ANA CAROLINA COLMANETTI NOGUEIRA GARCIA

**Avaliação de custo e da efetividade
no tratamento da hepatite crônica C**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de: Gastroenterologia Clínica

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Suzane Kioko-Ono Nita

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Garcia, Ana Carolina Colmanetti Nogueira

Avaliação de custo e da efetividade no tratamento da hepatite crônica C / Ana Carolina Colmanetti Nogueira Garcia. -- São Paulo, 2010.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Gastroenterologia Clínica.

Orientadora: Suzane Kioko Ono-Nita.

Descritores: 1. Hepatite C crônica/terapia 2. Efetividade 3. Custo

USP/FM/DBD-317/10

Dedicatória

A meu querido marido e amigo, José Eduardo pela paciência, compreensão e por todos os momentos de alegria compartilhados juntos ao longo desses anos.

Agradecimentos

Agradecimentos

A Deus, por esta etapa cumprida.

A meus pais, Vaina e Luiz, pelo carinho, apoio e compreensão, sobretudo nos momentos mais difíceis.

À Prof^a Dr^a. Suzane Kioko Ono-Nita, orientadora, com todo seu conhecimento, que norteou os passos do trabalho, meu sincero agradecimento.

Ao Prof. Dr. Flair José Carrilho, obrigada pela oportunidade de realizar o mestrado em uma instituição como a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

À Dr^a. Sonia Lucena Cipriano, pelo carinho e sempre ter me acompanhado desde o Aprimoramento em Farmácia Hospitalar no Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, meu agradecimento.

Aos farmacêuticos do ICHC, em especial, Dr^a. Maria Cleusa Martins e Dr^a. Renata Ferreira, pelos conselhos e palavras de incentivo durante todo esse período.

Aos farmacêuticos e funcionários do InCor- Instituto do Coração, meus colegas de trabalho.

À banca examinadora pelo intercâmbio de ideias, sugestões e discussões construtivas que se delinearam durante a qualificação e defesa desta dissertação.

As minhas queridas amigas, Eliana, Sandra, Mariana e Tia Lia, pelo apoio, pelas queridas palavras de incentivo que sempre me acalmavam nos momentos mais difíceis e turbulentos desta jornada.

A Sr^a. Ivone Borelli, professora de português, por seu carinho durante as correções do trabalho.

A todos os pacientes que participaram desta pesquisa, minha gratidão.

E a todas as pessoas que não citei, mas, que estão presentes em minha vida e que contribuíram direta e indiretamente na realização deste estudo.

“O valor das coisas não está no tempo que elas duram, mas na intensidade com que acontecem. Por isso, existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis.”

(Fernando Pessoa)

*“Posso ter defeitos, viver ansioso
e ficar irritado algumas vezes, mas
não esqueço de que minha vida é a
maior empresa do mundo, e posso
evitar que ela vá à falência.*

*Ser feliz é reconhecer que vale
a pena viver apesar de todos os
desafios, incompreensões e períodos
de crise.*

*Ser feliz é deixar de ser vítima dos
problemas e se tornar um autor
da própria história. É atravessar
desertos fora de si, mas ser capaz de
encontrar um oásis no recôndito da
sua alma.*

*É agradecer a Deus a cada manhã
pelo milagre da vida.*

*Ser feliz é não ter medo dos próprios
sentimentos.*

É saber falar de si mesmo.

É ter coragem para ouvir um "não".

*É ter segurança para receber uma
crítica, mesmo que injusta.*

Pedras no caminho?

Guardo todas, um dia vou construir um castelo...”

(Fernando Pessoa)

Esta dissertação está de acordo com:

Referências: adaptadas do *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

SUMÁRIO

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Lista de Abreviaturas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	2
1.1 O vírus da hepatite C	2
1.1.1 Epidemiologia	2
1.1.2 Diversidade genética	3
1.1.3 História natural.....	4
1.1.4 Diagnóstico	5
1.2 Tratamento	8
1.2.1 Tratamento para hepatite crônica C	8
1.2.2 Tratamento relacionado com o tipo de genótipo.....	11
1.2.3 Reações adversas	13
1.3 Gastos com a hepatite C	15
2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	19
3 OBJETIVOS	21
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	23
4.1 Ética	23
4.2 Local do estudo	23
4.3 População do estudo.....	24
4.4 Detecção viral e resposta ao tratamento	29
4.5 Exames laboratoriais	30
4.6 Biópsia hepática	31
4.7 Fluxo de dispensação dos medicamentos.....	32
4.8 Custo do tratamento	34

4.9 Análise estatística	36
5 RESULTADOS	38
5.1 Caracterização dos pacientes	40
5.2 Resposta ao tratamento	48
5.3 Custo do tratamento	50
6 DISCUSSÃO.....	60
7 CONCLUSÕES.....	70
8 ANEXOS.....	73
8.1 Aprovação do Comitê de Ética em pesquisa.....	73
8.2 Bula do medicamento Alfapeginterferona 2a (Pegasys ®).....	74
8.3 Bula do medicamento Alfapeginterferona 2b (Pegintron®)	104
8.4 Bula do medicamento Alfainterferona 2a ® Blausiegel.....	128
9 REFERÊNCIAS	135

Listas

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Efeitos colaterais do interferon e ribavirina	14
Tabela 2 -	Critérios para a semiquantificação de alterações histológicas nas hepatites crônicas	31
Tabela 2 -	Critérios para a semiquantificação de alterações histológicas nas hepatites crônicas (continuação).....	32
Tabela 3 -	Modo de administração do alfapeginterferona 2b 80mcg (associado à ribavirina), de acordo com o peso do paciente	34
Tabela 4 -	Tabela de preço médio dos medicamentos utilizados no tratamento da hepatite crônica C, durante os anos de 2005 até 2010, no HCFMUSP	35
Tabela 5 -	Distribuição dos indivíduos de cada grupo de medicamento quanto ao gênero	41
Tabela 6 -	Distribuição dos indivíduos de cada grupo de medicamento quanto à idade em anos.....	41
Tabela 7 -	Frequência dos genótipos do vírus C entre os indivíduos de cada grupo de medicamento	43
Tabela 8 -	Frequência dos grupos de genótipos do vírus C entre os indivíduos de cada grupo de medicamento	44
Tabela 9 -	Distribuição dos indivíduos de cada grupo de medicamento quanto às semanas de tratamento da hepatite crônica C.....	45
Tabela 10 -	Distribuição dos indivíduos de cada grupo de medicamento quanto à resposta ao tratamento da hepatite crônica C	48

Tabela 11 - Relação entre resposta ao tratamento e idade em anos dos pacientes portadores de hepatite crônica C.....	49
Tabela 12 - Distribuição dos indivíduos de cada grupo de medicamento quanto ao uso de terapia de suporte durante o tratamento da hepatite crônica C.....	49
Tabela 13 - Distribuição do custo do tratamento da hepatite crônica C entre os indivíduos de cada grupo de medicamento no ano de 2005.....	52
Tabela 14 - Distribuição do custo do tratamento da hepatite crônica C entre os indivíduos de cada grupo de medicamento no ano de 2006.....	53
Tabela 15 - Distribuição do custo do tratamento da hepatite crônica C entre os indivíduos de cada grupo de medicamento no ano de 2007.....	54
Tabela 16 - Distribuição do custo do tratamento da hepatite crônica C entre os indivíduos de cada grupo de medicamento no ano de 2008.....	55
Tabela 17 - Distribuição do custo do tratamento da hepatite crônica C entre os indivíduos de cada grupo de medicamento no ano de 2009.....	56
Tabela 18 - Distribuição do custo do tratamento da hepatite crônica C entre os indivíduos de cada grupo de medicamento no ano de 2010.....	57
Tabela 19 - Relação entre custo por paciente e resposta virológica sustentada no tratamento da hepatite crônica C entre os indivíduos de cada grupo de medicamento no período de 2005 a 2010.....	58

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Frequência dos genótipos do vírus da Hepatite C por região.....	4
Figura 2 -	Organograma dos pacientes incluídos no estudo, período de julho de 2005 até outubro de 2007.	28
Figura 3 -	Distribuição geral dos indivíduos quanto ao gênero.	40
Figura 4 -	Distribuição dos pacientes do Departamento de Gastroenterologia, de acordo com o tipo de genótipo do VHC	42
Figura 5 -	Comparativo do uso de Terapia de Suporte entre os grupos de tratamento da hepatite crônica C	50

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	Alanina aminotransferase
CHC	Carcinoma hepatocelular
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HC	Hospital das Clínicas
HIV	<i>Human Immunodeficiency Vírus</i>
ICHC	Instituto Central do Hospital das Clínicas
INF	Interferon alfa 2a 3.000UI
KD	Kilo Dalton
mcg	Micrograma
mg	Miligrama
PCR	Reação de Cadeia de Polimerase
PEG 2a 180	Alfapeginterferona 2a 180mcg
PEG 2b 80	Alfapeginterferona 2b 80 mcg
PEG	Polietilenoglicol
UI	Unidade Internacional
VHB	Vírus Hepatite B
VHC	Vírus Hepatite C

Resumo

RESUMO

Garcia ACCN. *Avaliação do custo e da efetividade no tratamento da hepatite crônica C* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 142p.

Introdução: Aproximadamente, 170 milhões de pessoas estão cronicamente infectadas pelo vírus da hepatite C (VHC). A hepatite C é considerada a principal causa de doença hepática, podendo evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular. O tratamento objetiva deter a progressão da doença hepática pela inibição da replicação viral. **Objetivo:** Avaliar a efetividade e os custos no tratamento da hepatite C. **Casuística e Métodos:** Estudo retrospectivo de coorte com 161 pacientes acompanhados por meio das prescrições médicas no período de julho de 2005 até outubro de 2007, em uma instituição terciária de assistência, ensino e pesquisa, que utiliza como tratamento interferon alfa (INF), Alfapeginterferona 2a 180mcg (PEG 2a) e Alfapeginterferona 2b 80mcg (PEG 2b). Custo do tratamento calculado com base nos valores apenas dos medicamentos de 2005 até 2010. **Resultados:** A média de idade foi de 53 anos (23-81, $\pm$ 11,11); 51,6% dos pacientes eram do gênero feminino; 104 (64,6%) pacientes com genótipo 1, seguidos de 52 (32,3%) com genótipo 3. Cerca de 30 (18,6%) pacientes cirróticos. Foram encontrados cinco grupos de pacientes, de acordo com o tipo de interferon utilizado durante o tratamento; 55 (34,2%) pacientes com resposta virológica sustentada (RVS), 86 (53,4%) não respondedores (NR) e 20 (12,4%) pacientes outras respostas. O uso de terapia de suporte foi maior nos grupos tratados com Alfapeginterferona 24 pacientes (14,9%) quando comparados com interferon alfa, 3 pacientes (1,9%) ($p < 0,0001$). O custo do tratamento foi maior nos pacientes tratados com Alfapeginterferona 2a 180mcg ao se comparar com as outras alternativas encontradas no estudo. **Conclusões:** A RVS foi semelhante entre os grupos estudados, o interferon alfa apresentou menor uso de terapia de suporte, e o custo do tratamento do Alfapeginterferona 2b 80mcg foi menor do que o Alfapeginterferona 2a 180mcg.

Descritores: 1. Hepatite C crônica / terapia 2. Efetividade 3. Custo

Summary

SUMMARY

Garcia ACCN. *Evaluation of cost and effectiveness of treatment for chronic hepatitis C* [Dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2010. 142p.

Introduction: Approximately 170 million people are chronically infected with hepatitis C virus (HCV). Hepatitis C is considered the main cause of liver disease, sometimes progressing to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Treatment aims to halt the progression of liver disease by inhibiting viral replication. **Objective:** To evaluate the effectiveness and costs in treating hepatitis C. **Methods:** Retrospective cohort study with 161 patients followed through prescriptions from July 2005 until October 2007 in a tertiary care institution, teaching and research, using treatment as interferon alpha (INF), peginterferon alpha 2a 180mcg (PEG 2a) and peginterferon alpha 2b 80mcg (PEG 2b). Treatment cost calculated based on values from 2005 to 2010 only of the drugs. **Results:** The mean medium age was 53 years (23-81, + 11.11), 51.6% of patients were female, 104 (64.6%) patients with genotype 1, and 52 (32, 3%) with genotype 3. About 30 (18.6%) patients with cirrhosis. Five groups of patients were found, according to the type of interferon used for the treatment, 55 (34.2%) patients with sustained virological response (SVR), 86 (53.4%) non-responders (NR) and 20 (12.4%) patients other answers. The use of supportive therapy was higher in those treated with peginterferon alfa 24 patients (14.9%) compared with interferon alpha, 3 patients (1.9%) ($p < 0.0001$). The cost of treatment was higher in patients treated with peginterferon alpha 2a 180mcg when compared with other alternatives found in the study. **Conclusions:** SVR was similar between groups, the interferon alpha showed less use of supportive therapy and the treatment cost of peginterferon alpha 2b 80mcg was lower than the peginterferon alpha 2a 180mcg.

Descriptors: 1.Chronic Hepatitis C / therapy 2.Effectiveness 3.Cost

Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 O vírus da hepatite C

1.1.1 Epidemiologia

Aproximadamente, 170 milhões de pessoas estão cronicamente infectados pelo vírus da hepatite C (VHC)⁽¹⁾. No Brasil, segundo dados da Organização Mundial de Saúde, 2,5% a 4,9% da população encontram-se infectadas⁽²⁾.

A hepatite C é considerada a principal causa de doença hepática bem como de transplante hepático nos Estados Unidos da América (EUA), evoluindo para cirrose (20% a 40% dos casos) e carcinoma hepatocelular (2,5% dos casos)⁽³⁾.

Dados recentes apontam uma prevalência global de infecção pelo VHC de 1% a 2% com ampla série de variação regional, dependendo do grau de desenvolvimento e dos aspectos epidemiológicos específicos⁽⁴⁾.

A dinâmica da infecção pelo VHC é influenciada por diferenças geográficas e temporais⁽⁵⁾, são consideradas áreas de alta prevalência (acima de 5%) o Extremo Oriente, Mediterrâneo, África Subsaariana e Europa Oriental^(4, 6).

