50 mcg/0,5 ml

6. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem 80 microgramas

1. NOME DO MEDICAMENTO

ViraferonPeg 80 microgramas pó e solvente para solução injetável
peginterferão alfa-2b

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

Um frasco para injetáveis de pó contém 80 microgramas de peginterferão alfa-2b proporcionando 80 microgramas/0,5 ml de peginterferão alfa-2b após reconstituição de acordo com as instruções.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato dissódico anidro, fosfato monossódico di-hidratado, sacarose e polissorbato 80.
Uma ampola de solvente contém 0,7 ml de água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injetáveis de pó, 1 ampola de solvente
1 frasco para injetáveis de pó, 1 ampola de solvente, 1 seringa para injetáveis, 2 agulhas para injeção e 1 toalhete de limpeza
4 frascos para injetáveis de pó, 4 ampolas de solvente
4 frascos para injetáveis de pó, 4 ampolas de solvente, 4 seringas para injetáveis, 8 agulhas para injeção e 4 toalhetes de limpeza
6 frascos para injetáveis de pó, 6 ampolas de solvente
12 frascos para injetáveis de pó, 12 ampolas de solvente, 12 seringas para injetáveis, 24 agulhas para injeção e 12 toalhetes de limpeza
80 microgramas/0,5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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.

Medicamento já não autorizado

Após a reconstituição, utilize a solução reconstituída de imediato ou no período de 24 horas quando conservada no frigorífico (2°C - 8°C).

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

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

Depois de retirar a dose, deve rejeitar-se qualquer solução residual.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/00/132/006 (1 frasco para injetáveis de pó, 1 ampola de solvente)
EU/1/00/132/007 (1 frasco para injetáveis de pó, 1 ampola de solvente, 1 seringa para injetáveis, 2 agulhas para injeção e 1 toalhete de limpeza)
EU/1/00/132/008 (4 frascos para injetáveis de pó, 4 ampolas de solvente)
EU/1/00/132/009 (4 frascos para injetáveis de pó, 4 ampolas de solvente, 4 seringas para injetáveis, 8 agulhas para injeção e 4 toalhetes de limpeza)
EU/1/00/132/010 (6 frascos para injetáveis de pó, 6 ampolas de solvente)
EU/1/00/132/027 (12 frascos para injetáveis de pó, 12 ampolas de solvente, 12 seringas para injetáveis, 24 agulhas para injeção e 12 toalhetes de limpeza)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ViraferonPeg 80 mcg

Medicamento já não autorizado

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:

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

ViraferonPeg 80 microgramas - frasco para injetáveis de pó

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

ViraferonPeg 80 microgramas pó para uso injetável
peginterferão alfa-2b
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

80 mcg/0,5 ml

6. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem 100 microgramas

1. NOME DO MEDICAMENTO

ViraferonPeg 100 microgramas pó e solvente para solução injetável
peginterferão alfa-2b

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

Um frasco para injetáveis de pó contém 100 microgramas de peginterferão alfa-2b proporcionando 100 microgramas/0,5 ml de peginterferão alfa-2b após reconstituição de acordo com as instruções.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato dissódico anidro, fosfato monossódico di-hidratado, sacarose e polissorbato 80.
Uma ampola de solvente contém 0,7 ml de água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injetáveis de pó, 1 ampola de solvente
1 frasco para injetáveis de pó, 1 ampola de solvente, 1 seringa para injetáveis, 2 agulhas para injeção e 1 toalhete de limpeza
4 frascos para injetáveis de pó, 4 ampolas de solvente
4 frascos para injetáveis de pó, 4 ampolas de solvente, 4 seringas para injetáveis, 8 agulhas para injeção e 4 toalhetes de limpeza
6 frascos para injetáveis de pó, 6 ampolas de solvente
12 frascos para injetáveis de pó, 12 ampolas de solvente, 12 seringas para injetáveis, 24 agulhas para injeção e 12 toalhetes de limpeza
100 microgramas/0,5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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.

Medicamento já não autorizado

Após a reconstituição, utilize a solução reconstituída de imediato ou no período de 24 horas quando conservada no frigorífico (2°C - 8°C).

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

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

Depois de retirar a dose, deve rejeitar-se qualquer solução residual.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/00/132/011 (1 frasco para injetáveis de pó, 1 ampola de solvente)
EU/1/00/132/012 (1 frasco para injetáveis de pó, 1 ampola de solvente, 1 seringa para injetáveis, 2 agulhas para injeção e 1 toalhete de limpeza)
EU/1/00/132/013 (4 frascos para injetáveis de pó, 4 ampolas de solvente)
EU/1/00/132/014 (4 frascos para injetáveis de pó, 4 ampolas de solvente, 4 seringas para injetáveis, 8 agulhas para injeção e 4 toalhetes de limpeza)
EU/1/00/132/015 (6 frascos para injetáveis de pó, 6 ampolas de solvente)
EU/1/00/132/028 (12 frascos para injetáveis de pó, 12 ampolas de solvente, 12 seringas para injetáveis, 24 agulhas para injeção e 12 toalhetes de limpeza)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ViraferonPeg 100 mcg

Medicamento já não autorizado

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:

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

ViraferonPeg 100 microgramas - frasco para injetáveis de pó

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

ViraferonPeg 100 microgramas pó para uso injetável
peginterferão alfa-2b
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

100 mcg/0,5 ml

6. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem 120 microgramas

1. NOME DO MEDICAMENTO

ViraferonPeg 120 microgramas pó e solvente para solução injetável
peginterferão alfa-2b

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

Um frasco para injetáveis de pó contém 120 microgramas de peginterferão alfa-2b proporcionando 120 microgramas/0,5 ml de peginterferão alfa-2b após reconstituição de acordo com as instruções.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato dissódico anidro, fosfato monossódico di-hidratado, sacarose e polissorbato 80.
Uma ampola de solvente contém 0,7 ml de água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injetáveis de pó, 1 ampola de solvente
1 frasco para injetáveis de pó, 1 ampola de solvente, 1 seringa para injetáveis, 2 agulhas para injeção e 1 toalhete de limpeza
4 frascos para injetáveis de pó, 4 ampolas de solvente
4 frascos para injetáveis de pó, 4 ampolas de solvente, 4 seringas para injetáveis, 8 agulhas para injeção e 4 toalhetes de limpeza
6 frascos para injetáveis de pó, 6 ampolas de solvente
12 frascos para injetáveis de pó, 12 ampolas de solvente, 12 seringas para injetáveis, 24 agulhas para injeção e 12 toalhetes de limpeza
120 microgramas/0,5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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.

Medicamento já não autorizado

Após a reconstituição, utilize a solução reconstituída de imediato ou no período de 24 horas quando conservada no frigorífico (2°C - 8°C).

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

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

Depois de retirar a dose, deve rejeitar-se qualquer solução residual.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/00/132/016 (1 frasco para injetáveis de pó, 1 ampola de solvente)
EU/1/00/132/017 (1 frasco para injetáveis de pó, 1 ampola de solvente, 1 seringa para injetáveis, 2 agulhas para injeção e 1 toalhete de limpeza)
EU/1/00/132/018 (4 frascos para injetáveis de pó, 4 ampolas de solvente)
EU/1/00/132/019 (4 frascos para injetáveis de pó, 4 ampolas de solvente, 4 seringas para injetáveis, 8 agulhas para injeção e 4 toalhetes de limpeza)
EU/1/00/132/020 (6 frascos para injetáveis de pó, 6 ampolas de solvente)
EU/1/00/132/029 (12 frascos para injetáveis de pó, 12 ampolas de solvente, 12 seringas para injetáveis, 24 agulhas para injeção e 12 toalhetes de limpeza)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ViraferonPeg 120 mcg

Medicamento já não autorizado

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:

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

ViraferonPeg 120 microgramas - frasco para injetáveis de pó

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

ViraferonPeg 120 microgramas pó para uso injetável
peginterferão alfa-2b
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

120 mcg/0,5 ml

6. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem 150 microgramas

1. NOME DO MEDICAMENTO

ViraferonPeg 150 microgramas pó e solvente para solução injetável
peginterferão alfa-2b

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

Um frasco para injetáveis de pó contém 150 microgramas de peginterferão alfa-2b proporcionando 150 microgramas/0,5 ml de peginterferão alfa-2b após reconstituição de acordo com as instruções.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato dissódico anidro, fosfato monossódico di-hidratado, sacarose e polissorbato 80.
Uma ampola de solvente contém 0,7 ml de água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injetáveis de pó, 1 ampola de solvente
1 frasco para injetáveis de pó, 1 ampola de solvente, 1 seringa para injetáveis, 2 agulhas para injeção e 1 toalhete de limpeza
4 frascos para injetáveis de pó, 4 ampolas de solvente
4 frascos para injetáveis de pó, 4 ampolas de solvente, 4 seringas para injetáveis, 8 agulhas para injeção e 4 toalhetes de limpeza
6 frascos para injetáveis de pó, 6 ampolas de solvente
12 frascos para injetáveis de pó, 12 ampolas de solvente, 12 seringas para injetáveis, 24 agulhas para injeção e 12 toalhetes de limpeza
150 microgramas/0,5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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.

Medicamento já não autorizado

Após a reconstituição, utilize a solução reconstituída de imediato ou no período de 24 horas quando conservada no frigorífico (2°C - 8°C).

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

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

Depois de retirar a dose, deve rejeitar-se qualquer solução residual.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/00/132/021 (1 frasco para injetáveis de pó, 1 ampola de solvente)
EU/1/00/132/022 (1 frasco para injetáveis de pó, 1 ampola de solvente, 1 seringa para injetáveis, 2 agulhas para injeção e 1 toalhete de limpeza)
EU/1/00/132/023 (4 frascos para injetáveis de pó, 4 ampolas de solvente)
EU/1/00/132/024 (4 frascos para injetáveis de pó, 4 ampolas de solvente, 4 seringas para injetáveis, 8 agulhas para injeção e 4 toalhetes de limpeza)
EU/1/00/132/025 (6 frascos para injetáveis de pó, 6 ampolas de solvente)
EU/1/00/132/030 (12 frascos para injetáveis de pó, 12 ampolas de solvente, 12 seringas para injetáveis, 24 agulhas para injeção e 12 toalhetes de limpeza)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ViraferonPeg 150 mcg

Medicamento já não autorizado

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:

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

ViraferonPeg 150 microgramas - frasco para injetáveis de pó

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

ViraferonPeg 150 microgramas pó para uso injetável
peginterferão alfa-2b
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

150 mcg/0,5 ml

6. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

ViraferonPeg- ampola de solvente

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

Solvente para ViraferonPeg
Água para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,7 ml

6. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem 50 microgramas pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia

1. NOME DO MEDICAMENTO

ViraferonPeg 50 microgramas pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
peginterferão alfa-2b

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

Uma caneta pré-cheia contém uma quantidade suficiente de peginterferão alfa-2b para proporcionar 50 microgramas em 0,5 ml de peginterferão alfa-2b após reconstituição de acordo com as instruções.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato dissódico anidro, fosfato monossódico di-hidratado, sacarose e polissorbato 80.
Solvente: água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
1 caneta (CLEARCLICK), 1 agulha para injeção e 2 toalhetes de limpeza
4 canetas (CLEARCLICK), 4 agulhas para injeção e 8 toalhetes de limpeza
12 canetas (CLEARCLICK), 12 agulhas para injeção e 24 toalhetes de limpeza
50 microgramas/0,5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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.

Após a reconstituição, utilize a solução reconstituída de imediato ou no período de 24 horas quando conservada no frigorífico (2°C - 8°C).

Medicamento já não autorizado

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

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

Depois de retirar a dose, deve rejeitar-se a caneta num contentor apropriado.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/00/132/031 (1 caneta, 1 agulha para injeção e 2 toalhetes de limpeza)
EU/1/00/132/032 (4 canetas, 4 agulhas para injeção e 8 toalhetes de limpeza)
EU/1/00/132/034 (12 canetas, 12 agulhas para injeção e 24 toalhetes de limpeza)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ViraferonPeg 50 mcg

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:

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo da caneta - ViraferonPeg 50 microgramas pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia

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

ViraferonPeg 50 microgramas pó e solvente para uso injetável
peginterferão alfa-2b
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

50 mcg/0,5 ml

6. OUTRAS

Caneta (CLEARCLICK)

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem 80 microgramas pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia

1. NOME DO MEDICAMENTO

ViraferonPeg 80 microgramas pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
peginterferão alfa-2b

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

Uma caneta pré-cheia contém uma quantidade suficiente de peginterferão alfa-2b para proporcionar 80 microgramas em 0,5 ml de peginterferão alfa-2b após reconstituição de acordo com as instruções.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato dissódico anidro, fosfato monossódico di-hidratado, sacarose e polissorbato 80.
Solvente: água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
1 caneta (CLEARCLICK), 1 agulha para injeção e 2 toalhetes de limpeza
4 canetas (CLEARCLICK), 4 agulhas para injeção e 8 toalhetes de limpeza
12 canetas (CLEARCLICK), 12 agulhas para injeção e 24 toalhetes de limpeza
80 microgramas/0,5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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.