A América Latina contribui para as estatísticas globais com cerca de 10 milhões de infectados. Os dados provenientes desta região são extremamente heterogêneos, em razão das grandes diferenças encontradas

de um país para outro ou dentro da mesma região. Sua prevalência entre indígenas é baixa, estando entre 0% e 1%, segundo levantamentos realizados em comunidades distribuídas pela Planície Amazônica ⁽⁷⁾.

A globalização e, particularmente, os fluxos migratórios estão modificando radicalmente o perfil epidemiológico mundial. Imigrantes provenientes de áreas endêmicas têm influenciado a incidência e prevalência dos países de destino. É necessário ainda considerar aspectos econômicos, sociais, culturais e ambientais que são capazes de afetar diretamente não só as taxas locais, como também o diagnóstico, o tratamento e as estratégias de prevenção ⁽⁷⁾.

1.1.2 Diversidade genética

O VHC apresenta uma elevada diversidade genética, que resultou na classificação do vírus em vários genótipos (1-6) e subtipos (1a, 1b, etc.), que diferem na distribuição geográfica e da rota de transmissão ⁽⁸⁾.

Além disso, o vírus circula na forma de “*quasiespécies*”, que correspondem a genomas do VHC semelhantes que diferem entre si por poucos nucleotídeos. A determinação dos genótipos do VHC tem sido útil no estudo da epidemiologia da hepatite C e na avaliação do pré-tratamento com antivirais. Os métodos para investigar os genótipos virais são baseados em técnicas sorológicas e de biologia molecular. No Brasil, há importantes variações regionais e por grupos populacionais, sendo, em termos gerais o

genótipo 1 o mais prevalente (64,9%), seguido dos genótipos 3 (30,2%) e 2 (4,6%)⁽⁹⁾ (Figura 1).

Figura 1 - Frequência dos genótipos do vírus da Hepatite C por região

Fonte: adaptado Campiotto, 2005 ⁽⁹⁻¹⁰⁾.

O genótipo do VHC deve ser avaliado antes do tratamento, já que pode determinar a duração do tratamento. Pacientes com genótipo 2 e 3 têm excelente chance de apresentar resposta sustentada ao tratamento antiviral (70% a 80%) e, na ausência de cirrose hepática, podem requerer apenas 24 semanas de tratamento. Em contraste, pacientes com genótipo 1 apresentam chances de apenas 40% a 45% de obter respostas sustentadas e requerem 48 semanas de tratamento ⁽¹⁰⁾.

1.1 3 História natural

O fato de ser uma infecção habitualmente assintomática representa um problema para a análise dos padrões evolutivos, uma vez que a infecção aguda passa despercebida, e a fase de cronicidade só é detectada com uma

investigação ativa. Dessa forma, as informações que levaram ao conhecimento da história natural da doença e as formas obtidas pela análise retrospectiva de casos (estimando-se uma possível exposição documentada ou a data do diagnóstico, como o momento inicial) ou pelo seguimento de coortes de pacientes com infecção documentada ⁽¹¹⁾.

A maior parte dos pacientes com hepatite pelo VHC é assintomática, refere que descobriu ser portador ao realizarem doação de sangue, exame de rotina ou exames por outras causas. A infecção torna-se crônica em aproximadamente 80% dos casos ⁽¹²⁾. Embora os estudos para determinar a história natural da hepatite C sejam controversos, relata-se que, pelo menos, 20% dos pacientes cronicamente infectados desenvolvem cirrose dentro de 20 anos ⁽¹⁰⁾.

1.1.4 Diagnóstico

Os métodos sorológicos são considerados testes de rastreamento e possibilitam a detecção indireta do vírus por meio da mensuração de anticorpos circulantes, produzidos pelo hospedeiro ou de antígenos produzidos pelo agente infeccioso que são lançados no soro ⁽¹³⁻¹⁴⁾.

O ensaio inumoenzimático (EIA/ELISA) foi o primeiro teste desenvolvido para o VHC. O EIA de primeira geração era capaz de detectar anticorpos contra uma região da proteína não estrutural 4 (NS4). Apresentava limitada sensibilidade e especificidade, com um período de janela imune de cerca de 16 semanas após a exposição. A partir daí, foram

realizadas modificações como a reconfiguração de certos antígenos e a associação de proteínas provenientes do core e de regiões não estruturais⁽¹⁵⁾. Os testes imunoenzimáticos atuais são considerados de 3° e 4° gerações, pois detectam anticorpos contra quatro sítios distintos do VHC, incluindo a região NS5⁽¹³⁾.

O ensaio recombinante por imunoblot (RIBA) foi desenvolvido, como um teste suplementar para ser realizado em indivíduos que apresentavam ELISA positivo, em razão de sua maior especificidade⁽¹⁵⁾. Inicialmente o RIBA era utilizado de maneira mais corriqueira, até o advento de ensaios mais confiáveis, baseados na detecção do ácido nucleico viral. Desta forma, os testes de biologia molecular têm sido frequentemente empregados para a confirmação da infecção pelo VHC⁽¹⁵⁾.

Os testes de biologia molecular detectam e mensuram o RNA do VHC mediante sua amplificação, visto que o genoma viral está presente em quantidades relativamente pequenas nos fluídos corporais dos pacientes infectados⁽¹⁶⁾. Os testes podem ser classificados em quantitativos e qualitativos, sendo subdivididos em duas categorias técnicas: amplificação do alvo e amplificação do sinal⁽¹⁶⁾.

A carga viral é um teste complementar, devendo ser utilizado para pacientes candidatos à terapêutica antiviral. A viremia desenvolve-se após poucos dias de infecção, enquanto os anticorpos específicos anti-VHC ainda não são detectáveis, os pacientes só terão teste positivo para RNA viral com evidência da infecção⁽¹⁷⁾. O RNA-VHC torna-se detectável no soro de 7 a 12 dias, após a exposição. Os anticorpos anti-VHC aparecem dentro de 20 a

150 dias (e, em média, 50 dias). A elevação das transaminases ocorre de forma oscilante, em geral, após 2 ou 4 semanas da infecção⁽¹⁸⁾ ⁽¹⁷⁾ e pode até mesmo não se verificar.

Durante a fase inicial da infecção, tipicamente o paciente apresenta testes ELISA com reatividade muito baixa e ainda apresenta resultados negativos nos testes tipo RIBA. Depois, estes últimos apresentam padrão indeterminado antes de se tornarem reativos ⁽¹⁷⁾.

Técnicas de detecção e quantificação de RNA viral e de genotipagem do vírus da hepatite C têm sido padronizadas, utilizando-se a tecnologia de PCR em tempo real. Alguns protocolos têm sido descritos proporcionando o monitoramento da carga viral combinada com a informação do genótipo envolvido, apontando assim a tecnologia como sendo uma ferramenta viável para diagnóstico e para o monitoramento da infecção pelo VHC ⁽¹⁹⁾.

As diferenças entre os genótipos do vírus da hepatite C têm sido consideradas pelos pesquisadores, como importantes marcadores epidemiológicos e de distribuição geográfica que podem ser usadas para traçar o curso da infecção em uma dada população.

O conhecimento do tipo viral infectante pode se útil também na prática clínica, para melhor direcionamento no atendimento de pacientes infectados pelo VHC.

1.2 Tratamento

1.2.1 Tratamento para hepatite crônica C

O tratamento da hepatite C objetiva deter a progressão da doença hepática pela inibição da replicação viral. A redução da atividade inflamatória costuma impedir a evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular, havendo também melhora na qualidade de vida dos pacientes.

Pesquisas de tratamentos para a hepatite C aumentaram quando, em 1989, o vírus foi isolado e identificado, como o principal responsável pelas hepatites pós-transfusionais não-A e não-B ⁽²⁰⁾. Em 1997, um consenso americano ⁽²¹⁾ estabeleceu o uso do interferon-alfa isolado para tratamento da hepatite C crônica. A resposta sustentada, compreendida como a ausência de RNA viral após seis meses de tratamento, era em torno de 20% ⁽²²⁻²⁴⁾. Respondedores ao tratamento têm baixo risco de desenvolver complicações decorrentes da hepatite C crônica, enquanto os não respondedores têm o pior prognóstico ⁽²⁵⁾. Em 1998, o Consenso Europeu instituiu o uso de uma terapia combinada (interferon-alfa associado à ribavirina) e a taxa de resposta sustentada elevou-se para 40% ⁽²²⁻²⁴⁾. A ribavirina é um análogo nucleosídeo sintético com potencial de ação antiviral e imunomodulatória. Sua utilização em monoterapia produz redução temporária da alanina aminotransferase (ALT), mas sem modificação da viremia do VHC. Seu papel no tratamento da hepatite C foi claramente

demonstrado em associação ao interferon, elevando as taxas de resposta virológica sustentada.*

Vários estudos determinaram que alguns fatores estivessem relacionados a melhor resposta ao tratamento com interferon-alfa e ribavirina: sexo feminino, idade inferior a 40 anos, fibrose leve ou ausência de fibrose, genótipos 2 ou 3 e carga viral menor que 3,5 milhões de cópias/mL ⁽²⁶⁻²⁸⁾.

O avanço recente mais importante na terapia foi o surgimento do interferon-alfa conjugado ao polietilenoglicol, resultando na alfapeginterferona 2a (40 KD) e alfapeginterferona 2b (12 KD), base do tratamento atual. Esta conjugação resulta em modificações importantes em seu metabolismo e excreção, mantendo níveis séricos da droga elevados por 5 a 8 dias, permitindo, assim, aplicações semanais e, além disso, mostrando resultados terapêuticos mais favoráveis. Os estudos controlados randomizados de eficácia com monoterapia com interferon peguilado mostraram resultados superiores ao interferon convencional ⁽²⁹⁻³¹⁾.

Dois grandes ensaios clínicos randomizados examinaram a eficácia do tratamento com interferon peguilado associado à ribavirina ⁽³²⁻³³⁾. De forma geral, esta combinação foi superior ao interferon convencional mais ribavirina, com resposta virológica sustentada em torno de 45% para o genótipo 1, porém sem diferença estatística quando selecionados pacientes com genótipos 2 ou 3 que tiveram RVS maiores que 75%.

(*) Os termos “interferon peguilado” e “alfapeginterferona” serão utilizados como sinônimos, ao longo desta dissertação.

A monoterapia com interferon administrada 3 vezes por semana está limitada pela sua resposta virológica sustentada pobre, cujas taxa de respostas são maiores quando o interferon é associado à ribavirina. Mas, os problemas intrínsecos relacionados com interferon, incluindo a meia-vida sérica curta, esquema de dose inconveniente e pouca tolerabilidade, limitam sua utilidade. Embora a ribavirina isolada não seja eficaz contra o VHC, quando combinada com tratamentos baseados em interferon (INF), melhora a resposta virológica sustentada global, sobretudo pela redução da taxa de recidiva ⁽³⁴⁾.

As formas peguiladas de interferon usadas, tanto em monoterapia como em terapia combinada com ribavirina apresentam eficácia significativamente superior comparada à terapia com interferon convencional. Portanto, a terapia combinada de interferon peguilado e ribavirina é considerada atualmente a abordagem padrão de tratamento. Hoje, encontram-se disponíveis dois compostos de interferon peguilado: PEGASYS®, Alfapeginterferona 2a (40KD) e PEGINTRON®, Alfapeginterferona 2b (12KD) ⁽³⁵⁾.

Com resultados significativamente distintos entre suas estruturas, as duas moléculas atualmente disponíveis diferem em relação às suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Alfapeginterferona 2a, com sua molécula maior e ramificada de polietilenoglicol apresentando 40KD, com volume de distribuição restrito (6-14 l) e meia-vida de eliminação prolongada (77 horas), portanto, sendo administrado com dose fixa para

todos os pacientes, apenas uma vez por semana resulta em concentrações constantes da droga durante todo período ⁽³⁵⁾.

Ao contrário, a alfapeginterferona 2b, com 12KD indica que estas moléculas são amplamente distribuídas, através dos fluidos e tecidos corporais e com resultado, menor tempo de meia-vida de eliminação (40 horas) e a dose necessita ser ajustada em função do peso corpóreo do paciente ⁽³⁵⁾.

Há que se ressaltar, entretanto, que os resultados obtidos por ensaios clínicos controlados que validam a eficácia dos tratamentos atuais podem não se reproduzir na prática clínica de forma tão eficaz. A resposta aos tratamentos aplicados na "vida real" enfrenta dificuldades como a ocorrência de pacientes menos selecionados e, portanto, com maior número de comorbidades, seguimento médico irregular e limitações de ordem econômica para aquisição de drogas e realização de exames.

1.2.2 Tratamento relacionado com o tipo de genótipo

A identificação do genótipo é fundamental para o prognóstico e determinar o tempo de tratamento para os pacientes. Os resultados da detecção do RNA viral e da genotipagem são utilizados no algoritmo de tratamento dos pacientes infectados pelo VHC⁽³⁶⁾. A indicação do tratamento dos pacientes com infecção crônica pelo VHC inclui detecção do RNA viral pelas técnicas de biologia molecular, evidências histológicas de fibrose hepática e inflamação moderada e aumento das aminotransferases hepáticas.

A eficácia da terapia é avaliada pela resposta virológica sustentada (RVS), ou seja, níveis indetectáveis do RNA viral (abaixo do limite de detecção: 50 UI/ml ou menor) no sangue, após o término da terapia.

Para pacientes com genótipo 1, o tratamento da infecção crônica pelo VHC, quando realizado em monoterapia com interferon, apresenta uma resposta sustentada em 10% a 20% dos casos. Mas quando associada ribavirina esta resposta é em torno de 40% ⁽³⁷⁾. Atualmente, o consenso para o tratamento é a utilização de alfapeginterferona associada a doses diárias de ribavirina, obtendo assim, aproximadamente, 54% de respostas sustentadas entre os pacientes infectados com genótipo 1 ⁽³⁸⁾. Estes requerem um tempo de tratamento de 48 semanas ⁽³⁶⁾.