Após a reconstituição, utilize a solução reconstituída de imediato ou no período de 24 horas quando conservada no frigorífico (2°C - 8°C).

Medicamento já não autorizado

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

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

Depois de retirar a dose, deve rejeitar-se a caneta num contentor apropriado.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/00/132/035 (1 caneta, 1 agulha para injeção e 2 toalhetes de limpeza)
EU/1/00/132/036 (4 canetas, 4 agulhas para injeção e 8 toalhetes de limpeza)
EU/1/00/132/038 (12 canetas, 12 agulhas para injeção e 24 toalhetes de limpeza)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ViraferonPeg 80 mcg

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:

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo da caneta - ViraferonPeg 80 microgramas pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia

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

ViraferonPeg 80 microgramas pó e solvente para uso injetável
peginterferão alfa-2b
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

80 mcg/0,5 ml

6. OUTRAS

Caneta (CLEARCLICK)

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem 100 microgramas pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia

1. NOME DO MEDICAMENTO

ViraferonPeg 100 microgramas pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
peginterferão alfa-2b

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

Uma caneta pré-cheia contém uma quantidade suficiente de peginterferão alfa-2b para proporcionar 100 microgramas em 0,5 ml de peginterferão alfa-2b após reconstituição de acordo com as instruções.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato dissódico anidro, fosfato monossódico di-hidratado, sacarose e polissorbato 80.
Solvente: água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
1 caneta (CLEARCLICK), 1 agulha para injeção e 2 toalhetes de limpeza
4 canetas (CLEARCLICK), 4 agulhas para injeção e 8 toalhetes de limpeza
12 canetas (CLEARCLICK), 12 agulhas para injeção e 24 toalhetes de limpeza
100 microgramas/0,5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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.

Após a reconstituição, utilize a solução reconstituída de imediato ou no período de 24 horas quando conservada no frigorífico (2°C - 8°C).

Medicamento já não autorizado

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

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

Depois de retirar a dose, deve rejeitar-se a caneta num contentor apropriado.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/00/132/039 (1 caneta, 1 agulha para injeção e 2 toalhetes de limpeza)
EU/1/00/132/040 (4 canetas, 4 agulhas para injeção e 8 toalhetes de limpeza)
EU/1/00/132/042 (12 canetas, 12 agulhas para injeção e 24 toalhetes de limpeza)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ViraferonPeg 100 mcg

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:

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo da caneta - ViraferonPeg 100 microgramas pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia

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

ViraferonPeg 100 microgramas pó e solvente para uso injetável
peginterferão alfa-2b
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

100 mcg/0,5 ml

6. OUTRAS

Caneta (CLEARCLICK)

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem 120 microgramas pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia

1. NOME DO MEDICAMENTO

ViraferonPeg 120 microgramas pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
peginterferão alfa-2b

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

Uma caneta pré-cheia contém uma quantidade suficiente de peginterferão alfa-2b para proporcionar 120 microgramas em 0,5 ml de peginterferão alfa-2b após reconstituição de acordo com as instruções.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato dissódico anidro, fosfato monossódico di-hidratado, sacarose e polissorbato 80.
Solvente: água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
1 caneta (CLEARCLICK), 1 agulha para injeção e 2 toalhetes de limpeza
4 canetas (CLEARCLICK), 4 agulhas para injeção e 8 toalhetes de limpeza
12 canetas (CLEARCLICK), 12 agulhas para injeção e 24 toalhetes de limpeza
120 microgramas/0,5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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.

Após a reconstituição, utilize a solução reconstituída de imediato ou no período de 24 horas quando conservada no frigorífico (2°C - 8°C).

Medicamento já não autorizado

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

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

Depois de retirar a dose, deve rejeitar-se a caneta num contentor apropriado.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/00/132/043 (1caneta, 1 agulha para injeção e 2 toalhetes de limpeza)
EU/1/00/132/044 (4 canetas, 4 agulhas para injeção e 8 toalhetes de limpeza)
EU/1/00/132/046 (12 canetas, 12 agulhas para injeção e 24 toalhetes de limpeza)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ViraferonPeg 120 mcg

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:

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo da caneta - ViraferonPeg 120 microgramas pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia

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

ViraferonPeg 120 microgramas pó e solvente para uso injetável
peginterferão alfa-2b
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

120 mcg/0,5 ml

6. OUTRAS

Caneta (CLEARCLICK)

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem 150 microgramas pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia

1. NOME DO MEDICAMENTO

ViraferonPeg 150 microgramas pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
peginterferão alfa-2b

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

Uma caneta pré-cheia contém uma quantidade suficiente de peginterferão alfa-2b para proporcionar 150 microgramas em 0,5 ml de peginterferão alfa-2b após reconstituição de acordo com as instruções.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato dissódico anidro, fosfato monossódico di-hidratado, sacarose e polissorbato 80.
Solvente: água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
1 caneta (CLEARCLICK), 1 agulha para injeção e 2 toalhetes de limpeza
4 canetas (CLEARCLICK), 4 agulhas para injeção e 8 toalhetes de limpeza
12 canetas (CLEARCLICK), 12 agulhas para injeção e 24 toalhetes de limpeza
150 microgramas/0,5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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.

Após a reconstituição, utilize a solução reconstituída de imediato ou no período de 24 horas quando conservada no frigorífico (2°C - 8°C).

Medicamento já não autorizado

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

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

Depois de retirar a dose, deve rejeitar-se a caneta num contentor apropriado.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/00/132/047 (1 caneta, 1 agulha para injeção e 2 toalhetes de limpeza)
EU/1/00/132/048 (4 canetas, 4 agulhas para injeção e 8 toalhetes de limpeza)
EU/1/00/132/050 (12 canetas, 12 agulhas para injeção e 24 toalhetes de limpeza)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ViraferonPeg 150 mcg

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:

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo da caneta - ViraferonPeg 150 microgramas pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia

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

ViraferonPeg 150 microgramas pó e solvente para uso injetável
peginterferão alfa-2b
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

150 mcg/0,5 ml

6. OUTRAS

Caneta (CLEARCLICK)

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

ViraferonPeg 50 microgramas pó e solvente para solução injetável
ViraferonPeg 80 microgramas pó e solvente para solução injetável
ViraferonPeg 100 microgramas pó e solvente para solução injetável
ViraferonPeg 120 microgramas pó e solvente para solução injetável
ViraferonPeg 150 microgramas pó e solvente para solução injetável
peginterferão alfa-2b

Leia com atenção todo este folheto antes de 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 ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado 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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é ViraferonPeg e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar ViraferonPeg
3. Como utilizar ViraferonPeg
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar ViraferonPeg
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ViraferonPeg e para que é utilizado

A substância ativa deste medicamento é uma proteína denominada peginterferão alfa-2b, que pertence a uma classe de medicamentos designada interferões. Os interferões são produzidos pelo sistema imunitário do organismo para ajudar a combater infeções e doenças graves. Este medicamento é injetado no seu organismo para atuar com o sistema imunitário. Este medicamento é utilizado no tratamento da hepatite C crónica, uma infeção vírica do fígado.

Adultos
A associação deste medicamento, ribavirina e boceprevir é recomendada para tratamento de alguns tipos de infeção crónica pelo vírus de hepatite C (também chamada de infeção por VHC) em adultos com 18 anos de idade ou mais. Pode ser usado em adultos que não foram tratados anteriormente para a infeção com VHC ou que tenham sido tratados anteriormente com medicamentos designados por interferões e interferões peguilados.

A associação deste medicamento com a ribavirina é recomendada para adultos com 18 anos de idade ou mais, que não tenham sido anteriormente tratados com estes medicamentos. Inclui adultos infetados com VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana) clinicamente estável. A associação pode também ser usada para tratar adultos com falência ao tratamento anterior com um interferão alfa ou peginterferão alfa em associação com ribavirina ou monoterapia com interferão alfa.

Se tem alguma doença que torne perigosa a utilização de ribavirina ou se já teve complicações ao tomar ribavirina, o seu médico irá provavelmente prescrever este medicamento isoladamente.

Se tiver mais questões relativas à utilização deste medicamento, consulte o seu médico ou farmacêutico.

Crianças e adolescentes
Este medicamento é usado em associação com a ribavirina em crianças e adolescentes com idade igual ou superior a 3 anos que não foram tratados anteriormente para a hepatite C crónica.

Medicamento já não autorizado

2. O que precisa de saber antes de utilizar ViraferonPeg

Não utilize ViraferonPeg
Deve **informar o seu médico** antes de iniciar o tratamento se você ou a criança por quem está responsável:
- tem **alergia** ao peginterferão alfa-2b ou a qualquer outro componente deste medicamento (listado na secção 6).
- tem **alergia** a qualquer interferão.
- teve **problemas cardíacos** graves.
- sofre de **doença cardíaca** que não tenha sido devidamente controlada nos últimos 6 meses.
- sofre de qualquer doença grave que o deixa muito debilitado.
- tem uma hepatite autoimune ou qualquer outro problema relacionado com o **sistema imunitário**.
- está a utilizar medicamentos que suprimem (enfraquecem) o sistema imunitário.
- tem uma **doença do fígado** avançada, não controlada (para além da hepatite C).
- tem uma **doença da tiroide** que não se encontre devidamente controlada com medicamentos.
- tem **epilepsia**, uma doença que provoca convulsões (ataques ou crises).
- está a ser tratado com **telbivudina** (ver secção "Outros medicamentos e ViraferonPeg").

Não pode utilizar ViraferonPeg se alguma das condições acima mencionadas se aplicar a si, ou à criança por quem está responsável.

Adicionalmente, crianças e adolescentes **não devem usar** este medicamento se tiveram alguma **perturbação nervosa ou mental grave**, como **depressão grave** ou **pensamentos suicidas**.

Lembrar: Por favor leia também a secção "Não tome" do Folheto Informativo relativo à **ribavirina** e ao **boceprevir** antes de iniciar o tratamento combinado com este medicamento.

Advertências e precauções
Procure ajuda médica imediatamente em caso de reação alérgica grave (tal como dificuldade em respirar, ruídos respiratórios ou urticária).

Fale com o seu médico antes de tomar este medicamento se você ou, a criança por quem está responsável:
- teve uma **perturbação nervosa ou mental grave** ou se tem **antecedentes de abuso de substâncias** (p. ex. álcool ou drogas).
  O uso deste medicamento em crianças e adolescentes com existência de, ou antecedentes de perturbações psiquiátricas graves não é permitido (ver acima a secção "Não utilize ViraferonPeg").
- estiver a ser tratado para uma **doença mental** ou no passado fez tratamento para qualquer outra perturbação nervosa ou mental incluindo **depressão** (tais como sentimentos de tristeza, desânimo) ou **comportamento suicida ou homicida** (ver secção 4 "Efeitos secundários possíveis").
- alguma vez teve um **ataque cardíaco** ou um **problema cardíaco**.
- sofre de **doença renal**, o seu médico pode prescrever-lhe uma dose mais baixa do que a habitual e vigiar os seus valores sanguíneos renais regularmente durante o tratamento. Se este medicamento está a ser utilizado em associação com ribavirina, o seu médico deverá vigiá-lo a si, ou à criança por quem está responsável, mais cuidadosamente a fim de detetar uma diminuição no número de glóbulos vermelhos do sangue.
- tem **cirrose** ou outros **problemas no fígado** (para além de hepatite C).
- desenvolver sintomas associados a uma **constipação** ou outra infeção respiratória, tais como **febre**, **tosse** ou **qualquer dificuldade respiratória**.
- é **diabético** ou tem **tensão arterial elevada**, o seu médico poderá pedir-lhe a si, ou à criança por quem é responsável, para se submeter a um exame aos olhos.
- teve alguma **doença grave que afetou a respiração** ou o **sangue**.

Medicamento já não autorizado

- tem problemas na pele, **psoríase** ou **sarcoidose**, os quais podem agravar-se durante o tratamento com este medicamento.
- planeia ficar **grávida**, discuta esse facto com o seu médico antes de começar a utilizar este medicamento.
- recebeu um **transplante de órgão**, quer tenha sido de rim ou fígado, o tratamento com interferão pode aumentar o risco de rejeição. Discuta esse facto com o seu médico.
- Se está também a ser tratado para o **VIH** (ver secção "Outros medicamentos e ViraferonPeg").
- se tem atualmente ou teve uma infecção com o vírus da hepatite B, pois o seu médico pode querer vigiá-lo de forma mais frequente.
  Lembrar: Por favor leia a secção "Advertências e precauções" do Folheto Informativo relativo à **ribavirina** antes de iniciar o tratamento combinado com este medicamento.