Pacientes infectados com genótipos 2 e 3 têm um prognóstico de 70% a 80% de RVS com baixa dose de ribavirina e com 24 semanas de tratamento ^(32-33, 39). Mas, algumas condições apresentadas pelo paciente como fibrose extensa, idade avançada e sexo masculino necessitam de 48 semanas de tratamento para atingir a RVS ⁽⁴⁰⁾.

A pacientes com genótipos 4, 5 e 6, é recomendado que se utilize o mesmo esquema de tratamento do genótipo 1, alfapeginterferona com altas doses de ribavirina (1.000-1.200mg por dia, de acordo com o peso do paciente, maior ou menor que 75 Kg). O tempo de tratamento deve ser de 48 semanas e a RVS deve ser verificada pela detecção do RNA viral no final e após 24 semanas ⁽³⁶⁾.

No Brasil, o protocolo de tratamento para VHC, segue a Portaria 34, do Ministério da Saúde, de 28 de setembro de 2007 publicada em

09/10/2007⁽⁴¹⁾, que preconiza tratamento para genótipo 1, o uso alfapeginterferona com ribavirina, por 48 semanas. Para pacientes com genótipo 2 e 3 tratamento com interferon e ribavirina por 24 semanas.

Pacientes não respondedores, com qualquer tipo de genótipo, pacientes recidivantes têm o direito de retratamento com interferon peguilado.

1.2.3 Reações adversas

Para o tratamento, é importante ressaltar as possíveis reações adversas causadas pelos medicamentos. Em alguns registros de ensaios clínicos pacientes tratados com alfapeginterferona 2a e 2b, cerca de 10% a 14% dos pacientes têm descontinuado a terapia por apresentarem reações adversas ⁽³²⁻³³⁾.

Os pacientes em uso de interferon convencional ou peguilado podem apresentar algumas complicações resultantes do tratamento, como anemia e/ou leucopenia, sendo assim incluídos no manejo fatores de crescimento mieloide com a eritropoietina e filgrastim ⁽⁴¹⁾. Nos dados da Tabela 1, estão descritos os efeitos colaterais do interferon e da ribavirina ⁽⁴²⁾.

Tabela 1 - Efeitos colaterais do interferon e ribavirina

I – Interferon

- . Sintomas gripais: febre, mal estar, mialgias, artralguas, cefaleia
- . Mielossupressão dose-dependente: neutropenia, plaquetopenia, anemia (leve)
- . Alterações gastrointestinais: náuseas, diarreia
- . Sintomas neuropsiquiátricos: cansaço, irritabilidade, alterações de comportamento, labilidade emocional, depressão, tendência suicida, ataxia, parestesias e neuropatias (muito raros).
- . Alterações endócrinas e imunológicas: Diabetes mellitus, hiper ou hipotireoidismo. hepatite autoimune, artrite reumatoide, anemia hemolítica autoimune, púrpura trombocitopenica (raro).
- . Alterações dermatológicas: queda de cabelos e rash cutâneo, líquen plano e psoríase (raros).
- . Efeitos eventuais sobre outros órgãos/sistemas:
 - Cardiovasculares: arritmias, isquemia, cardiomiopatias
 - Renais: nefrite intersticial, síndrome nefrótica e insuficiência renal aguda
 - Pulmonares: pneumonite, dispneias, febre, hipoxemia
 - Oftalmológicos: alterações na retina: hemorragias ou isquemia
 - Auditivos: diminuição temporária de audição

II – Ribavirina

- . Anemia hemolítica dose dependente
 - . Efeitos não específicos de leve intensidade: fadiga, cefaleia, insônia, vertigem, depressão, congestão nasal, faringite, tosse e prurido
 - . Exacerbação de alterações cardiovasculares pela anemia
 - . Abortos ou má formação congênita em caso de gravidez
-

1.3 Gastos com a hepatite C

Estimativas conservadoras preveem que os custos diretos com a hepatite C, nos Estados Unidos da América, no período de 2010 a 2019, serão de 10,7 bilhões de dólares; e a mortalidade por doença crônica do fígado relacionada ao vírus C será de 165.900 pessoas, além de outras 27.200 com carcinoma hepatocelular associado ao vírus da hepatite C. Os custos para a sociedade, em decorrência da mortalidade prematura de pessoas com menos de 65 anos, no mesmo período, serão de 54,2 bilhões de dólares e, ainda, os custos com a incapacidade laborativa em razão da doença hepática grave e ao câncer de fígado associado ao vírus C estão previstos em 21,3 bilhões de dólares ⁽⁴³⁾.

Um dos maiores dilemas para médicos, gestores e formuladores de políticas de saúde é decidir no presente sobre doenças que apresentam complicações no futuro. O tratamento da infecção crônica pelo vírus da hepatite C é um exemplo atual desse dilema.

A infecção pelo vírus da hepatite C evolui de maneira subclínica, silenciosa, mas progressiva durante vários anos. Após esse período latente, a doença manifesta-se com cirrose, hepatocarcinoma e necessidade de transplante em significativo percentual de pacientes infectados. Após a descompensação, a qualidade de vida dos pacientes deteriora-se rapidamente, e os custos econômicos com o tratamento elevam-se dramaticamente.

A hepatite C é um problema mundial significativo com amplo impacto clínico, social, econômico, foi projetado que a infecção pelo vírus da hepatite

C representará um ônus substancial para a economia e à saúde durante os próximos 10-20 anos ⁽⁴³⁾.

No Brasil e no âmbito do Sistema Único de Saúde, (SUS), não existem estudos de custo ou de avaliação econômica sobre as hepatites virais. Apesar dos altos gastos com diagnóstico, acompanhamento e tratamento da hepatite pelo vírus C, ainda é pouco conhecido o real custo para o SUS à sociedade.

Vale ressaltar que os medicamentos para o tratamento da hepatite C, fazem parte do *Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional* do Ministério da Saúde⁽⁴⁴⁾. São medicamentos de custo unitário geralmente elevado, cujo fornecimento depende de aprovação específica das Secretarias Estaduais de Saúde. O paciente atendido em umas das unidades ambulatoriais do SUS é avaliado clínica e laboratorialmente de forma a cumprir os critérios de inclusão estabelecidos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, previstos para as doenças cobertas pelo programa.

O Ministério da Saúde é o maior financiador desse componente da assistência farmacêutica que também conta com recursos das Secretarias Estaduais de Saúde, que participam na qualidade de cofinanciadoras. Os recursos são repassados mensalmente aos Estados em conta específica, os quais são responsáveis pela programação, aquisição e sua dispensação. Cada medicamento tem um valor de repasse específico que é ressarcido ao Estado mediante, a emissão de Autorização de Procedimento de Alta Complexidade/Custo (APAC). Alguns medicamentos (interferon peguilado,

eritropoietina e imunoglobulina) são adquiridos diretos pelo Ministério da Saúde e enviados trimestralmente aos Estados.

As principais justificativas para execução de ações de avaliação econômica referem-se à redução das incertezas associadas às intervenções em saúde, sobretudo em nível populacional, possibilidade de alocação dos recursos para redução dos custos associados à saúde, mensuração das contribuições efetivas e ponderação dos efeitos colaterais provenientes de ações inovadoras em saúde⁽⁴⁵⁾.

Justificativa do estudo

2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Trata-se de um estudo pragmático também chamado de vida real ou prático, suas vantagens são amplas e intensamente descritas na literatura. Na área da saúde pública, os gestores necessitam crescentemente de evidências científicas para apoiar as recomendações de protocolos clínicos, de diretrizes terapêuticas e de políticas de saúde. Contudo, frequentemente, as evidências científicas, quando disponíveis, não se mostram capazes de responder às suas questões, pois foram produzidas segundo perspectivas distintas.

Este estudo pretende avaliar desfechos variados (resposta virológica sustentada, número de pacientes que completaram o tratamento, uso de terapia de suporte), em uma população heterogênea que utilizaram intervenções alternativas relevantes (interferon convencional x interferon peguilado).

Objetivos

3 OBJETIVOS

Avaliar o custo e a efetividade no tratamento da hepatite crônica C no Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo:

- Localizar pacientes com tratamento para vírus da hepatite C;
- Verificar o tipo de resposta após tratamento com interferon alfa convencional, peguilado alfa 2a ou 2b e, sobretudo a resposta virológica sustentada;
- Verificar o uso de Terapia de Suporte (Eritropoietina e Filgrastim); e
- Avaliar o possível custo do tratamento da hepatite crônica C no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Casuística e Métodos

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este é um trabalho retrospectivo de coorte, que avaliou o tipo de tratamento de pacientes com VHC a sua resposta virológica e o custo do tratamento.

4.1 Ética

Estudo aprovado como projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

4.2 Local do estudo

Realizado no Departamento de Gastroenterologia da FMUSP em parceria com a Divisão de Farmácia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), sendo uma instituição terciária de assistência, ensino e pesquisa.

4.3 População do estudo

Pacientes atendidos na Farmácia Ambulatorial da Divisão de Farmácia do Instituto Central do HCFMUSP, no período de julho de 2005 até outubro de 2007, por meio de acompanhamento das prescrições médicas.

Ao serem atendidos pela Farmácia Ambulatorial, os pacientes têm suas prescrições digitadas. Após esta etapa, gera-se um banco de dados no Sistema Integrado de Gestão Hospitalar do Hospital, SIGH® e, assim, os medicamentos são separados e entregues aos pacientes.

O banco de dados foi utilizado para identificar usuários de interferon. O passo seguinte foi localizar os pacientes, de acordo com o tipo de interferon utilizado:

- Interferon alfa 2a 3.000.000 UI;
- Alfapeginterferona 2b 80mcg; e
- Alfapeginterferona 2a 180mcg.

Foram gerados relatórios pela PRODESP - Companhia de Processamento de Dados do Estado de São Paulo, de acordo com o período proposto pelo estudo, para cada tipo de interferon. Essas informações foram utilizadas para montar um banco de dados por meio do programa Microsoft Excel®.

Os dados obtidos foram separados de acordo com o tipo de interferon, e agrupados por mês disponibilizando as seguintes informações:

- Registro do paciente;
- Gênero;

- Data de nascimento;
- Número da receita médica;
- Sigla do Serviço;
- Nome do Serviço;
- Sigla da Especialidade;
- Nome da Especialidade;
- Data da prescrição;
- Data da próxima consulta;
- Código do medicamento;
- Nome do medicamento;
- Quantidade dispensada do medicamento; e
- Unidade disponível (forma farmacêutica) do medicamento.

Esses relatórios forneceram dados gerais por atendimento, cada atendimento corresponde a um tipo de medicamento retirado pelo paciente na Farmácia Ambulatorial.

Com base nessas informações, verificaram-se quantos atendimentos foram realizados para cada tipo de interferon, por paciente, possibilitando identificar cada paciente, seu respectivo tratamento e os demais dados necessários para formulação dos resultados deste trabalho, como:

- Codificação do paciente:
- Gênero;
- Faixa etária;
- Serviços;
- Especialidades; e

- Perfil farmacoterapêutico, agrupando de acordo com o tipo de interferon utilizado (Interferon alfa 2a 3.000.000 UI, alfapeginterferona 2b 80mcg e alfapeginterferona 2a 180mcg).

Em alguns pacientes, em razão das reações adversas como anemia e neutropenia havia necessidade do uso de Terapia de Suporte (Eritropoietina e Filgrastim)⁽⁴¹⁾, para análise e comparação entre os grupos de estudo.

As informações obtidas de cada um dos pacientes serão analisadas em conjunto com os demais, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. Dessa forma, os pacientes não foram identificados, de acordo com seu registro hospitalar, mas, sim, com uma codificação, para propósitos de publicação científica ou educativa.

Com base nessas informações, foi possível definir o tamanho da amostra, sendo avaliados alguns critérios para a seleção dos pacientes.

Critérios de Inclusão

- Todos os pacientes que retiraram medicamentos na Farmácia Ambulatorial do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de julho de 2005 até outubro de 2007;
- Medicamentos retirados: interferon convencional alfa 2a 3.000.000 UI, alfapeginterferona 2b 80mcg e alfapeginterferona 2a 180mcg;
- Pacientes provenientes do Sistema Único de Saúde (SUS); e

- Para este estudo, foram selecionados apenas os pacientes do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP.

CrITÉRIOS de Exclusão

- Infecção pelo vírus HIV;
- Infecção evidente pelo vírus B (portadores de sorologia positiva para AgHBs);
- Pacientes em uso de alguns medicamentos como: lamivudina e antirretrovirais; e
- Pacientes de convênios médicos ou particulares.

Com estes critérios, foi possível estabelecer o desenho do estudo e, assim identificar sua verdadeira população (Figura 2).

Figura 2 - Organograma dos pacientes incluídos no estudo, período de julho de 2005 até outubro de 2007.

Os pacientes eleitos para o estudo foram divididos em sete grupos, de acordo com o interferon utilizado, para que os resultados deste trabalho possam ser apresentados, seguem os grupos conforme descrição:

- 1) Interferon alfa 2a 3.000.000 UI;
- 2) Alfapeginterferona 2b 80mcg;
- 3) Alfapeginterferona 2a 180mcg;
- 4) Alfapeginterferona 2b 80mcg e Alfapeginterferona 2a 180mcg;
- 5) Interferon alfa 2a 3.000.000 UI e Alfapeginterferona 2b 80mcg;

6) Interferon alfa 2a 3.000.000 UI e Alfapeginterferona 2a 180mcg; e

7) Interferon alfa 2a 3.000.000 UI, Alfapeginterferona 2b 80mcg e Alfapeginterferona 2a 180mcg;

4.4 Detecção viral e resposta ao tratamento

Os pacientes com sorologia positiva para o VHC são submetidos a teste de biologia molecular para a pesquisa de material genético para comprovação da viremia. Tais ensaios são baseados na Reação de Cadeia de Polimerase (PCR) e pode ser quantitativo ou qualitativo. O RNA-VHC pode ser detectado, a partir da primeira semana de infecção, sendo muito útil para o diagnóstico precoce da fase aguda. Além disso, pode ser usado como teste confirmatório, sendo imprescindível na prática clínica comprovar a infecção por PCR, antes de submeter o paciente à biópsia hepática ou tratamento antiviral.