Problemas nos dentes e boca têm sido notificados em doentes que recebem este medicamento em associação com ribavirina. Pode desenvolver **doença das gengivas**, que podem levar à perda de dentes. Pode desenvolver **boca seca** ou **vómitos**, que podem ambos danificar os seus dentes. É importante lavar cuidadosamente os dentes, duas vezes por dia, lavar a boca se vomitar, e ser submetido a exames dentários regulares.

Durante o tratamento, alguns doentes podem sofrer **problemas nos olhos**, ou em casos raros perda da visão. O seu médico deve efetuar um exame aos olhos antes de iniciar o tratamento. Caso ocorra qualquer alteração na visão, deve informar o seu médico e efetuar de imediato um exame completo aos olhos. Se sofre de uma doença que possa levar a problemas futuros nos olhos (por ex. diabetes ou tensão arterial elevada), deve realizar exames regulares aos olhos durante o tratamento. Se os seus problemas oculares se tornarem mais graves, ou se desenvolver outros problemas oculares, o tratamento será suspenso.

Enquanto estiver a receber tratamento com ViraferonPeg, o seu médico pode aconselhar que beba mais líquidos para ajudar a prevenir uma baixa na tensão arterial.

O seu médico irá fazer análises ao seu sangue antes de iniciar o tratamento ou durante o tratamento para assegurar que a terapêutica que está a receber é segura e eficaz.

Crianças e adolescentes
Este medicamento não é recomendado em doentes com menos de 3 anos de idade.

Outros medicamentos e ViraferonPeg
Informe o seu médico ou farmacêutico se você, ou a criança por quem é responsável:

- estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos ou vitaminas/suplementos nutricionais, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.
- estiver infetado com o **Vírus da Imunodeficiência Humana** (VIH-positivo) e com o **Vírus da Hepatite C** (VHC) e está a ser tratado com um medicamento anti-VIH – [nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (**NRTI**), e/ou terapêutica antirretrovírica de alta atividade (**HAART**)]. O seu médico irá monitorizá-lo para os sinais e sintomas destas situações. Utilizar este medicamento em associação com ribavirina e um medicamento anti-VIH pode aumentar o risco de acidose láctica, insuficiência hepática (fígado), e alterações no sangue: redução do número de glóbulos vermelhos do sangue, glóbulos brancos do sangue e células de coagulação do sangue denominadas plaquetas. Doentes com doença do fígado em estado avançado, a receber HAART, podem ter um maior risco de agravamento da função hepática (fígado), pelo que adicionar tratamento com este medicamento isoladamente ou em associação com ribavirina pode aumentar este risco.
  - Com **zidovudina** ou **estavudina**, a ribavirina poderá alterar o modo de ação destes medicamentos. Assim, fará regularmente análises ao seu sangue para confirmar se a infeção pelo VIH não está a piorar. Se estiver a piorar, o seu médico decidirá se o tratamento com ribavirina deverá sofrer alguma alteração. Adicionalmente, os doentes tratados com este medicamento em associação com ribavirina e **zidovudina** poderão estar em maior risco de desenvolver anemia (número reduzido de glóbulos

Medicamento já não autorizado

vermelhos). Por isso, a combinação de zidovudina e este medicamento em combinação com ribavirina não é recomendada.

Lembrar: Por favor leia a secção "Outros medicamentos" do Folheto Informativo relativo à **ribavirina** antes de iniciar o tratamento combinado com este medicamento.

- estiver a tomar **telbivudina**. Se tomar **telbivudina** com este medicamento ou qualquer outro medicamento com interferão injetável, o risco de desenvolver neuropatia periférica (dormência, sensação de formigueiro e/ou de ardor nos braços e/ou pernas) é mais elevado. Estes eventos podem também ser mais graves, pelo que não pode utilizar este medicamento ao mesmo tempo que a telbivudina.

Gravidez e amamentação
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez
Em estudos em animais prenhes, os interferões por vezes provocaram aborto. Desconhece-se o efeito deste medicamento sobre a gravidez humana. Raparigas ou mulheres com potencial para engravidar têm que utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento com este medicamento.

A ribavirina pode prejudicar gravemente uma criança antes do nascimento. Assim, você e o seu companheiro têm que tomar **precauções especiais** durante a sua atividade sexual caso exista qualquer possibilidade de ocorrer uma gravidez:

- se é uma **rapariga** ou **mulher** em idade fértil que toma ribavirina:

terá que obter resultados negativos nos testes de gravidez efetuados antes do início do tratamento, mensalmente durante o tratamento e no período de 4 meses após terminar o tratamento. Terá que utilizar medidas contracetivas eficazes durante o tratamento com ribavirina e no período de 4 meses após terminar o tratamento. Deverá discutir este assunto com o seu médico assistente.

- se é um **homem** e está a tomar ribavirina:

não tenha relações sexuais com uma mulher grávida sem **utilizar um preservativo**. Se a sua parceira sexual não estiver grávida mas for de idade fértil, terá que efetuar um teste de gravidez mensalmente durante o tratamento e no período de 7 meses após terminar o tratamento. Você ou a sua parceira sexual terão que utilizar medidas contracetivas eficazes durante o tratamento com ribavirina e no período de 7 meses após terminar o tratamento. Deverá discutir este assunto com o seu médico assistente.

Amamentação
Desconhece-se se este medicamento está presente no leite humano. Assim, não deve **amamentar** uma criança caso esteja a utilizar este medicamento. Aconselhe-se com o seu médico.

Lembrar: Por favor leia a secção "Gravidez e amamentação" do Folheto Informativo da **ribavirina** antes de iniciar o tratamento combinado com este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Não conduza nem utilize máquinas se se sentir cansado, sonolento ou confuso durante o tratamento com este medicamento.

ViraferonPeg contém sacarose
Este medicamento contém sacarose. Se tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.
Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por 0,7 ml, ou seja, é essencialmente "sem sódio".

3. Como utilizar ViraferonPeg

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

Medicamento já não autorizado

Informação geral sobre tomar este medicamento

O seu médico determinou a dose exata que deverá tomar deste medicamento com base no seu peso, ou no peso da criança por quem é responsável. Se necessário, a dose poderá ser alterada durante o tratamento.

Este medicamento destina-se a ser administrado por via subcutânea. Isto significa que é injetado com uma agulha para injeção curta no tecido adiposo, logo por debaixo da pele. Se estiver a administrar este medicamento a si próprio, receberá instruções sobre como preparar e administrar a injeção. **São incluídas no final deste folheto, instruções pormenorizadas sobre a administração subcutânea (ver secção "Como autoinjetar ViraferonPeg")**.

A água para injetáveis e o ViraferonPeg pó são fornecidos em ampolas separadas. Prepare a dose adicionando a água para injetáveis ao ViraferonPeg pó, imediatamente antes de injetar e utilize de imediato. Observe cuidadosamente a solução preparada antes de utilizar. A solução deve ser límpida e sem cor. Não utilize a solução se estiver descolorada (alteração da cor original) ou se existirem pedaços de partículas na solução. Rejeite qualquer solução que reste no frasco para injetáveis após autoinjetar a solução. Para instruções sobre eliminação ver secção 5 "Como conservar ViraferonPeg".

Injete este medicamento uma vez por semana, sempre no mesmo dia. O facto de injetar o medicamento sempre à mesma hora, no mesmo dia da semana, contribuirá para evitar que se esqueça da injeção.

Utilize este medicamento sempre de acordo com as indicações do médico. Não exceda a dose recomendada, e tome-a durante o período de tempo recomendado.

Se o seu médico lhe prescrever este medicamento em associação com ribavirina, ou em associação com ribavirina e boceprevir, por favor consulte os Folhetos Informativos da ribavirina e do boceprevir antes de iniciar o tratamento combinado.

Utilização em adultos - ViraferonPeg em tratamento combinado
Este medicamento, quando utilizado em conjunto com as cápsulas de ribavirina, é geralmente administrado numa dose de 1,5 microgramas por quilograma de peso corporal, uma vez por semana. Se sofre de doença nos rins, a sua dose pode ter que ser mais baixa, dependendo da sua função renal.

Utilização em adultos - ViraferonPeg isoladamente
Este medicamento, quando administrado isoladamente, é, em geral, utilizado numa dose de 0,5 ou 1,0 microgramas por quilograma de peso corporal uma vez por semana, durante 6 meses a 1 ano. Se sofre de doença renal, a sua dose pode ser mais baixa, dependendo da sua função renal. O seu médico irá determinar a dose correta para si.

Utilização em crianças com idade igual ou superior a 3 anos e adolescentes
O ViraferonPeg ser-lhe-á administrado em associação com ribavirina. A dose de ViraferonPeg é determinada com base num cálculo que contabiliza tanto a altura como o peso. O seu médico irá determinar a dose correta para si, ou para a criança por quem é responsável. O tratamento pode durar até 1 ano, de acordo com a decisão do médico para si, ou para a criança por quem é responsável.

Todos os doentes
Se estiver a administrar este medicamento a si próprio, certifique-se de que a embalagem do medicamento que recebeu contém a dose que foi efetivamente prescrita.

Se utilizar mais ViraferonPeg do que deveria
Informe o seu médico assistente ou profissional de cuidados de saúde, ou o médico assistente ou profissional de cuidados de saúde da criança por quem é responsável, logo que possível.

Medicamento já não autorizado

Caso se tenha esquecido de tomar ViraferonPeg
Tome/administre a dose deste medicamento logo que se lembrar, mas apenas se for 1 a 2 dias após a dose que se esqueceu de tomar. Se for muito próximo da injeção seguinte, não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar, mas prossiga o tratamento de acordo com as instruções.
Se tiver dúvidas contacte o seu médico assistente ou farmacêutico, ou o médico assistente ou farmacêutico da criança por quem é responsável.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Apesar de nem todos estes efeitos secundários ocorrerem, poderão necessitar de cuidados médicos caso se verifiquem. Quando este medicamento é utilizado isoladamente, alguns destes efeitos têm menor probabilidade de ocorrer, e alguns não ocorrerão de todo.

Sistema Nervoso Central e Psiquiatria:
Algumas pessoas ficam deprimidas quando recebem um tratamento com este medicamento isoladamente ou em associação com ribavirina e nalguns casos as pessoas têm tido pensamentos sobre ameaçar a vida de outras pessoas, pensamentos suicidas ou comportamento agressivo (por vezes dirigido contra outras pessoas). Alguns doentes cometeram suicídio. Procure cuidados de urgência se nota que está a sentir-se deprimido ou tem pensamentos suicidas ou alterações no seu comportamento. Peça a um membro da família ou amigo chegado para o ajudar a estar alerta em relação a sinais de depressão ou alterações no seu comportamento.

Crianças e adolescentes são particularmente propensas ao desenvolvimento de depressão quando tratadas com este medicamento e ribavirina. Contacte imediatamente o seu médico ou procure tratamento de emergência se demonstram quaisquer sintomas de comportamento anormal, sentem-se deprimidas, ou sentem que desejam ferir-se a elas próprias ou aos outros.

Crescimento e desenvolvimento (crianças e adolescentes):
Durante o ano de tratamento com este medicamento combinado com ribavirina, algumas crianças e adolescentes não cresceram ou ganharam peso como seria esperado. Algumas crianças não atingiram a altura esperada no período de 1-5 anos após completarem o tratamento.

Consulte imediatamente o seu médico caso ocorra qualquer um dos seguintes efeitos secundários graves durante o tratamento:

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):
- problemas respiratórios (incluindo dificuldade em respirar),
- sensação de depressão,
- alterações do sono, do raciocínio ou da capacidade de concentração, tonturas,
- dor intensa ou cólicas no estômago,
- febre ou calafrios algumas semanas após o início do tratamento,
- músculos dolorosos ou inflamados (por vezes com gravidade).

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
- dor no peito, alterações dos seus batimentos cardíacos,
- confusão,
- dificuldade em permanecer alerta, dormência ou sensação de formigueiro,
- dor na parte inferior ou lateral das suas costas, dificuldade ou incapacidade em urinar,
- problemas nos olhos, visão ou audição,
- vermelhidão grave ou dolorosa na pele ou nas membranas mucosas,
- hemorragia grave do nariz, gengivas ou outra parte do corpo.

Medicamento já não autorizado

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
- vontade de se magoar a si próprio,
- alucinações.

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):
- convulsões ("ataque"),
- sangue ou coágulos nas fezes (ou fezes negras, como o alcatrão).

Efeitos secundários com frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada com base nos dados disponíveis):
- vontade de magoar os outros.