Uma das principais aplicações da PCR diz respeito à classificação dos tipos de resposta virológica ao tratamento, compreendendo as seguintes situações ⁽⁴⁶⁾ ⁽⁴⁷⁾:

Não respondedores (NR) - PCR positivo na semana 24^o do tratamento;

Breakthrough ou escape (BT) - PCR negativo em algum momento do tratamento, seguido de retorno da positividade do PCR ainda durante o período do tratamento;

Recidivante (RC) - PCR negativo ao final do tratamento, mas, positivo durante o seguimento pós-tratamento;

Resposta virológica ao final do tratamento (RVFT) - PCR negativo no final do tratamento;

Resposta virológica sustentada (RVS) - PCR negativo 6 meses, após final do tratamento; e

Resposta tardia (RT) – PCR positivo final do tratamento e PCR negativo 6 meses pós-tratamento.

4.5 Exames laboratoriais

As variáveis laboratoriais foram obtidas por meio da busca em prontuários, pelos sistemas ProntMed – Prontuário Eletrônico e pesquisa médica e programa HCMED[®] (Prontuário Médico Eletrônico – *Sistema de Informações Clínicas de Pacientes HCFMUSP*), pelo site intranet “<http://www.phcnet.usp.br>” (área restrita) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

As seguintes variáveis laboratoriais foram obtidas, como: sorologia para hepatite C, nível sérico de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotrasferase (ALT), gama glutamil transferase (GGT), alfafetoproteína (AFP), bilirrubina total e frações, albumina sérica, contagem de plaquetas, tempo de protrombina (TP), o RNI (relação normatizada internacional) e, sobretudo o PCR qualitativo e quantitativo, para assim classificar o tipo de resposta ao tratamento para a infecção crônica pelo VHC.

4.6 Biópsia hepática

Pacientes portadores de infecção crônica pelo VHC devem ser submetidos à biópsia hepática para uma avaliação do dano hepático causado pelo vírus. A classificação histopatológica ⁽⁴⁸⁾, é descrita nos dados da Tabela 2.

Tabela 2 - Critérios para a semiquantificação de alterações histológicas nas hepatites crônicas

1 – Alteração estrutural

0. Arquitetura lobular normal;
1. Expansão fibrosa de espaços-porta;
2. Expansão fibrosa portal com septos porta-porta;
3. Preservação apenas parcial da arquitetura lobular, com septos porta-porta e porta-centro, podendo ser vistos esboços de nódulos;
4. Cirrose, plenamente identificada à biópsia ou predomínio de áreas nodulares em relação a lóbulos remanescentes.

2 - Infiltrado Inflamatório Portal/Septal

Semiquantificação de 0 a 4, independente da formação de folículos linfoides.

0. Raros linfócitos portais;
1. Aumento discreto do número de linfócitos portais;
2. Aumento moderado do número de linfócitos portais
3. Aumento acentuado do número de linfócitos portais;
4. Aumento muito acentuado do número de linfócitos portais.

3 - Atividades Peri – Portal / Peri - Septal

0. Ausência de lesões da interface espaço-porta/parênquima;
 1. Extravasamento de linfócitos para a interface (spill-over), não caracterizando a presença de necrose em saca-bocados;
 2. Necrose em saca-bocados discreta (pequenas áreas em poucos espaços-porta);
 3. Necrose em saca-bocados moderada (extensas áreas em poucos espaços-porta ou pequenos focos em muitos espaços-porta);
 4. Necrose em saca-bocados em extensas áreas de muitos espaços-porta
-

Continua

Tabela 2 - Critérios para a semiquantificação de alterações histológicas nas hepatites crônicas (continuação)

4 - Atividade Parenquimatosa

- 0. Hepatócitos normais, isomorfos;
 - 1. Alterações discretas de hepatócitos, incluindo tumefação ou retração acidofílica, eventualmente acompanhada de infiltrado linfo-histiocitário e raros focos de necrose;
 - 2. Necrose focal de hepatócitos circundados por agregados linfo-histiocitários em numerosos sítios
 - 3. Necrose focal de hepatócitos circundados por agregados linfo-histiocitários em muitos sítios, associada a áreas limitadas de necrose confluyente
 - 4. Necrose focal de hepatócitos circundados por agregados linfo-histiocitários em numerosos sítios, associada à necrose confluyente extensa/múltipla.
-

4.7 Fluxo de dispensação dos medicamentos

Os pacientes com diagnóstico para o vírus da hepatite C e passíveis ao tratamento no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo seguem uma rotina para a dispensação dos medicamentos. Primeiro passo, a equipe médica define o tipo de interferon que o paciente utilizará para o tratamento do VHC, baseado no genótipo.

Mediante a prescrição, os medicamentos para hepatite C são interferon convencional + ribavirina ou interferon peguilado + ribavirina. Para sua retirada, ambos precisam de documentos pessoais ou o cartão com o registro geral do paciente na instituição, a receita médica devidamente preenchida e o formulário oficial da Secretaria de Estado da Saúde, o Laudo de Medicamento Excepcional (LME), independente se o paciente detém

convênio particular ou não, se quiser pleitear a distribuição gratuita pelo Estado.

Se for o interferon convencional, ele o retira no local (Farmácia Ambulatorial do Instituto Central do HCFMUSP) e com dosagem e quantidade para um mês, e já faz agendamento para a retirada do mês seguinte. Se for o interferon peguilado, ele retira somente a ribavirina e faz o agendamento para receber o medicamento em dia e horário combinados, uma vez por semana no Hospital Dia, local destinado à aplicação de alguns medicamentos, como quimioterápicos e afins.

O Hospital-Dia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo é responsável pelo pedido semanal de interferon peguilado para atendimento dos pacientes com hepatite C. Este pedido é baseado no agendamento semanal dos pacientes. Conta com uma enfermeira-chefe responsável por essa atividade e auxiliares de enfermagem para aplicação do medicamento nos pacientes.

A escolha do interferon peguilado é baseada no peso do paciente. Acima de 80 Kg, alfapeginterferona 2a 180mcg, com doses fixas, baixo de 80 Kg uso de alfapeginterferona 2b 80mcg, seguindo um esquema de aplicação, conforme os dados da Tabela 3⁽⁴¹⁾, gerando assim uma economia, pois o mesmo frasco pode ser utilizado para mais de um paciente, desde que conservado e diluído adequadamente, conforme as instruções do fabricante.

Tabela 3 - Modo de administração do alfapeginterferona 2b 80mcg (associado à ribavirina), de acordo com o peso do paciente

Kg	Apresentação	Volume ampola	Quantidade administrada	Volume administrado
40 – 46,9			64mcg	0,4 ml
47 – 57,9	80mcg	0,7 ml	80mcg	0,5 ml
58 – 67,9	em 0,5 ml		96mcg	0,6 ml
68 – 76,9			112mcg	0,7 ml

4.8 Custo do tratamento

Para a avaliação dos custos do tratamento para hepatite crônica C no Departamento de Gastroenterologia do HCFMUSP, verificou-se o preço dos medicamentos, pela média dos valores anuais de 2005 até 2010, fornecida pela Divisão de Farmácia do IC – HCFMUSP (Tabela 4).

Neste estudo, os medicamentos analisados foram: interferon alfa 2a 3.000 UI, alfapeginterferona 2a 180mcg, alfapeginterferona 2b 80mcg, eritropoietina 4.000UI, eritropoietina 10.000UI, filgrastim 300mcg, ribavirina 250mg e paracetamol 500mg. Estes medicamentos são padronizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os demais medicamentos de uso concomitante dos pacientes não foram analisados neste estudo.

Tabela 4 - Tabela de preço médio dos medicamentos utilizados no tratamento da hepatite crônica C, durante os anos de 2005 até 2010, no HCFMUSP

Média Valores	INF	PEG 2a 180mcg	PEG 2b 80mcg	Eritropoietina 4.000UI	Eritropoietina 10.000UI	Filgrastim 300mcg	Ribavirina 250mg	Paracetamol 500mg
2005	R\$ 4,10	R\$ 595,78	R\$ 498,00	R\$ 4,41	R\$ 26,03	R\$ 19,58	R\$ 0,14	R\$ 0,17
2006	R\$ 13,83	R\$ 546,00	R\$ 508,33	R\$ 5,14	R\$ 29,00	R\$ 18,02	R\$ 0,13	R\$ 0,11
2007	R\$ 18,85	R\$ 473,92	R\$ 491,00	R\$ 16,94	R\$ 21,62	R\$ 13,80	R\$ 0,14	R\$ 0,02
2008	R\$ 19,16	R\$ 387,64	R\$ 456,94	R\$ 16,81	R\$ 18,91	R\$ 13,96	R\$ 0,19	R\$ 0,07
2009	R\$ 19,21	R\$ 362,36	R\$ 417,88	R\$ 16,81	R\$ 19,29	R\$ 10,87	R\$ 0,20	R\$ 0,02
2010	R\$ 19,77	R\$ 356,00	R\$ 356,31	R\$ 17,14	R\$ 24,13	R\$ 10,70	R\$ 0,14	R\$ 0,04

Fonte: Sistema de Administração de Materiais – SAM® – HCFMUSP.

O cálculo do custo do tratamento para hepatite crônica C foi baseado nas apresentações dos medicamentos padronizados no HCFMUSP, assim o interferon alfa 2a 3.000UI apresenta frasco-ampola contendo 1 ml; alfapeginterferona 2a 180mcg solução injetável, caixa com uma seringa preenchida contendo dose única de 180mcg em 0,5ml e alfapeginterferona 2b 80mcg cartucho com um frasco-ampola contendo 118,4mcg de alfapeginterferona 2b e ampola contendo 0,7ml de diluente (concentração, após reconstituição de 80mcg/0,5ml).

4.9 Análise estatística

Para a análise descritiva da idade, foi calculada a média, o desvio-padrão, mediana, mínimo e máximo. Para a análise descritiva de grupo, sexo, genótipo, tipo de resposta e terapia de suporte foram calculadas frequência e percentual.

Para comparação por grupos: genótipo, tipo de resposta e terapia de suporte, foi utilizado o teste de Razão de Verossimilhança.

Um nível de significância de 5% ($p: \leq 0,05$) foi usado.

Resultados

5 RESULTADOS

Dos 1.292 pacientes selecionados para o período do estudo compreendido entre 07/2005 até 10/2007. Dois grupos foram excluídos, 45 pacientes por uso de antirretrovirais e lamivudina e 520 pacientes por pertencerem a outros Departamentos. Assim, 727 pacientes eram do Departamento de Gastroenterologia, para estes pacientes selecionou-se um período de início de tratamento compreendido 10/2005 até 06/2006.

Desta proposta, foram elegíveis 197 pacientes, mas novamente excluíram-se 14 pacientes ao aplicarmos os critérios de inclusão e exclusão, ou seja, por apresentarem VHB e HIV+ e 22 pacientes atendidos no hospital por convênios médicos ou atendimento particular.

Os 161 pacientes eleitos para o estudo foram divididos em sete grupos, de acordo com o interferon utilizado, para assim apresentar os resultados deste trabalho, conforme descrição:

- 1) Interferon alfa 2a 3.000.000 UI (INF);
- 2) Alfapeginterferona 2b 80mcg (PEG 2b80);
- 3) Alfapeginterferona 2a 180mcg (PEG 2a180);
- 4) Alfapeginterferona 2b 80mcg e Alfapeginterferona 2a 180mcg (PEG 2b80+ PEG 2a 180);
- 5) Interferon alfa 2a 3.000.000 UI e Alfapeginterferona 2b 80mcg (INF+PEG 2b80);

6) Interferon alfa 2a 3.000.000 UI e Alfapeginterferona 2a 180mcg (INF+ PEG 2a180); e

7) Interferon alfa 2a 3.000.000 UI, Alfapeginterferona 2b 80mcg e Alfapeginterferona 2a 180mcg (INF+PEG 2b80+ PEG 2a180).

Para apresentar os resultados deste trabalho, os grupos 5, 6 e 7 unificaram-se, pois o número de pacientes em cada grupo era pequeno. Os resultados, de acordo com os grupos, foram apresentados da seguinte maneira:

- 1) Interferon alfa 2a 3.000.000 UI (INF);
- 2) Alfapeginterferona 2b 80mcg (PEG 2b80);
- 3) Alfapeginterferona 2a 180mcg (PEG 2a180);
- 4) Alfapeginterferona 2b 80mcg e Alfapeginterferona 2a 180mcg (PEG 2b80+ PEG 2a 180); e
- 5) Interferon alfa 2a 3.000.000 UI e Alfapeginterferona 2b 80mcg;
Interferon alfa 2a 3.000.000 UI e Alfapeginterferona 2a 180mcg;
Interferon alfa 2a 3.000.000 UI, Alfapeginterferona 2b 80mcg e Alfapeginterferona 2a 180mcg (INF+PEG 2b80, INF+PEG 2a180 e INF+PEG 2b80+ PEG 2a180).

Desta maneira, os resultados apresentam-se, de acordo com grupo de medicamento utilizado para tratamento da hepatite crônica C. Assim, para este estudo foram selecionados 161 pacientes, divididos entre os grupos para o tratamento da hepatite crônica C:

- Interferon alfa 2a 3.000.000 UI (86 pacientes, 53,4%);
- Alfapeginterferona 2b 80mcg (15 pacientes, 9,3%);

- Alfapeginterferona 2a 180mcg (13 pacientes, 8,1%);
- Alfapeginterferona 2b 80mcg e Alfapeginterferona 2a 180mcg (42 pacientes, 26,1%) e
- Interferon alfa 2a 3.000.000 UI e Alfapeginterferona 2b 80mcg; Interferon alfa 2a 3.000.000 UI e Alfapeginterferona 2a 180mcg; Interferon alfa 2a 3.000.000 UI, Alfapeginterferona 2b 80mcg e Alfapeginterferona 2a 180mcg (5 pacientes 3,1%).

5.1 Caracterização dos pacientes

De maneira geral, em relação ao gênero, 78 pacientes (48,4%) eram do gênero masculino e 83 (51,6%) do gênero feminino (Figura 3).