Outros efeitos secundários que foram notificados **em adultos** incluem:

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):
- sensação de depressão, irritabilidade, dificuldade em adormecer ou permanecer a dormir, sensação de ansiedade ou nervosismo, dificuldade de concentração, alterações de humor,
- dor de cabeça, tonturas, sensação de cansaço, calafrios, febre, sintomas de tipo gripal, infeções virais, fraqueza,
- dificuldade em respirar, faringite (garganta inflamada), tosse,
- dores de estômago, vómitos, náuseas, diarreia, perda de apetite, perda de peso, boca seca,
- queda de cabelo, comichão, pele seca, erupção cutânea, irritação ou vermelhidão (e raramente, feridas na pele) no local da injeção,
- diminuição do número de glóbulos vermelhos (que pode causar fadiga, falta de ar, tonturas), diminuição do número de certos glóbulos brancos (que o torna mais suscetível a diferentes infeções),
- dor nas articulações e nos músculos, dor no músculo e osso.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
- diminuição do número de células de coagulação do sangue chamadas plaquetas, que pode resultar na fácil formação de nódoas negras e hemorragias espontâneas, excesso de acido úrico (como na gota) no sangue, quantidade baixa de cálcio no sangue,
- diminuição da atividade da glândula da tiroide (o que poderá fazê-lo sentir-se cansado, deprimido, aumentar a sua sensibilidade ao frio e outros sintomas), aumento da atividade da glândula tiroide (o que poderá causar nervosismo, intolerância ao calor e sudação excessiva, perda de peso, palpitações, tremores), glândulas inchadas (nódulos linfáticos inchados), sede,
- comportamento alterado ou comportamento agressivo (às vezes direcionado para outras pessoas), agitação, nervosismo, sonolência, dificuldades em dormir, sonhos anormais, falta de interesse por atividades, falta de interesse no sexo, problemas de ereção, apetite aumentado, confusão, tremor das mãos, má coordenação, vertigens (sensação de andar-à-roda), dormência, dor ou sensação de formigueiro, redução ou aumento da sensibilidade ao tato, tensão muscular, dor nos membros, artrite, enxaqueca, sudação aumentada,
- dor ou infeção nos olhos, visão enevoada, olhos secos ou chorosos, alterações/perda de audição, zumbidos nos ouvidos,
- sinusite, infeções respiratórias, obstrução ou corrimento nasal, dificuldade em falar, perda de sangue pelo nariz, bolhas associadas a febre (*herpes simplex*), infeções fúngicas ou bacterianas, infeção/dor nos ouvidos,
- indigestão (desconforto no estômago), azia, vermelhidão ou feridas na boca, sensação de queimadura na língua, vermelhidão ou hemorragia nas gengivas, obstipação, gases intestinais (flatulência), inchaço, hemorroidas, feridas na língua, alterações no paladar, problemas dentários, perda excessiva de água do corpo, fígado aumentado,
- psoríase, sensibilidade ao sol, erupção cutânea com lesões localizadas formando elevações, vermelhidão da pele ou alterações da pele, cara inchada, mãos ou pés inchados, eczema (pele inflamada, vermelha, com comichão e secura com possíveis lesões com secreção), acne, urticária, alteração da textura do cabelo, alterações nas unhas, dor no local de injeção,

Medicamento já não autorizado

- período menstrual doloroso, irregular ou ausente, períodos menstruais anormalmente abundantes e prolongados, problema afetando os ovários ou vagina, dor na mama, problemas sexuais, irritação da próstata, aumento da necessidade de urinar,
- dor no peito, dor do lado direito em volta das costelas, sensação de mal-estar, tensão arterial baixa ou elevada, sentir-se a desmaiar, afrontamentos, palpitações (batimentos do coração fortes), frequência dos batimentos do coração elevada.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
- suicídio, tentativa de suicídio, pensamentos sobre ameaçar a própria vida, ataques de pânico, delírios, alucinações,
- reação de hipersensibilidade ao medicamento, ataque cardíaco, inflamação do pâncreas, dor nos ossos e diabetes mellitus
- manchas algodonosas (depósitos brancos na retina)

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):
- cetoacidose diabética (emergências médicas devido à acumulação de corpos cetónicos no sangue como resultado da diabetes não controlada),
- crises convulsivas (convulsões) e distúrbios bipolares (alterações do humor caracterizadas por episódios alternados de tristeza e excitação),
- problemas oculares incluindo alterações na visão, lesões na retina, obstrução da artéria da retina, inflamação do nervo ótico, inchaço do olho,
- insuficiência cardíaca congestiva, ritmo do coração alterado, pericardite (inflamação da camada que reveste o coração), inflamação e degeneração do tecido muscular e dos nervos periféricos, problemas nos rins,
- sarcoidose (uma doença caracterizada por febre persistente, perda de peso, dor e inchaço nas articulações, lesões na pele e inchaço das glândulas).

Efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):
- anemia aplástica, acidentes vasculares cerebrais (acontecimentos cerebrovasculares), necrólise epidérmica tóxica/Síndrome de *Stevens Johnson*/ eritema polimorfo (um espetro de erupções cutâneas com vários graus de gravidade incluindo morte pode ser associado com bolhas na boca, nariz, olhos e outras membranas mucosas e escorrimento da área da pele afetada).
- ocorreu muito raramente perda de consciência com o uso de interferões alfa, principalmente em doentes idosos tratados com doses elevadas.

Efeitos secundários com frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):
- aplasia pura da série vermelha (uma situação em que o organismo parou ou reduziu a produção de células sanguíneas vermelhas). Esta situação causa anemia grave, cujos sintomas poderão incluir cansaço invulgar e falta de energia.
- paralisia facial (fraqueza ou adormecimento num dos lados da face), reações alérgicas graves tais como angioedema (uma doença alérgica da pele caracterizada por pápulas localizadas que envolvem a pele e as suas camadas subcutâneas, as membranas mucosas e por vezes os órgãos internos), mania (entusiasmo excessivo ou injustificável), derrame pericárdico (acumulação de líquido no espaço entre o pericárdio (camada que reveste o coração) e o próprio coração), síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (uma doença inflamatória autoimune que afeta os olhos, pele e as membranas dos ouvidos, cérebro e medula espinal), alteração na cor da língua.
- pensamentos sobre ameaçar a vida de outras pessoas.
- fibrose pulmonar (cicatrização dos pulmões).
- 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 secundário pode desenvolver-se em diferentes pontos temporais durante o tratamento, habitualmente vários meses após o início do tratamento com ViraferonPeg.
- reativação da hepatite B em doentes coinfetados com VHC/VHB (reocorrência da hepatite B).

Medicamento já não autorizado

Se é um **doente adulto coinfetado com VHC/VIH e está a receber HAART**, a associação deste medicamento e ribavirina pode aumentar o seu risco de acidose láctica, falência do fígado e desenvolvimento de alterações no sangue (diminuição do número de glóbulos vermelhos do sangue, que transportam o oxigénio, de certos glóbulos brancos que combatem as infeções e de células de coagulação do sangue denominadas plaquetas).

Têm ocorrido os seguintes efeitos secundários adicionais (não referidos acima) com a associação deste medicamento e cápsulas de ribavirina (adultos) em doentes coinfetados com VHC/VIH que recebem HAART:
- candidíase oral (sapinhos),
- deficiente metabolismo da gordura,
- diminuição dos linfócitos CD4,
- apetite diminuído,
- dor nas costas,
- hepatite,
- dor nos membros,
- e outras várias alterações laboratoriais dos valores do sangue.

Efeitos secundários em crianças e adolescentes
Os seguintes efeitos secundários ocorreram em **crianças e adolescentes**:

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):
- perda de apetite, tonturas, dor de cabeça, vómitos, náuseas, dores de estômago,
- perda de cabelo, pele seca, dores nas articulações e nos músculos, vermelhidão no local de injeção,
- sentir-se irritado, sensação de cansaço, sensação de mal-estar, dor, arrepios, febre, sintomas gripais, fraqueza, diminuição da taxa de crescimento (altura ou peso para a idade),
- diminuição das células vermelhas do sangue, que pode causar fadiga, falta de ar, tonturas.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
- infeções fúngicas, constipação vulgar, herpes labial, faringite (dor de garganta), sinusite, infeção do ouvido, tosse, dor de garganta, sentir frio, dor nos olhos,
- diminuição do número de células de coagulação do sangue chamadas plaquetas, que pode resultar no fácil aparecimento de nódoas negras e hemorragias espontâneas, glândulas inchadas (nódulos linfáticos inchados), alteração dos exames sanguíneos à tiroide, decréscimo da atividade da glândula tiroide, que pode fazer com que se sinta cansado, deprimido, aumente a sua sensibilidade ao frio e outros sintomas,
- querer ou tentar magoar-se a si próprio, comportamento agressivo, agitação, fúria, alterações de humor, nervosismo ou inquietação, depressão, sentir-se ansioso, dificuldade em adormecer ou em manter-se a dormir, instabilidade emocional, pouca qualidade do sono, sentir-se sonolento, atenção alterada,
- alteração do paladar, diarreia, mal estar do estômago, dor na boca,
- desmaio, palpitações (batimentos do coração fortes), frequência cardíaca elevada, afrontamentos, perda de sangue pelo nariz,
- dor na boca, lábios secos e feridas no canto da boca, erupção cutânea, vermelhidão na pele, comichão, eczema (pele inflamada, vermelha, com comichão e seca com eventuais lesões com secreção), acne,
- dor nas costas, dor nos músculos e nos ossos, dor nos membros, secura, dor, erupção da pele, irritação ou comichão no local de injeção.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
- dor ou dificuldade em urinar, urinar com frequência, presença de proteína em excesso na urina, menstruação dolorosa,
- comichão na zona anal (ascárides ou lombrigas), inflamação na membrana que reveste o estômago e intestinos, gengivas inflamadas, fígado aumentado,

Medicamento já não autorizado

- comportamento anormal, distúrbios emocionais, medo, pesadelos, tremores, sensibilidade ao toque diminuída, sensação de dormência ou formigueiro, dor com irradiação ao longo de um ou mais nervos, sonolência,
- hemorragia da membrana mucosa que limita a superfície interna das pálpebras, comichão nos olhos, dor nos olhos, visão turva, intolerância à luz,
- tensão arterial baixa, palidez, desconforto nasal, corrimento nasal, respiração ruidosa, dificuldade em respirar, dor ou mal-estar no peito,
- vermelhidão, inchaço, dor na pele, herpes zóster, pele sensível à luz do sol, erupção cutânea com lesões punctiformes elevadas, descoloração da pele, descamação da pele, encurtamento do tecido do músculo, músculos torcidos, dor na face, nódoas negras.

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

Nota para doentes adultos aos quais foi prescrito o tratamento de associação deste medicamento, boceprevir e ribavirina: Por favor, consultar a secção "Efeitos secundários possíveis" destes Folhetos Informativos.

5. Como conservar ViraferonPeg

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após VAL.

Conservar no frigorífico (2ºC - 8ºC).

Utilize a solução reconstituída (solução que preparou adicionando água para preparações injetáveis ao ViraferonPeg pó) de imediato ou no período de 24 horas quando conservada no frigorífico (2°C - 8°C).

Não utilize este medicamento se verificar qualquer alteração da cor do pó, que deve ser branco.
A solução reconstituída deve apresentar-se límpida e incolor. Não utilize se estiver descolorada ou se estiverem presentes pedaços de partículas. Os frascos para injetável de ViraferonPeg são para utilização única. Deve rejeitar toda a solução não utilizada.

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 ViraferonPeg

A substância ativa é o peginterferão alfa-2b.

ViraferonPeg 50 microgramas pó e solvente para solução injetável
Cada frasco para injetáveis contém 50 microgramas de peginterferão alfa-2b sendo esta determinação efetuada com base na proteína.
Cada frasco para injetáveis fornece 50 microgramas/0,5 ml de solução, quando reconstituído como recomendado.

Medicamento já não autorizado

ViraferonPeg 80 microgramas pó e solvente para solução injetável
Cada frasco para injetáveis contém 80 microgramas de peginterferão alfa-2b sendo esta determinação efetuada com base na proteína.
Cada frasco para injetáveis fornece 80 microgramas/0,5 ml de solução, quando reconstituído como recomendado.

ViraferonPeg 100 microgramas pó e solvente para solução injetável
Cada frasco para injetáveis contém 100 microgramas de peginterferão alfa-2b sendo esta determinação efetuada com base na proteína.
Cada frasco para injetáveis fornece 100 microgramas/0,5 ml de solução, quando reconstituído como recomendado.

ViraferonPeg 120 microgramas pó e solvente para solução injetável
Cada frasco para injetáveis contém 120 microgramas de peginterferão alfa-2b sendo esta determinação efetuada com base na proteína.
Cada frasco para injetáveis fornece 120 microgramas/0,5 ml de solução, quando reconstituído como recomendado.

ViraferonPeg 150 microgramas pó e solvente para solução injetável
Cada frasco para injetáveis contém 150 microgramas de peginterferão alfa-2b sendo esta determinação efetuada com base na proteína.
Cada frasco para injetáveis fornece 150 microgramas/0,5 ml de solução, quando reconstituído como recomendado.

- Os outros componentes são:
  Pó: fosfato dissódico; anidro, fosfato monossódico di-hidratado; sacarose e polissorbato 80.
  Solvente: água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de ViraferonPeg e conteúdo da embalagem

Este medicamento é um pó e solvente (líquido) para solução injetável.
O pó branco está contido num frasco para injetáveis de vidro de 2 ml e o solvente límpido e incolor apresenta-se numa ampola de vidro de 2 ml.

ViraferonPeg existe à disposição em embalagens de diferentes tamanhos:
- 1 frasco para injetáveis de pó para solução injetável e 1 ampola de solvente para injetáveis;
- 1 frasco para injetáveis de pó para solução injetável, 1 ampola de solvente para injetáveis, 1 seringa para injetáveis, 2 agulhas para injeção e 1 toalhete de limpeza;
- 4 frascos para injetáveis de pó para solução injetável e 4 ampolas de solvente para injetáveis;
- 4 frascos para injetáveis de pó para solução injetável, 4 ampolas de solvente para injetáveis, 4 seringas para injetáveis, 8 agulhas para injeção e 4 toalhetes de limpeza;
- 6 frascos para injetáveis de pó para solução injetável e 6 ampolas de solvente para injetáveis;
- 12 frascos para injetáveis de pó para solução injetável, 12 ampolas de solvente para injetáveis, 12 seringas para injetáveis, 24 agulhas para injeção e 12 toalhetes de limpeza.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

Fabricante
SP Labo N.V.
Industriepark, 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Bélgica

Medicamento já não autorizado

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tel: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Medicamento já não autorizado

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0)1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA

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

Medicamento já não autorizado

Como autoinjetar ViraferonPeg?

O seu prestador de cuidados de saúde explicar-lhe-á como deve autoinjetar este medicamento. Não tente injetar-se a si próprio sem estar seguro de ter compreendido o procedimento e as condições necessárias à autoinjeção. As instruções a seguir indicadas explicam como injetar a si próprio este medicamento. Leia as instruções atentamente e siga-as passo a passo.

Preparação

Antes de começar, reúna todo o material necessário:

- um frasco para injetáveis de ViraferonPeg pó para solução injetável;
- uma ampola de solvente água para preparações injetáveis para preparar o ViraferonPeg;
- uma seringa de 1 ml;
- uma agulha comprida (por exemplo de 0,8 x 40 mm [21 *gauge* 1,5 polegada]) utilizada para adicionar água para preparações injetáveis ao frasco para injetáveis que contém ViraferonPeg em pó;
- uma agulha curta (por exemplo de 0,3 x 13 mm[30 *gauge* 0,5 polegada]) para injeção subcutânea;
- um toalhete de limpeza.

Lave cuidadosamente as suas mãos.

Reconstituição de ViraferonPeg pó para solução injetável

Antes da reconstituição, este medicamento pode ter a aparência de um sólido branco em forma de um comprimido inteiro ou partido, ou de um pó branco.

Quando a quantidade total de solvente é combinada com a quantidade total de ViraferonPeg em pó, atinge-se a concentração da solução correta para medir a sua dose (ou seja, a quantidade referida no rótulo está contida em 0,5 ml).

Durante a preparação deste medicamento para injeção e quando a dose é medida e injetada verifica-se a perda de um pequeno volume. Consequentemente, cada frasco para injetáveis contém uma quantidade excessiva de solvente e de ViraferonPeg em pó para assegurar a administração da dose declarada em 0,5 ml de ViraferonPeg solução injetável

- Retire a proteção do frasco para injetáveis de ViraferonPeg.
- Limpe a tampa de borracha do frasco para injetáveis com um toalhete de limpeza. Pode guardar o toalhete para limpar a zona da pele onde irá injetar a dose.
- Remova a seringa do invólucro, **não toque na extremidade da seringa**.
- Pegue na agulha comprida e coloque-a firmemente na extremidade da seringa.
- Retire a aba protetora da agulha sem tocar na agulha e mantenha a seringa com a agulha na sua mão.
- Bata suavemente na ponta da ampola de solvente para assegurar que todo o líquido se encontra no fundo da ampola.
- Quebre a ponta da ampola de solvente.
- Insira a agulha na ampola de solvente e retire a quantidade total de solvente.
- Depois insira a agulha na tampa de borracha do frasco para injetáveis de ViraferonPeg e coloque cuidadosamente a extremidade da agulha contra a parede de vidro do frasco para injetáveis sem tocar com as mãos na tampa do frasco para injetáveis, previamente limpa.
- Injete o solvente **LENTAMENTE**, dirigindo o jacto do líquido para a parede de vidro do frasco para injetáveis. Não é aconselhável dirigir o jacto diretamente para o sólido ou pó branco ou injetar o líquido rapidamente, uma vez que se forma uma maior quantidade de bolhas de ar. A solução pode apresentar turvação ou bolhas de ar durante alguns minutos. Este facto é natural e não causa preocupação.
- Dissolva todo o conteúdo rodando cuidadosamente o frasco para injetáveis de ViraferonPeg deixando a agulha e a seringa a ela unida no frasco para injetáveis.
- **Não agite**, mas inverta cuidadosamente a posição do frasco para injetáveis até à dissolução de qualquer pó na parte de cima do frasco para injetáveis.
- O conteúdo deve estar agora completamente dissolvido.
- Coloque o frasco para injetáveis em posição vertical e aguarde até que quaisquer bolhas de ar presentes na solução subam até à superfície da solução. Logo que todas as bolhas atinjam a

Medicamento já não autorizado

superfície da solução, a solução deve apresentar-se límpida, com um pequeno anel de bolhinhas a rodear a superfície. Utilize esta solução imediatamente. Se a solução não puder ser utilizada imediatamente, pode ser refrigerada por um período até 24 horas.

Medição da dose de ViraferonPeg a partir do pó reconstituído para injeção
Segure no frasco para injetáveis e na seringa com uma mão, invertendo a posição. Verifique se a extremidade da agulha penetra na solução reconstituída de ViraferonPeg. A sua outra mão fica livre para movimentar o êmbolo. Puxe lentamente o êmbolo de modo a extrair para a seringa um pouco mais do que a dose que lhe foi prescrita pelo seu médico.
Segure a seringa, com a agulha no frasco para injetáveis, apontando para cima. Retire a seringa da agulha longa deixando a agulha no frasco para injetáveis e sem tocar na extremidade da seringa. Pegue na agulha curta e coloque-a firmemente na extremidade da seringa. Retire a aba protetora da agulha que está inserida na seringa e verifique se existem bolhas de ar na seringa. Se observar a presença de quaisquer bolhas, puxe ligeiramente o êmbolo; bata suavemente na seringa, apontando a agulha para cima até que as bolhas desapareçam. Puxe o êmbolo lentamente até à dose correta. Torne a colocar a aba protetora da agulha e coloque a seringa com a agulha numa superfície plana.

Certifique-se de que a solução se encontra à temperatura ambiente, no máximo de 25°C. Se a solução está fria, aqueça a seringa entre as palmas das mãos. Inspecione visualmente a solução reconstituída antes da administração: não a utilize se observar alterações da cor ou a presença de partículas estranhas. Neste momento, está pronto a injetar a dose.

Injeção da solução
Escolha o local da injeção. Os melhores locais para a injeção são os tecidos que possuem uma camada de gordura entre a pele e o músculo. Estes são a coxa, face exterior do braço (poderá necessitar do auxílio de outra pessoa para utilizar este local), e abdómen (exceto umbigo ou cintura). Se for excecionalmente magro, utilize apenas a coxa ou a face exterior do braço para dar a injeção.
Não injete sempre no mesmo local.

Limpe e desinfete a pele onde pretende dar a injeção. Aguarde que a área escolhida fique seca. Retire a aba protetora da agulha. Com uma mão, aperte uma prega de pele solta. Com a outra mão, segure a seringa como se fosse um lápis. Insira a agulha na prega da pele num ângulo de aproximadamente 45º. Depois de ter inserido a agulha, retire a mão utilizada para apertar a prega de pele e utilize-a para segurar o corpo da seringa. Puxe muito ligeiramente o êmbolo com uma mão. Se aparecer sangue dentro da seringa, a agulha entrou num vaso sanguíneo. Não injete neste local; retire a agulha e repita o procedimento. Injete a solução empurrando o êmbolo suavemente até ao fundo.
Retire a agulha da pele, mantendo-a direita. Comprima o local da injeção com um pequeno penso adesivo ou gaze esterilizada, se necessário, durante alguns segundos. Não massaje o local da injeção. Caso observe sangue, cubra com um penso adesivo.
O frasco para injetáveis, ampola e todo o material utilizado na injeção destinados a ser utilizados uma única vez, devem ser rejeitados. Elimine a seringa e as agulhas, com segurança, num recipiente fechado.

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

ViraferonPeg 50 microgramas pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
ViraferonPeg 80 microgramas pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
ViraferonPeg 100 microgramas pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
ViraferonPeg 120 microgramas pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
ViraferonPeg 150 microgramas pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
peginterferão alfa-2b

Leia com atenção todo este folheto antes de 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 ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado 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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é ViraferonPeg e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar ViraferonPeg
3. Como utilizar ViraferonPeg
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar ViraferonPeg
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ViraferonPeg e para que é utilizado

A substância ativa deste medicamento é uma proteína denominada peginterferão alfa-2b, que pertence a uma classe de medicamentos designada interferões. Os interferões são produzidos pelo sistema imunitário do organismo para ajudar a combater infeções e doenças graves. Este medicamento é injetado no seu organismo para atuar com o sistema imunitário. Este medicamento é utilizado no tratamento da hepatite C crónica, uma infeção vírica do fígado.

Adultos
A associação deste medicamento, ribavirina e boceprevir é recomendada para tratamento de alguns tipos de infeção crónica pelo vírus de hepatite C (também chamada de infeção por VHC) em adultos com 18 anos de idade ou mais. Pode ser usado em adultos que não foram tratados anteriormente para a infeção com VHC ou que tenham sido tratados anteriormente com medicamentos designados por interferões e interferões peguilados.

A associação deste medicamento com a ribavirina é recomendada para adultos com 18 anos de idade ou mais, que não tenham sido anteriormente tratados com estes medicamentos. Inclui adultos infetados com VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana) clinicamente estável. A associação pode também ser usada para tratar adultos com falência ao tratamento anterior com um interferão alfa ou peginterferão alfa em associação com ribavirina ou monoterapia com interferão alfa.

Se tem alguma doença que torne perigosa a utilização de ribavirina ou se já teve complicações ao tomar ribavirina, o seu médico irá provavelmente prescrever este medicamento isoladamente.

Se tiver mais questões relativas à utilização deste medicamento, consulte o seu médico ou farmacêutico.

Medicamento já não autorizado

Crianças e adolescentes
Este medicamento é usado em associação com a ribavirina em crianças e adolescentes com idade igual ou superior a 3 anos que não foram tratados anteriormente para a hepatite C crónica.

2. O que precisa de saber antes de utilizar ViraferonPeg

Não utilize ViraferonPeg
Deve **informar o seu médico** antes de iniciar o tratamento se você ou a criança por quem está responsável:
- tem **alergia** ao peginterferão alfa-2b ou a qualquer outro componente deste medicamento (listado na secção 6).
- tem **alergia** a qualquer interferão.
- teve **problemas cardíacos** graves.
- sofre de **doença cardíaca** que não tenha sido devidamente controlada nos últimos 6 meses.
- sofre de qualquer doença grave que o deixa muito debilitado.
- tem uma hepatite autoimune ou qualquer outro problema relacionado com o **sistema imunitário**.
- está a utilizar medicamentos que suprimem (enfraquecem) o sistema imunitário.
- tem uma **doença do fígado** avançada, não controlada (para além da hepatite C).
- tem uma **doença da tiroide** que não se encontre devidamente controlada com medicamentos.
- tem **epilepsia**, uma doença que provoca convulsões (ataques ou crises).
- está a ser tratado com **telbivudina** (ver secção "Outros medicamentos e ViraferonPeg").

Não pode utilizar ViraferonPeg se alguma das condições acima mencionadas se aplicar a si, ou à criança por quem está responsável.