Figura 3 - Distribuição geral dos indivíduos quanto ao gênero.

A distribuição dos pacientes quanto ao gênero e de acordo com o grupo de medicamentos está representada nos dados da Tabela 5.

Tabela 5 - Distribuição dos indivíduos de cada grupo de medicamento quanto ao gênero

Gênero	INF	PEG 2b80	PEG 2a180	PEG 2b80+ PEG 2a180	INF+PEG 2b80, INF+PEG 2a180 e INF+PEG 2b80+PEG 2a180
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Feminino	48 (55,8)	10 (66,6)	4 (30,7)	19 (45,2)	2 (40,0)
Masculino	38 (44,2)	5 (33,4)	9 (69,3)	23 (54,8)	3 (60,0)

De todo o grupo, (161 pacientes) a idade média foi de 53 anos ($\pm$ 11,11). Entre os grupos avaliados, a menor idade encontrada foi 23 e a maior, 81 anos (Tabela 6).

Tabela 6 - Distribuição dos indivíduos de cada grupo de medicamento quanto à idade em anos

Idade	INF	PEG 2b80	PEG 2a180	PEG 2b80+ PEG 2a180	INF+PEG 2b80, INF+PEG 2a180 e INF+PEG 2b80+PEG 2a180
	n (86)	n (15)	n (13)	n (42)	n (5)
Média	53	56	55	52	51,4
DP	12,25	8,16	6,52	11,23	6,76
Maior	81	69	67	75	60
Menor	23	42	46	30	44

De acordo com a normatização vigente⁽⁴¹⁾, um dos critérios de inclusão no protocolo de tratamento é o paciente ter idade entre 12 e 70

anos, mas neste estudo foram encontrados seis pacientes fora desse critério. É importante destacar que, no período de realização deste estudo, ainda não existia um protocolo bem definido para o tratamento da hepatite C.

Ao iniciar o tratamento, um dos pacientes apresentava idade abaixo de 70 anos, com genótipo 1, tratado com interferon convencional e com resposta virológica sustentada. Cinco pacientes, ao iniciarem o tratamento, apresentavam idade superior a 70 anos, genótipo 1, tratados com interferon convencional e não respondedores ao tratamento.

Apenas um paciente com idade superior a 70 anos usou alfapeginterferona 2b 80mcg e alfapeginterferona 2a 180mcg, genótipo 1b, sendo cirrótico e da clínica de transplantes, tendo *breakthrough* como resposta.

Entre os pacientes do Departamento de Gastroenterologia elegíveis para o estudo, o genótipo 1 foi encontrado de forma mais frequente (104 casos), seguido pelo genótipo 3 (52 casos), pelo genótipo 2 (4 casos) e 1 caso com o genótipo 4 (Figura 4).

Figura 4- Distribuição dos pacientes do Departamento de Gastroenterologia, de acordo com o tipo de genótipo do VHC

Em relação aos pacientes divididos entre os grupos e medicamentos, a frequência de genótipos é apresentada nos dados da Tabela 7.

Tabela 7 - Frequência dos genótipos do vírus C entre os indivíduos de cada grupo de medicamento

Genótipo	INF	PEG 2b80	PEG 2a180	PEG 2b80+ PEG 2a180	INF+PEG 2b80, INF+PEG 2a180 e INF+PEG 2b80+PEG 2a180
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1	2 (2,3)	3 (20,0)	1 (7,7)	4 (9,5)	0
1a	12 (14,0)	1 (6,7)	3 (23,1)	15 (35,7)	1 (20,0)
1b	25 (29,1)	8(53,3)	7 (53,8)	17 (40,5)	2 (40,0)
1a/1b	1 (1,2)	0	1 (7,7)	1 (2,4)	0
2	1 (1,2)	0	0	0	1 (20,0)
2b	1 (1,2)	0	0	0	0
2a/2c	1 (1,2)	0	0	0	0
3a	43 (50,0)	3 (20,0)	1 (7,7)	4 (9,5)	1 (20,0)
4c/4d	0	0	0	1 (2,4)	0

Por agrupamento do tipo de genótipo, seguem as informações nos dados da Tabela 8.

Tabela 8 - Frequência dos grupos de genótipos do vírus C entre os indivíduos de cada grupo de medicamento

Genótipo	INF	PEG 2b80	PEG 2a180	PEG 2b80+ PEG 2a180	INF+PEG 2b80, INF+PEG 2a180 e INF+PEG 2b80+PEG 2a180
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1	40 (46,5)	12 (80,0)	12 (92,3)	37 (88,1)	3 (60,0)
2	3 (3,5)	0	0	0	1 (20,0)
3	43 (50,0)	3 (20,0)	1 (7,7)	4 (9,5)	1 (20,0)
4	0	0	0	1 (2,4)	0

No teste de associação entre genótipo e os grupos de tratamento para hepatite crônica C não foi observada diferença significativa ($p = 0,009$).

Os dados da Tabela 9 apontam o de tratamento realizado pelos pacientes.

Tabela 9 - Distribuição dos indivíduos de cada grupo de medicamento quanto às semanas de tratamento da hepatite crônica C

Semanas Tratamento	INF	PEG 2b80	PEG 2a180	PEG 2b80+ PEG 2a180	INF+PEG 2b80, INF+PEG 2a180 e INF+PEG 2b80+PEG 2a180
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
0 - 12 semanas	8 (9,3)	1 (6,7)	4 (28,6)	4 (9,5)	0
16 - 24 semanas	11 (12,8)	3 (20,0)	0	5 (12,0)	0
28 - 48 semanas	54 (62,8)	11 (73,3)	8 (64,3)	29 (69,0)	1 (20,0)
52 - 72 semanas	10 (11,6)	0	1 (7,1)	3 (7,2)	1 (20,0)
acima 76 semanas	3 (3,5)	0	0	1 (2,3)	3 (60)

Pacientes tratados em até 12 semanas, obtiveram as seguintes resposta: com interferon seis NR (três pacientes com genótipo 1b e três com genótipo 3a) e dois com RVS (genótipo 3a). Apenas um pacientes tratado com alfapeginterferona 2b 80mcg, sendo NR (genótipo 1b). Pacientes tratados com alfapeginterferona 2a 180mcg, um paciente RC (genótipo1a) e três NR (com os seguintes genótipos: 1a/1b, 1b e 1a). Na associação dos interferons peguilados quatros pacientes NR (2 pacientes com genótipo 1a, um 1b e um 3a).

No período de 16 a 24 semanas de tratamento, 19 pacientes com as seguintes respostas de acordo com o tratamento. Com interferon (11 pacientes), quatro pacientes apresentaram com RVS (três com genótipo 3a e dois com genótipo 1), três pacientes com RC (todos co genótipo 3a) e quatro NR (três com genótipo 3a e um com 1b). Três pacientes tratados com

alfapeginterferona 2b 80mcg, sendo um RC (genótipo 1b) e dois NR (genótipos 1 e 1b). Na associação dos interferons peguilados cinco pacientes, sendo três NR (dois com genótipo 1a e um 1b), um paciente com RT (genótipo 1b) e um com RVS (genótipo 1a).

No período de tratamento de 28 a 48 semanas, 103 pacientes obtiveram as seguintes respostas, 54 tratados com interferon: 31 NR (11 pacientes com genótipo 3a, dez com 1b, oito com 1a, um com genótipo 1 e um com 1a/1b); 20 com RVS (14 com genótipo 3a, três com 1b, um 1a, um 2a/2c e um 2b); dois pacientes com BT (genótipo 1a) e um com RT (genótipo 1a).

Pacientes tratados com alfapeginterferona 2b 80mcg: seis NR (três com genótipo 1b e três com os seguintes genótipos: 1, 1a e 3a), cinco RVS (dois com genótipo 3a, dois com 1b e um com genótipo 1). Pacientes tratados com alfapeginterferona 2a 180mcg: quatro NR (dois com genótipo 1b, um 3a e um com genótipo tipo um); três com RVS (genótipo 1b) e um com BT (genótipo 1b).

Na associação de interferon peguilado 29 pacientes tratados as respostas foram: 14 com RVS (cinco genótipo 1a, quatro 1b, dois 3a, dois genótipo 1 e um 4c/4d); nove NR (três com genótipo 1a, dois 1b, dois 1, um 1a/1b e um 3a); cinco RC (quatro genótipo 1b e um 1a) um paciente com BT (genótipo 1b). Apenas um paciente com RVS (genótipo 2), para o grupo tratado com a associação das diversas alternativas de tratamento.

Pacientes tratados, em um período de 52 a 72 semanas com interferon, tiveram as seguintes respostas: dois pacientes com RVS

(genótipo 3a e 1); seis NR (cinco pacientes com genótipo 1b e um com genótipo 3a); um paciente RC (genótipo 3a) e um paciente com RT (genótipo 3a). Apenas um paciente foi tratado com alfapeginterferona 2a 180mcg, sendo NR (genótipo 1a). No grupo de interferon peguilado associado, três pacientes foram tratados, sendo dois com RVS e um NR (todos com genótipo 1b). Outras associações foram realizadas, sendo tratado apenas um paciente NR (genótipo 1a).

No período de tratamento acima de 76 semanas, foram obtidas as seguintes respostas: três pacientes tratados com interferon, sendo dois NR e um BT (todos com genótipo 1b). No grupo de interferon peguilado associado um paciente NR (genótipo 1a). Outras associações de tratamento três pacientes: um RC (genótipo 3a), um RVS (genótipo 1b) e um NR (genótipo 1b).

Outra informação importante sobre os pacientes é a presença de cirrose, diagnosticada a partir da biópsia hepática. Cerca de 30 pacientes (18,6%) da amostra total do estudo apresentavam alterações estruturais de nível 4, ou seja, cirrose, plenamente identificada por meio de biópsia ou predomínio de áreas nodulares em relação a lóbulos remanescentes, agravando ainda o quadro desses pacientes. Apenas três pacientes (1,9%) do total apresentaram material insuficiente para a realização da biópsia hepática, dado encontrado em prontuário médico.

5.2 Resposta ao tratamento

De acordo com o tipo de resposta ao tratamento para a hepatite crônica C, os pacientes foram agrupados de acordo com o medicamento utilizado (Tabela 10).

Tabela 10 - Distribuição dos indivíduos de cada grupo de medicamento quanto à resposta ao tratamento da hepatite crônica C

Resposta Tratamento	INF	PEG 2b80	PEG 2a180	PEG 2b80+ PEG 2a180	INF+PEG 2b80, INF+PEG 2a180 e INF+PEG 2b80+PEG 2a180	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
RVS	28 (32,6)	5 (33,3)	3 (23,1)	17 (40,5)	2 (40,0)	55 (34,2)
NR	49 (57,0)	9 (60,0)	8 (61,5)	18 (42,9)	2 (40,0)	86 (53,4)
RC	4 (4,7)	1 (6,7)	1 (7,7)	5 (11,9)	1 (20,0)	12 (7,5)
BT	3 (3,5)	0	1 (7,7)	1 (2,4)	0	5 (3,1)
RT	2 (2,3)	0	0	1 (2,4)	0	3 (1,9)

RVS, resposta virológica sustentada; NR, não respondedores; RC, recidivantes; BT, *breakthrough* e RT, resposta tardia

Prevaleceram como respostas ao tratamento, pacientes não respondedores (53,4%), seguidos de resposta virológica sustentada (34,2%) e outras respostas (12,4%). Não há diferença significativa de tipo de resposta por grupo de tratamento ($p=0,8145$). Os dados da Tabela 11 demonstram a relação entre resposta ao tratamento e a média das idades dos pacientes portadores de hepatite crônica C.

Tabela 11 - Relação entre resposta ao tratamento e idade em anos dos pacientes portadores de hepatite crônica C

Resposta ao Tratamento	n(%)	Média Idade (anos)	DP (±)
RVS	55 (34,2)	54	10,70
NR	86 (53,4)	53	11,46
RC	12 (7,5)	54	7,62
BT	5 (3,1)	52	19,93
RT	3 (1,9)	56	3,55

RVS, resposta virológica sustentada; NR, não respondedores; RC, recidivantes; BT, *breakthrough*, RT, resposta tardia e DP, desvio-padrão

Os pacientes em uso de interferon convencional ou peguilado podem apresentar algumas complicações resultantes do tratamento, como anemia e/ou leucopenia, sendo assim incluídos no manejo de tratamento os fatores de crescimento mieloide como a eritropoietina e filgrastim(41), também chamados de terapia de suporte. Os dados da Tabela 12 evidenciam que os grupos de interferon peguilado e associações (25 de 161 pacientes, 15,5%) usaram mais terapia de suporte quando comparados com o interferon convencional (3 de 161 pacientes, 1,9%).

Tabela 12 - Distribuição dos indivíduos de cada grupo de medicamento quanto ao uso de terapia de suporte durante o tratamento da hepatite crônica C

Terapia Suporte	INF	PEG 2b80	PEG 2a180	PEG 2b80+ PEG 2a180	INF+PEG 2b80, INF+PEG 2a180 e INF+PEG 2b80+PEG 2a180	Total	p-valor
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
Sim	3 (3,5)	6 (40,0)	4 (30,8)	14 (33,3)	1 (20,0)	28 (17,4)	
Não	83 (96,5)	9 (60,0)	9 (69,2)	28 (66,7)	4 (80,0)	133 (82,6)	<0,0001

Há diferença significativa de terapia de suporte por grupo, pacientes do grupo de interferon apresentam menor percentual de uso de terapia de suporte do que os outros grupos, conforme demonstrado nos dados da Figura 5.

Figura 5 - Comparativo do uso de Terapia de Suporte entre os grupos de tratamento da hepatite crônica C

5.3 Custo do tratamento

O estudo verificou o custo do tratamento da hepatite crônica C em um hospital terciário de ensino e pesquisa, que será demonstrado entre os grupos de medicamentos.

Para esta avaliação, consideraram-se apenas os valores do interferon convencional e peguilado (2a 180mcg e 2b 80mcg), ribavirina 250mg, eritropoietina (4.000UI e 10.000UI), filgrastim 300mcg e paracetamol 500mg.