Adicionalmente, crianças e adolescentes **não devem usar** este medicamento se tiveram alguma **perturbação nervosa ou mental grave**, como **depressão grave** ou **pensamentos suicidas**.

Lembrar: Por favor leia também a secção "Não tome" do Folheto Informativo relativo à **ribavirina** e ao **boceprevir** antes de iniciar o tratamento combinado com este medicamento.

Advertências e precauções
Procure ajuda médica imediatamente em caso de reação alérgica grave (tal como dificuldade em respirar, ruídos respiratórios ou urticária).

Fale com o seu médico antes de tomar este medicamento se você ou, a criança por quem está responsável:
- teve uma **perturbação nervosa ou mental grave** ou se tem **antecedentes de abuso de substâncias** (p. ex. álcool ou drogas)**.**
  O uso deste medicamento em crianças e adolescentes com existência de, ou antecedentes de perturbações psiquiátricas graves não é permitido (ver acima a secção "Não utilize ViraferonPeg").
- estiver a ser tratado para uma **doença mental** ou no passado fez tratamento para qualquer outra perturbação nervosa ou mental incluindo **depressão** (tais como sentimentos de tristeza, desânimo) ou **comportamento suicida ou homicida** (ver secção 4 "Efeitos secundários possíveis").
- alguma vez teve um **ataque cardíaco** ou um **problema cardíaco**.
- sofre de **doença renal**, o seu médico pode prescrever-lhe uma dose mais baixa do que a habitual e vigiar os seus valores sanguíneos renais regularmente durante o tratamento. Se este medicamento está a ser utilizado em associação com ribavirina, o seu médico deverá vigiá-lo a si ou à criança por quem está responsável, mais cuidadosamente a fim de detetar uma diminuição no número de glóbulos vermelhos do sangue.
- tem **cirrose** ou outros **problemas no fígado** (para além de hepatite C).
- desenvolver sintomas associados a uma **constipação** ou outra infeção respiratória, tais como **febre, tosse** ou qualquer **dificuldade respiratória**.

Medicamento já não autorizado

- é **diabético** ou tem **tensão arterial elevada**, o seu médico poderá pedir-lhe a si, ou à criança por quem é responsável, para se submeter a um exame aos olhos.
- teve alguma **doença grave que afetou a respiração** ou o **sangue**.
- tem problemas na pele, **psoríase** ou **sarcoidose**, os quais podem agravar-se durante o tratamento com este medicamento.
- planeia ficar **grávida**, discuta esse facto com o seu médico antes de começar a utilizar este medicamento.
- recebeu um **transplante de órgão**, quer tenha sido de rim ou fígado, o tratamento com interferão pode aumentar o risco de rejeição. Discuta esse facto com o seu médico.
- Se está também a ser tratado para o **VIH** (ver secção "Outros medicamentos e ViraferonPeg").
- se tem atualmente ou teve uma infecção com o vírus da hepatite B, pois o seu médico pode querer vigiá-lo de forma mais frequente.
  Lembrar: Por favor leia a secção "Advertências e precauções" do Folheto Informativo relativo **ribavirina** antes de iniciar o tratamento combinado com este medicamento.

Problemas nos dentes e boca têm sido notificados em doentes que recebem este medicamento em associação com ribavirina. Pode desenvolver **doença das gengivas**, que podem levar à perda de dentes. Pode desenvolver **boca seca** ou **vómitos**, que podem ambos danificar os seus dentes. É importante lavar cuidadosamente os dentes, duas vezes por dia, lavar a boca se vomitar, e ser submetido a exames dentários regulares.

Durante o tratamento, alguns doentes podem sofrer **problemas nos olhos** ou em casos raros perda da visão. O seu médico deve efetuar um exame aos olhos antes de iniciar o tratamento. Caso ocorra qualquer alteração na visão, deve informar o seu médico e efetuar de imediato um exame completo aos olhos. Se sofre de uma doença que possa levar a problemas futuros nos olhos (por ex. diabetes ou tensão arterial elevada), deve realizar exames regulares aos olhos durante o tratamento. Se os seus problemas oculares se tornarem mais graves, ou se desenvolver outros problemas oculares, o tratamento será suspenso.

Enquanto estiver a receber tratamento com ViraferonPeg, o seu médico pode aconselhar que beba mais líquidos para ajudar a prevenir uma baixa na tensão arterial.

O seu médico irá fazer análises ao seu sangue antes de iniciar o tratamento ou durante o tratamento para assegurar que a terapêutica que está a receber é segura e eficaz.

Crianças e adolescentes
Este medicamento não é recomendado em doentes com menos de 3 anos de idade.

Outros medicamentos e ViraferonPeg
Informe o seu médico ou farmacêutico se você ou a criança por quem é responsável:
- estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos ou vitaminas/suplementos nutricionais, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.
- estiver infetado com o **Vírus da Imunodeficiência Humana** (VIH-positivo) e com o **Vírus da Hepatite C** (VHC) e está a ser tratado com um medicamento anti-VIH – [nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (**NRTI**), e/ou terapêutica antirretrovírica de alta atividade (**HAART**)]. O seu médico irá monitorizá-lo para os sinais e sintomas destas situações.
  - Utilizar este medicamento em associação com ribavirina e um medicamento anti-VIH pode aumentar o risco de acidose láctica, insuficiência hepática (fígado), e alterações no sangue: redução do número de glóbulos vermelhos do sangue, glóbulos brancos do sangue e células de coagulação do sangue denominadas plaquetas. Doentes com doença do fígado em estado avançado, a receber HAART, podem ter um maior risco de agravamento da função hepática (fígado), pelo que adicionar tratamento com este medicamento isoladamente ou em associação com ribavirina pode aumentar este risco.
  - Com **zidovudina** ou **estavudina**, a ribavirina poderá alterar o modo de ação destes medicamentos. Assim, fará regularmente análises ao seu sangue para confirmar se a infeção pelo VIH não está a piorar. Se estiver a piorar, o seu médico decidirá se o tratamento com ribavirina deverá sofrer alguma alteração. Adicionalmente, os doentes

Medicamento já não autorizado

tratados com este medicamento em associação com ribavirina e **zidovudina** poderão estar em maior risco de desenvolver anemia (número reduzido de glóbulos vermelhos). Por isso, a combinação de zidovudina e este medicamento em combinação com ribavirina não é recomendada.

Lembrar: Por favor leia a secção "Outros medicamentos" do Folheto Informativo relativo à **ribavirina** antes de iniciar o tratamento combinado com este medicamento.

– estiver a tomar **telbivudina**. Se tomar **telbivudina** com este medicamento ou qualquer outro medicamento com interferão injetável, o risco de desenvolver neuropatia periférica (dormência, sensação de formigueiro e/ou de ardor nos braços e/ou pernas) é mais elevado. Estes eventos podem também ser mais graves, pelo que não pode utilizar este medicamento ao mesmo tempo que a telbivudina.

Gravidez e amamentação
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez
Em estudos em animais prenhes, os interferões por vezes provocaram aborto. Desconhece-se o efeito deste medicamento sobre a gravidez humana. Raparigas ou mulheres com potencial para engravidar têm que utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento com este medicamento.

A ribavirina pode prejudicar gravemente uma criança antes do nascimento. Assim, você e o seu companheiro têm que tomar **precauções especiais** durante a sua atividade sexual caso exista qualquer possibilidade de ocorrer uma gravidez:
- se é uma **rapariga** ou **mulher** em idade fértil que tenha ribavirina:
terá que obter resultados negativos nos testes de gravidez efetuados antes do início do tratamento, mensalmente durante o tratamento e no período de 4 meses após terminar o tratamento. Terá que utilizar medidas contracetivas eficazes durante o tratamento com ribavirina e no período de 4 meses após terminar o tratamento. Deverá discutir este assunto com o seu médico assistente.
- se é um **homem** e está a tomar ribavirina:
não tenha relações sexuais com uma mulher grávida sem **utilizar um preservativo**. Se a sua parceira sexual não estiver grávida mas for de idade fértil, terá que efetuar um teste de gravidez mensalmente durante o tratamento e no período de 7 meses após terminar o tratamento. Você ou a sua parceira sexual terão que utilizar medidas contracetivas eficazes durante o tratamento com ribavirina e no período de 7 meses após terminar o tratamento. Deverá discutir este assunto com o seu médico assistente.

Amamentação
Desconhece-se se este medicamento está presente no leite humano. Assim**,** não deve **amamentar** uma criança caso esteja a utilizar este medicamento. Aconselhe-se com o seu médico.

Lembrar: Por favor leia a secção "Gravidez e amamentação" do Folheto Informativo da **ribavirina** antes de iniciar o tratamento combinado com este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Não conduza nem utilize máquinas se se sentir cansado, sonolento ou confuso durante o tratamento com este medicamento.

ViraferonPeg contém sacarose
Este medicamento contém sacarose. Se tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.
Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por 0,7 ml, ou seja, é essencialmente "sem sódio".

Medicamento já não autorizado

3. Como utilizar ViraferonPeg

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

Informação geral sobre tomar este medicamento

O seu médico determinou a dose exata que deverá tomar deste medicamento com base no seu peso, ou no peso da criança por quem é responsável. Se necessário, a dose poderá ser alterada durante o tratamento.

Este medicamento destina-se a ser administrado por via subcutânea. Isto significa que é injetado com uma agulha para injeção curta no tecido adiposo, logo por debaixo da pele. Se estiver a administrar este medicamento a si próprio, receberá instruções sobre como preparar e administrar a injeção. São **incluídas no final deste folheto, instruções pormenorizadas sobre a administração subcutânea (ver ANEXO AO FOLHETO INFORMATIVO "Como utilizar ViraferonPeg caneta pré-cheia")**.

Prepare a dose imediatamente antes de injetar e utilize de imediato. Observe cuidadosamente a solução preparada antes de utilizar. A solução deve ser límpida e sem cor. Não utilize a solução se estiver descolorada (alteração da cor original) ou se existirem pedaços de partículas na solução. Rejeite a caneta pré-cheia de ViraferonPeg (CLEARCLICK) com qualquer solução que reste na caneta após autoinjetar a solução. Para instruções sobre eliminação ver secção 5 "Como conservar ViraferonPeg".

Injete este medicamento uma vez por semana, sempre no mesmo dia. O facto de injetar o medicamento sempre à mesma hora, no mesmo dia da semana, contribuirá para evitar que se esqueça da injeção.

Utilize este medicamento sempre de acordo com as indicações do médico. Não exceda a dose recomendada, e tome-a durante o período de tempo recomendado.

Se o seu médico lhe prescrever este medicamento em associação com ribavirina, ou em associação com ribavirina e boceprevir, por favor consulte os Folhetos Informativos da ribavirina e do boceprevir antes de iniciar o tratamento combinado.

Utilização em adultos - ViraferonPeg em tratamento combinado
Este medicamento, quando utilizado em conjunto com as cápsulas de ribavirina, é geralmente administrado numa dose de 1,0 microgramas por quilograma de peso corporal, uma vez por semana. Se sofre de doença nos rins, a sua dose pode ter que ser mais baixa, dependendo da sua função renal.

Utilização em adultos - ViraferonPeg isoladamente
Este medicamento, quando administrado isoladamente, é, em geral, utilizado numa dose de 0,5 ou 1,0 microgramas por quilograma de peso corporal uma vez por semana, durante 6 meses a 1 ano. Se sofre de doença renal, a sua dose pode ser mais baixa, dependendo da sua função renal. O seu médico irá determinar a dose correta para si.

Utilização em crianças com idade igual ou superior a 3 anos e adolescentes
O ViraferonPeg ser-lhe-á administrado em associação com ribavirina. A dose de ViraferonPeg é determinada com base num cálculo que contabiliza tanto a altura como o peso. O seu médico irá determinar a dose correta para si, ou para a criança por quem é responsável. O tratamento pode durar até 1 ano, de acordo com a decisão do médico para si ou para a criança por quem é responsável.

Todos os doentes
Se estiver a administrar este medicamento a si próprio, certifique-se de que a embalagem do medicamento que recebeu contém a dose que foi efetivamente prescrita.

Se utilizar mais ViraferonPeg do que deveria
Informe o seu médico assistente ou profissional de cuidados de saúde, ou o médico assistente ou profissional de cuidados de saúde da criança por quem é responsável, logo que possível.

Medicamento já não autorizado

Caso se tenha esquecido de tomar ViraferonPeg
Tome/administre a dose deste medicamento logo que se lembrar, mas apenas se for 1 a 2 dias após a dose que se esqueceu de tomar. Se for muito próximo da injeção seguinte, não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar, mas prossiga o tratamento de acordo com as instruções.
Se tiver dúvidas contacte o seu médico assistente ou farmacêutico, ou o médico assistente ou farmacêutico da criança por quem é responsável.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Apesar de nem todos estes efeitos secundários ocorrerem, poderá necessitar de cuidados médicos caso se verifiquem. Quando este medicamento é utilizado isoladamente, alguns destes efeitos têm menor probabilidade de ocorrer, e alguns não ocorrerem de todo.