Os outros medicamentos utilizados concomitantemente pelos pacientes não foram analisados.

O custo do tratamento foi calculado baseado na média dos valores anuais, de 2005 até 2010, dos medicamentos padronizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, para o tratamento da hepatite crônica C, fornecidos pela Divisão de Farmácia do IC-HCFMUSP. Assim, a distribuição do custo do tratamento da hepatite crônica C entre os indivíduos de cada grupo de medicamento foi descrita, de acordo com cada ano.

O cálculo foi baseado na quantidade de medicamento dispensado para cada paciente, gerando, assim, o custo total por grupo de medicamento, o custo por paciente e a relação entre custo por paciente e a porcentagem da resposta virológica sustentada, para assim, estabelecer o valor gasto para se obter um por cento de resposta virológica sustentada por grupo de medicamentos para tratamento da hepatite crônica C.

Os dados da Tabela 13 demonstram o custo do tratamento no ano de 2005 e a relação de custo por paciente e a resposta virológica sustentada de cada grupo.

Tabela 13 - Distribuição do custo do tratamento da hepatite crônica C entre os indivíduos de cada grupo de medicamento no ano de 2005

Custo Tratamento	INF	PEG 2b80	PEG 2a180	PEG 2b80+ PEG 2a180	INF+PEG 2b80, INF+PEG 2a180 e INF+PEG 2b80+PEG 2a180
INF	R\$ 43.669,10	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 2.082,80
PEG 2b80	R\$ 0,00	R\$ 252.984,00	R\$ 0,00	R\$ 456.168,00	R\$ 11.952,00
PEG 2a180	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 226.396,40	R\$ 408.109,30	R\$ 52.428,64
Ribavirina	R\$ 14.033,60	R\$ 1.793,40	R\$ 1.569,40	R\$ 5.707,80	R\$ 705,60
Filgrastim	R\$ 1.742,62	R\$ 2.408,34	R\$ 567,82	R\$ 4.620,88	R\$ 332,86
Eritropoietina 4.000 UI	R\$ 0,00	R\$ 57,33	R\$ 251,37	R\$ 39,69	R\$ 0,00
Eritropoietina 10.000 UI	R\$ 0,00	R\$ 2.160,49	R\$ 0,00	R\$ 6.221,17	R\$ 0,00
Paracetamol 500 mg	R\$ 4.856,90	R\$ 515,10	R\$ 32,30	R\$ 771,80	R\$ 73,10
Custo Total	R\$ 64.302,22	R\$ 259.918,66	R\$ 228.817,29	R\$ 881.638,64	R\$ 67.575,00
Custo por paciente	R\$ 747,70	R\$ 17.327,91	R\$ 17.601,33	R\$ 20.991,40	R\$ 13.515,00
Total pacientes	86	15	13	42	5
RVS pacientes	28	5	3	17	2
RVS %	32,6%	33,3%	23,1%	40,5%	40,0%
Custo por paciente / RVS	R\$ 22,97	R\$ 519,84	R\$ 762,72	R\$ 518,61	R\$ 337,88

Para estes dados apresentados, o maior custo por paciente foi observado no grupo tratado com Alfapeginterferona 2a.

Os dados da Tabela 14 demonstram o custo do tratamento no ano de 2006, a relação de custo por paciente e a resposta virológica sustentada de cada grupo.

Tabela 14 - Distribuição do custo do tratamento da hepatite crônica C entre os indivíduos de cada grupo de medicamento no ano de 2006

Custo Tratamento	INF	PEG 2b80	PEG 2a180	PEG 2b80+ PEG 2a180	INF+PEG 2b80, INF+PEG 2a180 e INF+PEG 2b80+PEG 2a180
INF	R\$ 147.303,33	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 7.025,64
PEG 2b80	R\$ 0,00	R\$ 258.231,64	R\$ 0,00	R\$ 465.630,28	R\$ 12.199,92
PEG 2a180	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 207.480,00	R\$ 374.010,00	R\$ 48.048,00
Ribavirina	R\$ 13.031,20	R\$ 1.665,30	R\$ 1.457,30	R\$ 5.300,10	R\$ 655,20
Filgrastim	R\$ 1.603,78	R\$ 2.216,46	R\$ 522,58	R\$ 4.252,72	R\$ 306,34
Eritropoietina 4.000 UI	R\$ 0,00	R\$ 66,82	R\$ 292,98	R\$ 46,26	R\$ 0,00
Eritropoietina 10.000 UI	R\$ 0,00	R\$ 2.407,00	R\$ 0,00	R\$ 6.931,00	R\$ 0,00
Paracetamol 500 mg	R\$ 3.142,70	R\$ 333,30	R\$ 20,90	R\$ 499,40	R\$ 47,30
Custo Total	R\$ 165.081,01	R\$ 264.920,52	R\$ 209.773,76	R\$ 856.669,76	R\$ 68.282,40
Custo por paciente	R\$ 1.919,55	R\$ 17.661,37	R\$ 16.136,44	R\$ 20.396,90	R\$ 13.656,48
Total pacientes	86	15	13	42	5
RVS pacientes	28	5	3	17	2
RVS %	32,6%	33,3%	23,1%	40,5%	40,0%
Custo por paciente / RVS	R\$ 58,96	R\$ 529,84	R\$ 699,25	R\$ 503,92	R\$ 341,41

Para estes dados apresentados, o maior custo por paciente foi novamente observado no grupo tratado com Alfapeginterferona 2a.

Os dados da Tabela 15 demonstram o custo do tratamento no ano de 2007, a relação de custo por paciente e a resposta virológica sustentada de cada grupo.

Tabela 15 - Distribuição do custo do tratamento da hepatite crônica C entre os indivíduos de cada grupo de medicamento no ano de 2007

Custo Tratamento	INF	PEG 2b80	PEG 2a180	PEG 2b80+ PEG 2a180	INF+PEG 2b80, INF+PEG 2a180 e INF+PEG 2b80+PEG 2a180
INF	R\$ 200.771,35	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 9.575,80
PEG 2b80	R\$ 0,00	R\$ 249.428,00	R\$ 0,00	R\$ 449.756,00	R\$ 11.784,00
PEG 2a180	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 180.089,60	R\$ 324.635,20	R\$ 41.704,96
Ribavirina	R\$ 14.033,60	R\$ 1.793,40	R\$ 1.569,40	R\$ 5.707,80	R\$ 705,60
Filgrastim	R\$ 1.228,20	R\$ 1.697,40	R\$ 400,20	R\$ 3.256,80	R\$ 234,60
Eritropoietina 4.000 UI	R\$ 0,00	R\$ 220,22	R\$ 965,58	R\$ 152,46	R\$ 0,00
Eritropoietina 10.000 UI	R\$ 0,00	R\$ 1.794,46	R\$ 0,00	R\$ 5.167,18	R\$ 0,00
Paracetamol 500 mg	R\$ 571,40	R\$ 60,60	R\$ 3,80	R\$ 90,80	R\$ 8,60
Custo Total	R\$ 216.604,55	R\$ 254.994,08	R\$ 183.028,58	R\$ 788.766,24	R\$ 64.013,56
Custo por paciente	R\$ 2.518,66	R\$ 16.999,61	R\$ 14.079,12	R\$ 18.780,15	R\$ 12.802,71
Total pacientes	86	15	13	42	5
RVS pacientes	28	5	3	17	2
RVS %	32,6%	33,3%	23,1%	40,5%	40,0%
Custo por paciente / RVS	R\$ 77,36	R\$ 509,99	R\$ 610,10	R\$ 463,98	R\$ 320,07

O maior custo por paciente, para estes dados apresentados, foi observado no grupo tratado com Alfapeginterferona 2a.

Os dados da Tabela 16 demonstram o custo do tratamento no ano de 2008, a relação de custo por paciente e a resposta virológica sustentada de cada grupo.

Tabela 16 - Distribuição do custo do tratamento da hepatite crônica C entre os indivíduos de cada grupo de medicamento no ano de 2008

Custo Tratamento	INF	PEG 2b80	PEG 2a180	PEG 2b80+ PEG 2a180	INF+PEG 2b80, INF+PEG 2a180 e INF+PEG 2b80+PEG 2a180
INF	R\$ 204.073,16	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 9.733,28
PEG 2b80	R\$ 0,00	R\$ 232.125,52	R\$ 0,00	R\$ 418.557,04	R\$ 10.966,56
PEG 2a180	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 147.303,20	R\$ 265.533,40	R\$ 34.112,32
Ribavirina	R\$ 19.045,60	R\$ 2.433,90	R\$ 2.129,90	R\$ 7.746,30	R\$ 957,60
Filgrastim	R\$ 1.242,44	R\$ 1.717,08	R\$ 404,84	R\$ 3.294,56	R\$ 237,32
Eritropoietina 4.000 UI	R\$ 0,00	R\$ 218,53	R\$ 958,17	R\$ 151,29	R\$ 0,00
Eritropoietina 10.000 UI	R\$ 0,00	R\$ 1.569,53	R\$ 0,00	R\$ 4.519,49	R\$ 0,00
Paracetamol 500 mg	R\$ 1.999,90	R\$ 212,10	R\$ 13,30	R\$ 317,80	R\$ 30,10
Custo Total	R\$ 226.361,10	R\$ 238.276,66	R\$ 150.809,41	R\$ 700.119,88	R\$ 56.037,18
Custo por paciente	R\$ 2.632,11	R\$ 15.885,11	R\$ 11.600,72	R\$ 16.669,52	R\$ 11.207,44
Total pacientes	86	15	13	42	5
RVS pacientes	28	5	3	17	2
RVS %	32,6%	33,3%	23,1%	40,5%	40,0%
Custo por paciente / RVS	R\$ 80,84	R\$ 476,55	R\$ 502,70	R\$ 411,84	R\$ 280,19

O maior custo por paciente, para estes dados apresentados, foi observado no grupo tratado com Alfapeginterferona 2a.

Os dados da Tabela 17 demonstram o custo do tratamento no ano de 2009, a relação de custo por paciente e a resposta virológica sustentada de cada grupo.

Tabela 17 - Distribuição do custo do tratamento da hepatite crônica C entre os indivíduos de cada grupo de medicamento no ano de 2009

Custo Tratamento	INF	PEG 2b80	PEG 2a180	PEG 2b80+ PEG 2a180	INF+PEG 2b80, INF+PEG 2a180 e INF+PEG 2b80+PEG 2a180
INF	R\$ 204.605,71	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 9.758,68
PEG 2b80	R\$ 0,00	R\$ 212.283,04	R\$ 0,00	R\$ 382.778,08	R\$ 10.029,12
PEG 2a180	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 137.696,80	R\$ 248.216,60	R\$ 31.887,68
Ribavirina	R\$ 20.048,00	R\$ 2.562,00	R\$ 2.242,00	R\$ 8.154,00	R\$ 1.008,00
Filgrastim	R\$ 967,43	R\$ 1.337,01	R\$ 315,23	R\$ 2.565,32	R\$ 184,79
Eritropoietina 4.000 UI	R\$ 0,00	R\$ 218,53	R\$ 958,17	R\$ 151,29	R\$ 0,00
Eritropoietina 10.000 UI	R\$ 0,00	R\$ 1.601,07	R\$ 0,00	R\$ 4.610,31	R\$ 0,00
Paracetamol 500 mg	R\$ 571,40	R\$ 60,60	R\$ 3,80	R\$ 90,80	R\$ 8,60
Custo Total	R\$ 226.192,54	R\$ 218.062,25	R\$ 141.216,00	R\$ 646.566,40	R\$ 52.876,87
Custo por paciente	R\$ 2.630,15	R\$ 14.537,48	R\$ 10.862,77	R\$ 15.394,44	R\$ 10.575,37
Total pacientes	86	15	13	42	5
RVS pacientes	28	5	3	17	2
RVS %	32,6%	33,3%	23,1%	40,5%	40,0%
Custo por paciente / RVS	R\$ 80,78	R\$ 436,12	R\$ 470,72	R\$ 380,33	R\$ 264,38

O maior custo por paciente, para estes dados apresentados, foi observado no grupo tratado com Alfapeginterferona 2a.

Os dados da Tabela 18 demonstram o custo do tratamento no ano de 2010, a relação de custo por paciente e a resposta virológica sustentada de cada grupo.

Tabela 18 - Distribuição do custo do tratamento da hepatite crônica C entre os indivíduos de cada grupo de medicamento no ano de 2010

Custo Tratamento	INF	PEG 2b80	PEG 2a180	PEG 2b80+ PEG 2a180	INF+PEG 2b80, INF+PEG 2a180 e INF+PEG 2b80+PEG 2a180
INF	R\$ 210.570,27	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 10.043,16
PEG 2b80	R\$ 0,00	R\$ 181.005,48	R\$ 0,00	R\$ 326.379,96	R\$ 8.551,44
PEG 2a180	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 135.280,00	R\$ 243.860,00	R\$ 31.328,00
Ribavirina	R\$ 14.033,60	R\$ 1.793,40	R\$ 1.569,40	R\$ 5.707,80	R\$ 705,60
Filgrastim	R\$ 952,30	R\$ 1.316,10	R\$ 310,30	R\$ 2.525,20	R\$ 181,90
Eritropoietina 4.000 UI	R\$ 0,00	R\$ 222,82	R\$ 976,98	R\$ 154,26	R\$ 0,00
Eritropoietina 10.000 UI	R\$ 0,00	R\$ 2.002,79	R\$ 0,00	R\$ 5.767,07	R\$ 0,00
Paracetamol 500 mg	R\$ 1.142,80	R\$ 121,20	R\$ 7,60	R\$ 181,60	R\$ 17,20
Custo Total	R\$ 226.698,97	R\$ 186.461,79	R\$ 138.144,28	R\$ 584.575,89	R\$ 50.827,30
Custo por paciente	R\$ 2.636,03	R\$ 12.430,79	R\$ 10.626,48	R\$ 13.918,47	R\$ 10.165,46
Total pacientes	86	15	13	42	5
RVS pacientes	28	5	3	17	2
RVS %	32,6%	33,3%	23,1%	40,5%	40,0%
Custo por paciente / RVS	R\$ 80,96	R\$ 372,92	R\$ 460,48	R\$ 343,87	R\$ 254,14

O maior custo por paciente, para estes dados apresentados, foi observado no grupo tratado com Alfapeginterferona 2a.

A relação entre custo por paciente e resposta virológica sustentada no tratamento da hepatite crônica C entre os indivíduos de cada grupo de medicamento no período de 2005 a 2010 é representada nos dados da Tabela 19.

Tabela 19 - Relação entre custo por paciente e resposta virológica sustentada no tratamento da hepatite crônica C entre os indivíduos de cada grupo de medicamento no período de 2005 a 2010

Custo por paciente / RVS	INF	PEG 2b80	PEG 2a180	PEG 2b80+ PEG 2a180	INF+PEG 2b80, INF+PEG 2a180 e INF+PEG 2b80+PEG 2a180
2005	R\$ 22,97	R\$ 519,84	R\$ 762,72	R\$ 518,61	R\$ 337,88
2006	R\$ 58,96	R\$ 529,84	R\$ 699,25	R\$ 503,92	R\$ 341,41
2007	R\$ 77,36	R\$ 509,99	R\$ 610,10	R\$ 463,98	R\$ 320,07
2008	R\$ 80,84	R\$ 476,55	R\$ 502,70	R\$ 411,84	R\$ 280,19
2009	R\$ 80,78	R\$ 436,12	R\$ 470,72	R\$ 380,33	R\$ 264,38
2010	R\$ 80,96	R\$ 372,92	R\$ 460,48	R\$ 343,87	R\$ 254,14

É importante ressaltar que no uso do Alfapeginterferona 2b 80mcg (Pegintron®) é necessário ajustar a dose por peso do paciente, possibilitando a divisão de medicamento entre pacientes. Desta forma, o paciente não retira o medicamento na Farmácia Ambulatorial do HCFMUSP, mas, sim, é feito um agendamento prévio no hospital-dia para receber a medicação e assim uma ampola podendo ser utilizada por mais de um paciente, gerando uma economia no tratamento.

Para este estudo, no grupo de 15 pacientes tratados com Alfapeginterferona 2b 80mcg, sem o fracionamento da dose seriam gastos

508 frascos, mas com o fracionamento adequado e, assim, no reaproveitamento do medicamento para vários pacientes seriam gastos 473 frascos, gerando uma economia de 35 frascos de Alfapeginterferona 2b 80mcg.

Discussão

6 DISCUSSÃO

Antes de considerar os resultados, é necessário comentar os possíveis vieses, o presente estudo trata-se de uma análise retrospectiva dos resultados observados em uma coorte de pacientes que recebeu medicamentos para o tratamento da hepatite crônica C em programa de saúde pública, quando o ideal seria um estudo prospectivo, randomizado e controlado.

Por ser um estudo retrospectivo, alguns dados registrados foram obtidos da transcrição de prontuários médicos, havendo assim, uma grande variação da qualidade das informações colhidas, pois muitos prontuários avaliados estavam incompletos, entretanto, estes foram excluídos durante o processo de seleção dos pacientes.

Adicionalmente, sendo este tratamento de alto custo, estima-se que a maioria dos pacientes com VHC tenha procurado obtê-lo gratuitamente. É possível que os pacientes tratados na rede pública, pelas dificuldades sabidamente conhecidas, possam não ter o mesmo padrão de seguimento que os atendidos na rede privada.

Todo estudo realizado em ambulatórios de especialidades acaba sofrendo um viés de seleção, sobretudo na admissão, o que dificulta a generalização dos dados obtidos para a população geral, ou seja, compromete a validade externa dos achados.

Esta dissertação teve como interesse avaliar a resposta dos pacientes com hepatite crônica C, retratando um hospital terciário de ensino e pesquisa, mas de alta complexidade, com um maior número de comorbidades, incluindo pacientes em lista de transplante hepático e com maior dificuldade de tratamento.

No Departamento de Gastroenterologia do HCFMUSP, existe uma população diferenciada como os pacientes em lista de transplante hepático. Estes são considerados mais complexos, cirróticos e com uma resposta virológica menor (30 dos 161 pacientes, 18,6%) ao compararmos com os demais.

Um dos métodos deste trabalho foi a pesquisa em bancos de dados, que facilitou a obtenção das informações, levando a uma economia de tempo e custo, pois evita a elaboração de estudos prospectivos. Entretanto, a análise dos dados torna-se mais difícil, exigindo assim um grande domínio na manutenção e alimentação das planilhas para obtenção dos dados.

Neste estudo, o gênero masculino foi mais frequente nos pacientes tratados com alfapeginterferona 2a 180mcg (nove pacientes, 69,3%) e na associação dos peguilados (23 pacientes, 54,8%), provavelmente devido ao maior peso. A taxa de resposta sustentada foi maior nas mulheres, quando comparadas aos homens, o que também é descrito na literatura ⁽³⁷⁾ ⁽²⁷⁾, mas a probabilidade de desenvolver cirrose em 30 anos nos homens (13% a 46%) é maior, quando comparado as mulheres (1% a 29%)⁽⁴⁹⁾.

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C⁽⁴¹⁾, existem alguns critérios a serem seguidos para o

tratamento dos pacientes, como limite de idade, por exemplo. Entretanto, neste trabalho observou-se que alguns pacientes estavam fora do protocolo, talvez por que na prática clínica estes também possam se beneficiar com o tratamento. Mas, o grupo de seis pacientes fora do protocolo, apenas um que foi tratado com interferon alfa convencional, alcançou resposta virológica sustentada (ressalta-se que no início do tratamento este paciente estava dentro do limite de idade), comprovando que pacientes acima de 70 anos têm menor benefício com o tratamento.

A identificação do genótipo do vírus da hepatite C é fundamental para o prognóstico e determinação do tempo de tratamento para o paciente. A eficácia da terapia é avaliada pela resposta virológica sustentada, ou seja, níveis indetectáveis do RNA viral (abaixo do limite de detecção: 50UI/ml ou menor). Entre os pacientes do Departamento de Gastroenterologia elegíveis para o estudo, o genótipo 1 foi encontrado de forma mais frequente (104 casos), seguido pelo genótipo 3 (52 casos), genótipo 2 (4 casos) e um caso com o genótipo 4.

Verificou-se assim uma semelhança com a literatura, pois no Brasil, há importantes variações regionais e por grupos populacionais, sendo, em termos gerais o genótipo 1 o mais prevalente (64,9%), seguido dos genótipos 3 (30,2%) e 2 (4,6%)⁽⁹⁾.

Em nosso país, o protocolo de tratamento para VHC⁽⁴¹⁾, preconiza o tratamento para o genótipo 1, o uso alfapeginterferona com ribavirina, por 48 semanas. Para pacientes com genótipo 2 e 3, o tratamento com interferon e ribavirina por 24 semanas. Pacientes não respondedores, com qualquer tipo

de genótipo, pacientes recidivantes têm o direito de retratamento com interferon peguilado.

Nesta dissertação, um achado diferente foram os grupos de tratamento encontrados, talvez por uma indefinição nas condutas de tratamento do vírus da hepatite C no Brasil ou por dificuldade de obtenção dos medicamentos, em se tratando de uma instituição pública.

Neste estudo foram selecionados 161 pacientes, divididos entres os grupos para tratamento da hepatite crônica C: Interferon alfa 2a 3.000.000 UI (86 pacientes, 53,4%); Alfapeginterferona 2b 80mcg (15 pacientes, 9,3%); Alfapeginterferona 2a 180mcg (13 pacientes, 8,1%); Alfapeginterferona 2b 80mcg e Alfapeginterferona 2a 180mcg (42 pacientes, 26,1%) e Interferon alfa 2a 3.000.000 UI e Alfapeginterferona 2b 80mcg; Interferon alfa 2a 3.000.000 UI e Alfapeginterferona 2a 180mcg; Interferon alfa 2a 3.000.000 UI, Alfapeginterferona 2b 80mcg e Alfapeginterferona 2a 180mcg (5 pacientes 3,1%).

O tratamento da hepatite crônica C com interferon alfa convencional em monoterapia, geralmente, resulta em resposta virológica sustentada (RVS) inferior a 20% ⁽³⁷⁾. O interferon alfa em combinação com a ribavirina é mais eficaz, com 38% a 43% dos pacientes atingindo a RVS 6 meses após completar 48 semanas de tratamento ⁽³⁷⁾ ⁽³⁹⁾. A resposta à monoterapia com interferon alfa convencional é limitada por uma meia-vida curta, amplas flutuações dos níveis terapêuticos da droga e intervalos frequentes de administrações. Este perfil farmacocinético desfavorável e a cinética do vírus

da hepatite C levaram a recomendações de administração 3 vezes por semana ou, inclusive, a administração diária⁽⁵⁰⁾.

A tecnologia de peguilação melhorou os perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos do interferon. Atualmente, as duas moléculas diferentes de interferon peguilado encontram-se disponíveis para o tratamento da hepatite crônica C: alfapeginterferona 2b e alfapeginterferona 2a. A ligação desta ampla molécula ramificada de polietilenoglicol ao interferon melhora as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, com um aumento da meia-vida sérica e níveis determinando supressão viral constante durante 7 dias do esquema de administração semanal.

O vírus da hepatite C tem sido identificado, como uma das maiores causas de doença do fígado, sendo estimado que 170 milhões de pessoas estejam infectadas no mundo. Uma proporção considerável dos indivíduos infectados desenvolve doença crônica, progressiva, que pode levar à cirrose hepática e ao carcinoma hepatocelular⁽⁵¹⁾. Atualmente, a terapia que demonstrou uma maior eficiência no combate à infecção por vírus da hepatite C é baseada na administração de alfapeginterferona e ribavirina. Mas, esse tratamento apresenta alto custo produz significantes efeitos colaterais e somente 50% - 60% das pessoas infectadas adquirem resposta virológica sustentada ^{(52) (53)}.

Em dois grandes estudos clínicos multicêntricos, duplo-cegos, randomizados, nos quais a ribavirina foi utilizada, a taxa de resposta virológica sustentada global da alfapeginterferona 2a foi de 56%, em 453

pacientes⁽³²⁾, comparada com a alfapeginterferona 2b que foi de 54%, em 511 pacientes⁽³³⁾.

Outro estudo comparou a eficácia e a segurança no tratamento da hepatite crônica C com alfapeginterferona 2a e 2b em combinação com a ribavirina, a resposta virológica sustentada global nos pacientes tratados com alfapeginterferona 2a foi de 68,8% e com alfapeginterferona 2b foi de 54,4%⁽⁵⁴⁾.

Um estudo alemão multicêntrico, de vida prática e rotineira avaliou a eficácia e a tolerabilidade em dois grupos tratados com alfapeginterferona 2a e 2b, associados à ribavirina. Pacientes com parâmetros de referência apresentaram como resposta virológica sustentada de 59,9% no grupo tratado com alfapeginterferona 2a e 55,9% nos tratados com alfapeginterferona 2b. Para os pacientes com genótipo 1, a resposta virológica sustentada foi de 49,6% nos pacientes com alfapeginterferona 2a, e 43,7% nos pacientes com alfapeginterferona 2b⁽⁵⁵⁾.

A eficácia foi semelhante aos ensaios clínicos randomizados, mas os resultados deste trabalho comparados com a literatura apresentaram menor resposta virológica sustentada com as alternativas estudadas. Prevaleram como respostas ao tratamento: pacientes não respondedores (53,4%), seguidos de resposta virológica sustentada (34,2%) e outras respostas (12,4%). Não houve diferença significativa de tipo de resposta por grupo de tratamento (p : 0,8145). Os dados da Tabela 10 demonstraram a distribuição dos indivíduos de cada grupo de medicamento quanto à resposta ao tratamento da hepatite crônica C.

Outro fator importante observado foi que muitos pacientes suspendem precocemente o tratamento da hepatite C pelos efeitos colaterais dos medicamentos utilizados que incluem sintomas, como mialgia, febre; alterações hematológicas, como anemia, leucopenia e plaquetopenia; alterações psiquiátricas; distúrbios da função tireoidiana, entre outros. Em um grande estudo clínico com 859 pacientes coinfetados utilizando alfapeginterferona 2a ou interferon convencional associado ou não à ribavirina⁽⁵⁶⁾, mostrou que 31,8% dos pacientes suspenderam o tratamento durante o estudo, seja por falta de adesão ao tratamento ou em razão dos eventos adversos. Seiscentos e vinte pacientes (95,4%) apresentaram algum tipo de evento adverso, e em 18,6% foram considerados sérios. Em outro estudo⁽⁵⁷⁾, 34 (35%) de 95 pacientes coinfetados por VHC/HIV em tratamento com alfapeginterferona 2b ou interferon convencionais associados à ribavirina descontinuaram o tratamento em razão dos eventos adversos ou outras razões relacionadas ao paciente.

Neste estudo, o uso de terapia de suporte encontrado foi menor no grupo de pacientes tratados com interferon convencional. Os dados da Tabela 12 evidenciam que os grupos de interferon peguilado e associações (25 de 161 pacientes, 15,5%) usaram mais terapia de suporte quando comparados com o interferon convencional (3 de 161 pacientes, 1,9%).

Por se tratar de um estudo pragmático, as vantagens deste estudo são amplas e intensamente descritas na literatura, os gestores na área da saúde pública necessitam crescentemente de evidências científicas para apoiar as recomendações dos protocolos clínicos, diretrizes terapêuticas e

políticas de saúde. Contudo, frequentemente, as evidências científicas, quando disponíveis não se mostram capazes de responder às suas questões, pois foram produzidas, segundo perspectivas distintas.

A preocupação com a forma de utilização de recursos tem constituído, tema de debate no campo da definição e execução de políticas de saúde. Essa preocupação acentua-se na medida que a disponibilidade de novas tecnologias para a atenção à saúde é contraposta pela viabilidade de sustentar seu custo. Na realidade brasileira, onde o SUS é o principal financiador de serviços e tem como pressupostos a universalidade e a integralidade da atenção, a discussão ganha relevância frente à necessidade de aplicar recursos de modo apropriado, a fim de garantir o atendimento às necessidades diversas, contando com recursos finitos.