Sistema Nervoso Central e Psiquiatria:
Algumas pessoas ficam deprimidas quando recebem um tratamento com este medicamento isoladamente ou em associação com ribavirina e nalguns casos as pessoas têm tido pensamentos sobre ameaçar a vida de outras pessoas, pensamentos suicidas ou comportamento agressivo (por vezes dirigido contra outras pessoas). Alguns doentes cometeram suicídio. Procure cuidados de urgência se nota que está a sentir-se deprimido ou tem pensamentos suicidas ou alterações no seu comportamento. Peça a um membro da família ou amigo chegado para o ajudar a ficar alerta em relação a sinais de depressão ou alterações no seu comportamento.

Crianças e adolescentes são particularmente propensas ao desenvolvimento de depressão quando tratadas com este medicamento e ribavirina. Contacte imediatamente o seu médico ou procure tratamento de emergência se demonstram quaisquer sintomas de comportamento anormal, sentem-se deprimidas, ou sentem que desejam ferir-se a elas próprias ou aos outros.

Crescimento e desenvolvimento (crianças e adolescentes):
Durante o ano de tratamento com este medicamento combinado com ribavirina, algumas crianças e adolescentes não cresceram ou ganharam peso como seria esperado. Algumas crianças não atingiram a altura esperada no período de 1 a 5 anos após completarem o tratamento.

Consulte imediatamente o seu médico caso ocorra qualquer um dos seguintes efeitos secundários graves durante o tratamento:

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):
– problemas respiratórios (incluindo dificuldade em respirar),
– sensação de depressão,
– alterações do sono, do raciocínio ou da capacidade de concentração, tonturas,
– dor intensa ou cólicas no estômago,
– febre ou calafrios algumas semanas após o início do tratamento,
– músculos dolorosos ou inflamados (por vezes com gravidade).

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
- dor no peito, alterações dos seus batimentos cardíacos,
- confusão,
- dificuldade em permanecer alerta, dormência ou sensação de formigueiro,
- dor na parte inferior ou lateral das suas costas, dificuldade ou incapacidade em urinar,
- problemas nos olhos, visão ou audição,
- vermelhidão grave ou dolorosa na pele ou nas membranas mucosas,

Medicamento já não autorizado

- hemorragia grave do nariz, gengivas ou outra parte do corpo.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
- vontade de se magoar a si próprio,
- alucinações.

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):
- convulsões ("ataque"),
- sangue ou coágulos nas fezes (ou fezes negras, como o alcatrão).

Efeitos secundários com frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada com base nos dados disponíveis):
- vontade de magoar os outros.

Outros efeitos secundários que foram notificados **em adultos** incluem:

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):
- sensação de depressão, irritabilidade, dificuldade em adormecer ou permanecer a dormir, sensação de ansiedade ou nervosismo, dificuldade de concentração, alterações de humor,
- dor de cabeça, tonturas, sensação de cansaço, calafrios, febre, sintomas de tipo gripal, infeções virais, fraqueza,
- dificuldade em respirar, faringite (garganta inflamada), tosse,
- dores de estômago, vómitos, náuseas, diarreia, perda de apetite, perda de peso, boca seca,
- queda de cabelo, comichão, pele seca, erupção cutânea, irritação ou vermelhidão (e raramente, feridas na pele) no local da injeção,
- diminuição do número de glóbulos vermelhos (que pode causar fadiga, falta de ar, tonturas), diminuição do número de certos glóbulos brancos (que o torna mais suscetível a diferentes infeções),
- dor nas articulações e nos músculos, dor no músculo e osso.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
- diminuição do número de células de coagulação do sangue chamadas plaquetas, que pode resultar na fácil formação de nódoas negras e hemorragias espontâneas, excesso de acido úrico (como na gota) no sangue, quantidade baixa de cálcio no sangue,
- diminuição da atividade da glândula da tiroide (o que poderá fazê-lo sentir-se cansado, deprimido, aumentar a sua sensibilidade ao frio e outros sintomas), aumento da atividade da glândula tiroide (o que poderá causar nervosismo, intolerância ao calor e sudação excessiva, perda de peso, palpitações, tremores), glândulas inchadas (nódulos linfáticos inchados), sede,
- comportamento alterado ou comportamento agressivo (às vezes direcionado para outras pessoas), agitação, nervosismo, sonolência, dificuldades em dormir, sonhos anormais, falta de interesse por atividades, falta de interesse no sexo, problemas de ereção, apetite aumentado, confusão, tremor das mãos, má coordenação, vertigens (sensação de andar-à-roda), dormência, dor ou sensação de formigueiro, redução ou aumento da sensibilidade ao tato, tensão muscular, dor nos membros, artrite, enxaqueca, sudação aumentada,
- dor ou infeção nos olhos, visão enevoada, olhos secos ou chorosos, alterações/perda de audição, zumbidos nos ouvidos,
- sinusite, infeções respiratórias, obstrução ou corrimento nasal, dificuldade em falar, perda de sangue pelo nariz, bolhas associadas a febre (*herpes simplex*), infeções fúngicas ou bacterianas, infeção/dor nos ouvidos,
- indigestão (desconforto no estômago), azia, vermelhidão ou feridas na boca, sensação de queimadura na língua, vermelhidão ou hemorragia nas gengivas, obstipação, gases intestinais (flatulência), inchaço, hemorroidas, feridas na língua, alterações no paladar, problemas dentários, perda excessiva de água do corpo, fígado aumentado,
- psoríase, sensibilidade ao sol, erupção cutânea com lesões localizadas formando elevações, vermelhidão da pele ou alterações da pele, cara inchada, mãos ou pés inchados, eczema (pele

Medicamento já não autorizado

inflamada, vermelha, com comichão e secura com possíveis lesões com secreção), acne, urticária, alteração da textura do cabelo, alterações nas unhas, dor no local de injeção,
- período menstrual doloroso, irregular ou ausente, períodos menstruais anormalmente abundantes e prolongados, problema afetando os ovários ou vagina, dor na mama, problemas sexuais, irritação da próstata, aumento da necessidade de urinar,
- dor no peito, dor do lado direito em volta das costelas, sensação de mal-estar, tensão arterial baixa ou elevada, sentir-se a desmaiar, afrontamentos, palpitações (batimentos do coração fortes), frequência dos batimentos do coração elevada.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
- suicídio, tentativa de suicídio, pensamentos sobre ameaçar a própria vida, ataques de pânico, delírios, alucinações,
- reação de hipersensibilidade ao medicamento, ataque cardíaco, inflamação do pâncreas, dor nos ossos e diabetes mellitus
- manchas algodonosas (depósitos brancos na retina)

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):
- cetoacidose diabética (emergências médicas devido à acumulação de corpos cetónicos no sangue como resultado da diabetes não controlada),
- crises convulsivas (convulsões) e distúrbios bipolares (alterações do humor caracterizadas por episódios alternados de tristeza e excitação),
- problemas oculares incluindo alterações na visão, lesões na retina, obstrução da artéria da retina, inflamação do nervo ótico, inchaço do olho,
- insuficiência cardíaca congestiva, ritmo do coração alterado, pericardite (inflamação da camada que reveste o coração), inflamação e degeneração do tecido muscular e dos nervos periféricos, problemas nos rins,
- sarcoidose (uma doença caracterizada por febre persistente, perda de peso, dor e inchaço nas articulações, lesões na pele e inchaço das glândulas)

Efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):
- anemia aplástica, acidentes vasculares cerebrais (acontecimentos cerebrovasculares), necrólise epidérmica tóxica/Síndrome de *Stevens Johnson*/ eritema polimorfo (um espetro de erupções cutâneas com vários graus de gravidade incluindo morte pode ser associado com bolhas na boca, nariz, olhos e outras membranas mucosas e escorrimento da área da pele afetada).
- Ocorreu muito raramente perda de consciência com o uso de interferões alfa, principalmente em doentes idosos tratados com doses elevadas.

Efeitos secundários com frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):
- aplasia pura da série vermelha (uma situação em que o organismo parou ou reduziu a produção de células sanguíneas vermelhas). Esta situação causa anemia grave, cujos sintomas poderão incluir cansaço invulgar e falta de energia.
- paralisia facial (fraqueza ou adormecimento num dos lados da face), reações alérgicas graves tais como angioedema (uma doença alérgica da pele caracterizada por pápulas localizadas que envolvem a pele e as suas camadas subcutâneas, as membranas mucosas e por vezes os órgãos internos), mania (entusiasmo excessivo ou injustificável), derrame pericárdico (acumulação de líquido no espaço entre o pericárdio (camada que reveste o coração) e o próprio coração), síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (uma doença inflamatória autoimune que afeta os olhos, pele e as membranas dos ouvidos, cérebro e medula espinal), alteração na cor da língua.
- pensamentos sobre ameaçar a vida de outras pessoas.
- fibrose pulmonar (cicatrização dos pulmões).
- 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 secundário

Medicamento já não autorizado

pode desenvolver-se em diferentes pontos temporais durante o tratamento, habitualmente vários meses após o início do tratamento com ViraferonPeg.
- reativação da hepatite B em doentes coinfetados com VHC/VHB (reocorrência da hepatite B).

Se é um **doente adulto coinfetado com VHC/VIH e está a receber HAART**, a associação deste medicamento e ribavirina pode aumentar o seu risco de acidose láctica, falência do fígado e desenvolvimento de alterações no sangue (diminuição do número de glóbulos vermelhos do sangue, que transportam o oxigénio, de certos glóbulos brancos que combatem as infeções e de células de coagulação do sangue denominadas plaquetas).

Têm ocorrido os seguintes efeitos secundários adicionais (não referidos acima) com a associação deste medicamento e cápsulas de ribavirina (adultos) em doentes coinfetados com VHC/VIH que recebem HAART:
- candidíase oral (sapinhos),
- deficiente metabolismo da gordura,
- diminuição dos linfócitos CD4,
- apetite diminuído,
- dor nas costas,
- hepatite,
- dor nos membros,
- e outras várias alterações laboratoriais dos valores do sangue.

Efeitos secundários em crianças e adolescentes
Os seguintes efeitos secundários ocorreram em **crianças e adolescentes**:

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):
- perda de apetite, tonturas, dor de cabeça, vómitos, náuseas, dores de estômago,
- perda de cabelo, pele seca, dores nas articulações e nos músculos, vermelhidão no local de injeção,
- sentir-se irritado, sensação de cansaço, sensação de mal-estar, dor, arrepios, febre, sintomas gripais, fraqueza, diminuição da taxa de crescimento (altura ou peso para a idade),
- diminuição das células vermelhas do sangue que pode causar fadiga, falta de ar, tonturas.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
- infeções fúngicas, constipação vulgar, herpes labial, faringite (dor de garganta), sinusite, infeção do ouvido, tosse, dor de garganta, sentir frio, dor nos olhos,
- diminuição do número de células de coagulação do sangue chamadas plaquetas, que pode resultar no fácil aparecimento de nódoas negras e hemorragias espontâneas, glândulas inchadas (nódulos linfáticos inchados), alteração dos exames sanguíneos à tiroide, decréscimo da atividade da glândula tiroide, que pode fazer com que se sinta cansado, deprimido, aumente a sua sensibilidade ao frio e outros sintomas,
- querer ou tentar magoar-se a si próprio, comportamento agressivo, agitação, fúria, alterações de humor, nervosismo ou inquietação, depressão, sentir-se ansioso, dificuldade em adormecer ou em manter-se a dormir, instabilidade emocional, pouca qualidade do sono, sentir-se sonolento, atenção alterada,
- alteração do paladar, diarreia, mal estar do estômago, dor na boca,
- desmaio, palpitações (batimentos do coração fortes), frequência cardíaca elevada, afrontamentos, perda de sangue pelo nariz,
- dor na boca, lábios secos e feridas no canto da boca, erupção cutânea, vermelhidão na pele, comichão, eczema (pele inflamada, vermelha, com comichão e seca com eventuais lesões com secreção), acne,
- dor nas costas, dor nos músculos e nos ossos, dor nos membros, secura, dor, erupção da pele, irritação ou comichão no local de injeção.

Medicamento já não autorizado

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
- dor ou dificuldade em urinar, urinar com frequência, presença de proteína em excesso na urina, menstruação dolorosa,
- comichão na zona anal (ascárides ou lombrigas), inflamação na membrana que reveste o estômago e intestinos, gengivas inflamadas, fígado aumentado,
- comportamento anormal, distúrbios emocionais, medo, pesadelos, tremores, sensibilidade ao toque diminuída, sensação de dormência ou formigueiro, dor com irradiação ao longo de um ou mais nervos, sonolência,
- hemorragia da membrana mucosa que limita a superfície interna das pálpebras, comichão nos olhos, dor nos olhos, visão turva, intolerância à luz,
- tensão arterial baixa, palidez, desconforto nasal, corrimento nasal, respiração ruidosa, dificuldade em respirar, dor ou mal-estar no peito,
- vermelhidão, inchaço, dor na pele, herpes zóster, pele sensível à luz do sol, erupção cutânea com lesões punctiformes elevadas, descoloração da pele, descamação da pele, encurtamento do tecido do músculo, músculos torcidos, dor na face, nódoas negras.

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

Nota para doentes adultos aos quais foi prescrito o tratamento de associação deste medicamento, boceprevir e ribavirina: Por favor, consultar a secção "Efeitos secundários possíveis" destes Folhetos Informativos.

5. Como conservar ViraferonPeg

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após VAL.

Conservar no frigorífico (2ºC - 8ºC). Não congelar.

Utilize a solução reconstituída (solução que preparou misturando o pó e o líquido na caneta pré-cheia) de imediato ou no período de 24 horas quando conservada no frigorífico (2°C - 8°C).

Não utilize este medicamento se verificar qualquer alteração da cor do pó, que deve ser branco.
A solução reconstituída deve apresentar-se límpida e incolor. Não utilize se estiver descolorada ou se estiverem presentes pedaços de partículas. Após administração da dose, deve rejeitar-se ViraferonPeg caneta pré-cheia (CLEARCLICK) e toda a solução não utilizada nela contida.

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 ViraferonPeg

- A substância ativa é o peginterferão alfa-2b.

ViraferonPeg 50 microgramas pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
Cada caneta pré-cheia contém 50 microgramas de peginterferão alfa-2b sendo esta determinação efetuada com base na proteína.

Medicamento já não autorizado

Cada caneta pré-cheia contém 50 microgramas/0,5 ml de solução, quando reconstituída como recomendado.

ViraferonPeg 80 microgramas pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
Cada caneta pré-cheia contém 80 microgramas de peginterferão alfa-2b sendo esta determinação efetuada com base na proteína.
Cada caneta pré-cheia contém 80 microgramas/0,5 ml de solução, quando reconstituída como recomendado.

ViraferonPeg 100 microgramas pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
Cada caneta pré-cheia contém 100 microgramas de peginterferão alfa-2b sendo esta determinação efetuada com base na proteína.
Cada caneta pré-cheia contém 100 microgramas/0,5 ml de solução, quando reconstituída como recomendado.

ViraferonPeg 120 microgramas pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
Cada caneta pré-cheia contém 120 microgramas de peginterferão alfa-2b sendo esta determinação efetuada com base na proteína.
Cada caneta pré-cheia contém 120 microgramas/0,5 ml de solução, quando reconstituída como recomendado.

ViraferonPeg 150 microgramas pó e solvente para solução injetável em caneta pré-cheia
Cada caneta pré-cheia contém 150 microgramas de peginterferão alfa-2b sendo esta determinação efetuada com base na proteína.
Cada caneta pré-cheia contém 150 microgramas/0,5 ml de solução, quando reconstituída como recomendado.

- Os outros componentes são:
  Pó: fosfato dissódico; anidro, fosfato monossódico di-hidratado; sacarose e polissorbato 80
  Solvente: água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de ViraferonPeg e conteúdo da embalagem

Este medicamento é um pó e solvente (líquido) para solução injetável numa caneta pré-cheia (CLEARCLICK).
O pó branco e o solvente límpidos e incolor estão ambos contidos num cartucho de vidro de duas câmaras incluído numa caneta pré-cheia para uma única administração.

ViraferonPeg existe à disposição em embalagens de diferentes tamanhos:
- 1 caneta pré-cheia contendo pó e solvente para solução injetável,
  1 agulha (“Push-On Needle”),
  2 toalhetes de limpeza;
- 4 canetas pré-cheias contendo pó e solvente para solução injetável,
  4 agulhas (“Push-On Needle”),
  8 toalhetes de limpeza;
- 12 canetas pré-cheias contendo pó e solvente para solução injetável,
  12 agulhas (“Push-On Needle”),
  24 toalhetes de limpeza.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

Medicamento já não autorizado

Fabricante
SP Labo N.V.
Industriepark, 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

Medicamento já não autorizado

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA

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

Medicamento já não autorizado

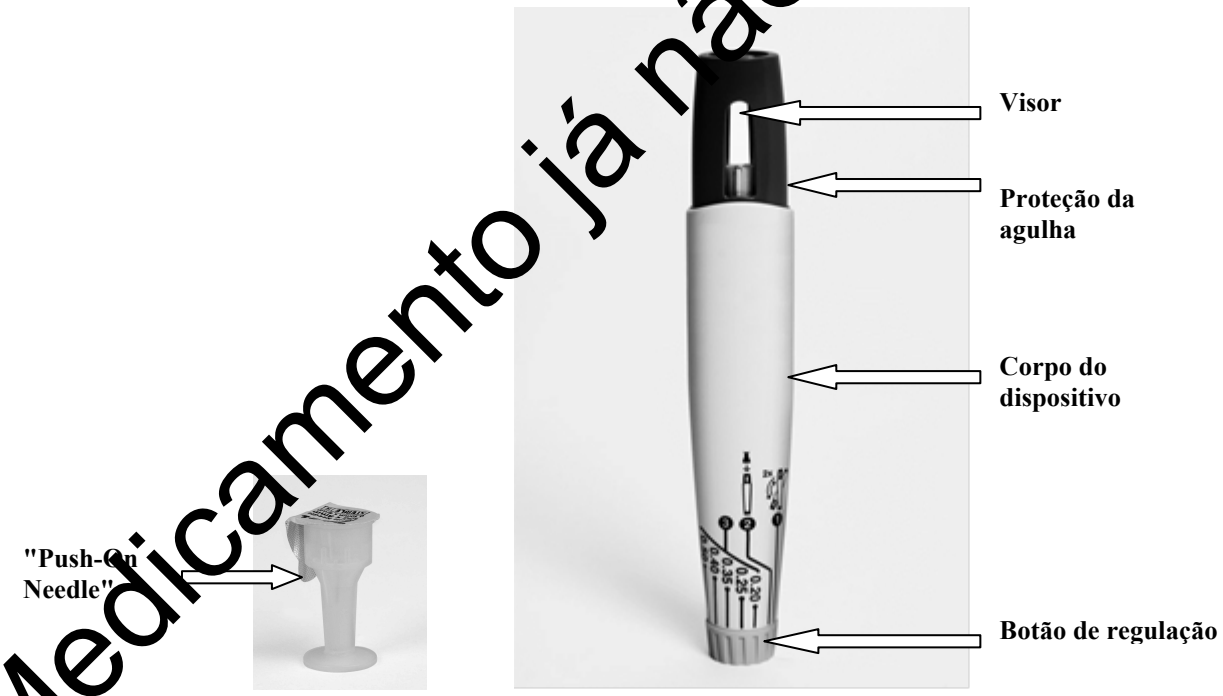
ANEXO AO FOLHETO INFORMATIVO

Como utilizar ViraferonPeg caneta pré-cheia
As instruções seguintes explicam como autoadministrar ViraferonPeg caneta pré-cheia. Leia as instruções cuidadosamente e siga-as passo a passo. O seu profissional de saúde irá ensinar-lhe como administrar as injeções. Não tente administrar uma injeção sem antes compreender como utilizar a caneta pré-cheia. Cada caneta pré-cheia é apenas para uso único.

Preparação
- Procure uma superfície limpa e plana, como por exemplo uma mesa, numa área bem iluminada..
- Retire a caneta pré-cheia do frigorífico. Verifique a data de validade impressa na embalagem exterior após VAL. para garantir que o prazo de validade não expirou. Não utilize se a data de validade já expirou.
- Retire a caneta pré-cheia da embalagem.
- Coloque a caneta pré-cheia numa superfície limpa e plana e aguarde até que esta atinja a temperatura ambiente (mas não superior a 25ºC). Tal pode levar 20 minutos.
- Lave bem as suas mãos com água tépida e sabão. Mantenha a superfície escolhida, as suas mãos e o local da injeção limpos para reduzir o risco de infeção.

Irá necessitar dos seguintes materiais incluídos na embalagem de ViraferonPeg:

- uma caneta pré-cheia (CLEARCLICK)
- uma agulha (“Push-On-Needle”)
- 2 toalhetes de álcool



Medicamento já não autorizado

1. Mistura
- Segure a caneta pré-cheia na vertical, com o botão de regulação em baixo.
- Rode o botão de regulação para o número 1 (ver Figura 1). Poderá ouvir um estalido.

Figura 1

- NÃO AGITE PARA MISTURAR. Rode suavemente a caneta pré-cheia de cima para baixo duas vezes para misturar (ver Figura 2).

Figura 2

- Observe o visor. A solução deverá estar límpida e incolor antes da utilização. Podem existir algumas bolhas, mas isso é normal. Não utilize se a solução apresentar coloração ou se tiver partículas.

2. Adição da agulha

- Rode o botão de regulação para o número 2 (ver Figura 3). Poderá ouvir um estalido.

Figura 3

- Limpe a parte de cima da caneta pré-cheia onde será colocada a agulha com um toalhete de álcool (ver Figura 4).

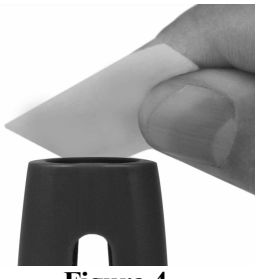


Figura 4

Medicamento já não autorizado

- Remova a proteção amarela da cápsula da agulha antes de colocar a agulha ("Push-On Needle") na caneta pré-cheia (ver Figura 5).

Figura 5

- Mantenha a caneta pré-cheia na posição vertical e empurre firmemente a agulha para baixo (ver Figura 6). Poderá ouvir um estalido suave quando estiver a empurrar a agulha.

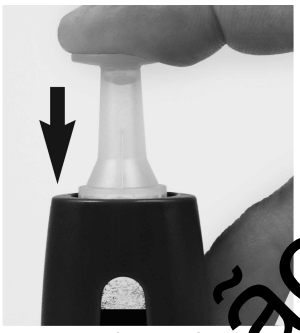


Figura 6

- Remova a cápsula da agulha. Poderá ver algum líquido gotejar para fora da agulha (ver Figura 7). Esta situação é normal.

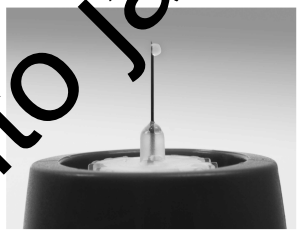


Figura 7

3. Seleção da dose

- Rode o botão de regulação até à **<u>dose que lhe foi prescrita</u>** (ver Figura 8). Poderá ouvir estalidos à medida que roda o botão de regulação.
  Nota: À medida que for rodando o botão de regulação, o protetor da agulha vai APARECER E ENCAIXAR-SE automaticamente (ver Figura 9). Poderá rodar para qualquer dose antes da injeção.

Medicamento já não autorizado

Figura 8

Figura 9

Está pronto a injetar

- Escolha um local de injeção na área do seu estômago (abdómen) ou coxa. Evite zonas perto do umbigo ou da cintura. Se for muito magro, deverá apenas utilizar a coxa para a injeção. Deverá utilizar um local diferente de cada vez que autoadministra uma injeção. Não injete ViraferonPeg em áreas onde a pele está irritada, vermelha, com hematomas, infetada ou com cicatrizes, estrias ou caroços.
- Limpe o local da injeção com um toalhete de álcool novo. Deixe que a pele seque ao ar.
- Aperte uma prega de pele solta na área que esteve a limpar para a injeção.
- Pressione a caneta pré-cheia contra a pele tal como indicado na Figura 10. A proteção irá deslizar automaticamente para trás para permitir que a agulha injete o medicamento.
- **Segure a caneta pré-cheia contra a pele durante 15 segundos.** Nota: a caneta pré-cheia vai emitir estalidos durante até 10 segundos – dependendo da sua dose. Mantenha 5 segundos adicionais para assegurar que recebe a dose completa. Nota: Assim que a caneta pré-cheia é removida da pele, a proteção da agulha volta ao seu local.

Figura 10: Injeção na coxa

Medicamento já não autorizado

Eliminação dos materiais de injeção
A caneta pré-cheia, a agulha e todos os materiais de injeção destinam-se a uma única utilização e têm de ser eliminados após a injeção. Elimine a caneta pré-cheia utilizada com segurança num contentor fechado. Peça um contentor apropriado ao seu profissional de saúde.

Medicamento já não autorizado