A demanda por avaliações econômicas voltadas ao tratamento da hepatite C é evidente nos trabalhos empreendidos por organismos internacionais de avaliação tecnológica em saúde ^(28, 58-59). O interesse pelo tema associa-se às significativas taxas de prevalência da infecção que pode evoluir para formas graves ou fatais. Ademais, os protocolos de tratamento medicamentoso usado contra a infecção encontram-se em desenvolvimento, existindo entre as propostas mais consolidadas ampla variação em seus custos e resultados.

É importante ressaltar que no uso do alfapeginterferona 2b é necessário ajustar a dose por peso do paciente, possibilitando a divisão de medicamento entre pacientes. Desta forma, o paciente não retira o medicamento na Farmácia Ambulatorial do HCFMUSP, mas, sim, é feito um

agendamento prévio no hospital-dia para receber a medicação e, assim, uma ampola pode ser utilizada por mais de um paciente, gerando uma economia no tratamento. Vale salientar, que um das vantagens da alfapeginterferona 2a (dose fixa por paciente), é a liberação para uso domiciliar, dispensando os custos com hospital-dia, mas devido a políticas da instituição isto ainda não faz parte da realidade.

Ao compararmos os custos, é possível diferenciar as terapias com interferon peguilado, mesmo com valores de preço semelhantes por ampola, os valores totais com o tratamento são bem diferentes. Mesmo com o uso de terapia de suporte maior com o alfapeginterferona 2b, a possibilidade de uso de uma ampola por mais de um paciente reflete ainda assim ao compararmos os valores totais do custo que foram menores.

A relação entre custo por paciente e a resposta virológica sustentada entre os indivíduos de cada grupo de tratamento da hepatite crônica C no período de 2005 até 2010 apresentou uma variação, para o interferon convencional houve um aumento no valor, enquanto para os interferons peguilados ocorreu uma redução do valor de cada medicamento.

Esse trabalho de vida real/prática que buscou avaliar os custos reais entre as diferentes alternativas para o tratamento da hepatite crônica C, disponibilizado em um hospital terciário com paciente de grande complexidade no Brasil, possa auxiliar os gestores na área da saúde pública com evidências científicas para apoiar as recomendações dos protocolos clínicos, diretrizes terapêuticas e políticas de saúde.

Conclusões

7 CONCLUSÕES

O propósito desse estudo, avaliar os custos e a efetividade no tratamento da hepatite crônica C no Departamento de Gastroenterologia do HC-FMUSP, período de 07/2005 até 10/2007, assim, 161 pacientes foram elegíveis e divididos conforme o tipo de tratamento encontrado.

Prevalendo como resposta ao tratamento os pacientes não respondedores (86 pacientes, 53,4%), seguido da resposta virológica sustentada (55 pacientes, 34,2%) sendo semelhante entre as alternativas, e menor quando comparada a literatura e outras resposta (20 pacientes, 12,4%). De acordo com os grupos de tratamento encontrado no estudo a resposta virológica sustentada foi a seguinte: 28 pacientes, 32,6% tratados com interferon convencional; cinco pacientes, 33,3% tratados com alfapeginterferona 2b; três pacientes, 23,1% tratados com alfapeginterferona 2a; 17 pacientes, 40,5% tratados com a associação dos interferons peguilados e dois pacientes, 40,0% tratados com a associação de interferon convencional com o peguilado.

O uso de Terapia de Suporte (eritropoietina e filgrastim) foi semelhante entre os pacientes tratados com interferon peguilado (seis pacientes, 40,0% com alfapeginterferona 2b 80mg e quatro pacientes, 30,8% com alfapeginterferona 2a 180mg), mas o interferon alfa convencional apresentou menor uso de terapia de suporte ao ser comparado com as formas peguiladas (três pacientes, 3,5%).

O custo do tratamento da hepatite crônica C no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo foi avaliado baseando-se na média anual dos valores de cada medicamento padronizado, pago pelo hospital durante os anos de 2005 a 2010. De todas as alternativas de tratamento encontradas durante o estudo, o custo do tratamento do alfapeginterferona 2b 80mg é menor do que alfapeginterferona 2a 180mg. Vale ressaltar ainda, que a dose do alfapeginterferona 2b 80mg é administrada conforme o peso do pacientes, podendo ser fracionada e reaproveitada de maneira adequada, para outros pacientes, gerando uma economia.

Anexos

8 ANEXOS

8.1 Aprovação do Comitê de Ética em pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 12/09/2007, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0612/07**, intitulado: "**AValiação EconôMica e da Efetividade no Tratamento da Hepatite Crônica C**" apresentado pelo Departamento de **GASTROENTEROLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Dra. Suzane Kioko Ono- Nita**

Pesquisador (a) Executante: **Ana Carolina Colmanetti Nogueira Garcia**

CAPPesq, 12 de Setembro de 2007

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

8.2 Bula do medicamento Alfapeginterferona 2a (Pegasys®)

Pegasys®

Roche

alfapeginterferona 2a

Agente Antiviral

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome do produto: Pegasys®

Nome genérico: alfapeginterferona 2a

Forma farmacêutica, via de administração e apresentação:

Solução injetável. Via subcutânea.

Caixa com 1 seringa preenchida contendo dose única 180 mcg de alfapeginterferona 2a em 0,5 mL.

USO ADULTO

Composição

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

Ingrediente ativo:

(alfapeginterferona 2a*)..... 180 mcg

* Alfainterferona 2a recombinante produzida por engenharia genética a partir da *Escherichia coli* conjugada com o bis-monometoxipolietilenoglicol com peso molecular de 40 KD.

Excipientes: cloreto de sódio, polissorbato 80, álcool benzílico, acetato de sódio, ácido acético, água para injeção.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações abaixo. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, favor informar ao seu médico.

1. AÇÃO DO MEDICAMENTO

Pegasys® possui as atividades antivirais e antiproliferativas *in vitro* da alfainterferona 2a. A interferona efetua sua ligação aos receptores específicos sobre a superfície da célula, iniciando um caminho complexo de sinalização intracelular e a rápida iniciação da transcrição de genes. Os genes estimulados pela interferona modulam muitos efeitos biológicos, incluindo inibição da multiplicação do vírus em células infectadas, inibição da proliferação celular e modulação do sistema imunológico (sistema de defesa). O tempo estimado para o início da ação farmacológica de Pegasys® é entre 24 e 36 horas após sua aplicação.

2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

Pegasys® está indicado para:

Hepatite Crônica B: Pegasys® está indicado para o tratamento de hepatite crônica B tanto na forma HBeAg-positiva como HBeAg-negativa em pacientes não-cirróticos e em pacientes cirróticos com doença hepática compensada e com evidência de replicação viral e inflamação hepática.

Hepatite Crônica C: Pegasys® isolado ou em combinação com ribavirina está indicado para o tratamento de hepatite crônica C em pacientes não-cirróticos e em pacientes cirróticos com doença hepática compensada. A combinação de Pegasys® e ribavirina está indicada em pacientes sem tratamento prévio e em pacientes que falharam ao tratamento prévio com alfainterferona (peguilada ou não-peguilada) combinada ou não a terapia com ribavirina.

Co-infecção HCV-HIV: Pegasys® isolado ou em combinação com ribavirina está indicado para o tratamento de hepatite crônica C em pacientes não-cirróticos e em pacientes cirróticos com doença hepática compensada co-infectados pelo HIV e clinicamente estáveis.

3. RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações:

Pegasys® é contra-indicado em:

- Pacientes com hipersensibilidade conhecida às alfa-interferonas, a produtos derivados de *Escherichia coli*, ao polietilenoglicol ou a qualquer componente do produto;
- Pacientes com hepatite auto-imune;
- Pacientes com cirrose descompensada;
- Pacientes cirróticos com HIV e HCV e escore *Child-Pugh* igual ou superior a 6;
- Neonatos e crianças até 3 anos de idade.

A terapia de combinação com Pegasys® e ribavirina não deve ser usada em mulheres que estejam grávidas. Favor consultar as informações de bula da ribavirina quando Pegasys® for usado em combinação com ribavirina.

Precauções e Advertências

O tratamento com Pegasys® isolado ou em terapia de combinação Pegasys® e ribavirina deve ser realizado sob a supervisão de um médico qualificado e poderá causar efeitos adversos moderados a graves sendo necessária redução de dose, interrupção temporária ou descontinuação permanente da terapia.

Antes do início do tratamento com Pegasys® ou da terapia de combinação Pegasys® e ribavirina, recomenda-se que todos os pacientes sejam submetidos a testes laboratoriais padrão. Após o início da terapia, estes testes devem ser realizados periodicamente a intervalos regulares.

Os tratamentos com Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina associaram-se à diminuição tanto da contagem total de glóbulos brancos como da contagem de neutrófilos (subtipo de glóbulo branco), iniciando-se geralmente dentro das duas primeiras semanas de tratamento. Nos estudos clínicos, a diminuição progressiva após 4 a 8 semanas de tratamento foi pouco frequente. A redução da dose ou interrupção da terapia é recomendada, a critério médico, quando houver uma queda significativa do número de glóbulos brancos. Assim, o acompanhamento do tratamento por um médico é fundamental. Os tratamentos com Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina associaram-se também à diminuição da contagem de plaquetas. Estas retornaram aos níveis pré-tratamento durante o período de observação após a interrupção da medicação. A redução de dose ou interrupção da terapia é recomendada, a critério médico, quando houver uma queda significativa do número de plaquetas. Assim, o acompanhamento do tratamento por um médico é fundamental.

Anemia foi observada em 13% dos pacientes tratados em estudos com Pegasys® e ribavirina 1.000 mg ou 1.200 mg/dia durante 48 semanas e 3% dos pacientes tratados em estudos com Pegasys® e ribavirina 800 mg/dia durante 24 semanas. A queda máxima nos glóbulos vermelhos ocorreu dentro das quatro primeiras semanas de terapia com ribavirina. Em caso de qualquer alteração do estado cardiovascular, a terapia com ribavirina deve ser interrompida. Favor consultar as informações de bula da ribavirina.

O uso da terapia combinada Pegasys® e ribavirina em pacientes com hepatite crônica C que falharam ao tratamento prévio não foi avaliado adequadamente nos pacientes que descontinuíaram a terapia prévia por eventos adversos hematológicos. Os médicos que considerarem a terapia nestes pacientes devem avaliar cuidadosamente os riscos e os benefícios do re-tratamento.

Febre pode estar associada com uma síndrome semelhante à gripe comumente relatada durante a terapia com interferona. No entanto, outras causas de febre persistente devem ser descartadas, particularmente em pacientes com baixa contagem de glóbulos brancos. Infecções sérias têm sido relatadas (bacterianas, virais, fúngicas) durante o tratamento com alfa-interferonas, incluindo Pegasys®. Deve-se iniciar imediatamente uma terapia anti-infecciosa apropriada e, a critério médico, considerar a descontinuação da terapia.

Exacerbação de doença auto-imune foi observada em pacientes que receberam alfainterferona. Pegasys® ou Pegasis® e ribavirina devem ser usados com cautela em pacientes com doenças auto-imunes.

O uso de alfainterferonas tem sido associado à exacerbação ou desencadeamento de psoríase. Pegasys® isolado ou em combinação com ribavirina deve ser usado com cautela em pacientes com psoríase e, no caso de aparecimento ou piora de lesões psoriáticas, deve-se considerar a interrupção da terapia a critério médico.

De forma semelhante ao constatado com outras interferonas, Pegasys® ou Pegasis® e ribavirina podem causar ou agravar doença na tireóide. A interrupção da terapia deve ser considerada, a critério médico, em pacientes cuja anormalidade da tireóide não pode ser tratada adequadamente. Foram observadas alterações na taxa de glicose do sangue e *diabetes mellitus* em pacientes tratados com alfainterferonas. Os pacientes com estas condições que não conseguem ser efetivamente controlados através da medicação não devem iniciar Pegasys® isoladamente nem terapia combinada Pegasys® e ribavirina. Os pacientes que desenvolvem estas condições durante o tratamento e não conseguem ser controlados através de medicação específica, a critério médico, devem interromper a terapia com Pegasys® ou Pegasis® e ribavirina.

Reações psiquiátricas graves podem ocorrer nos pacientes recebendo terapia com interferonas, incluindo Pegasys® ou Pegasis® e ribavirina. Pacientes devem ser informados quanto à possibilidade de desenvolvimento de depressão antes do início da terapia com Pegasys® ou Pegasis® e ribavirina e devem relatar imediatamente qualquer sinal ou sintoma de depressão. Em casos graves e a critério médico, a terapia deve ser interrompida devendo ser procurada uma avaliação psiquiátrica.

De forma semelhante ao constatado com outras interferonas, alterações na retina (parte posterior do olho e essencial à visão), que podem resultar em perda de visão, foram relatadas após o tratamento com Pegasys®. Pacientes com doenças oculares pré-existentes devem realizar exame oftalmológico periódico durante o tratamento com alfainterferonas. Todo paciente que apresentar queixa de diminuição ou perda da visão deve ser submetido a exame oftalmológico imediato. A critério médico, Pegasys® ou Pegasis® e ribavirina devem ser descontinuados em pacientes que desenvolvam um novo distúrbio oftalmológico ou o agravamento de um distúrbio já existente.

Ocorrências cardiovasculares como pressão alta, arritmia, falha da função do coração, dor no peito e infarto têm sido associados às terapias com interferonas, incluindo Pegasys® e Pegasis® e ribavirina. Caso seja constatada qualquer deterioração do estado cardiovascular, a critério médico, a terapia deve ser interrompida. Favor consultar as informações de bula da ribavirina.

Reações alérgicas agudas e sérias foram raramente observadas durante a terapia com alfainterferona. Caso tal reação ocorra durante o tratamento com Pegasys® ou Pegasis® e ribavirina, deve-se interromper o tratamento e instituir imediatamente tratamento medicamentoso adequado.

De forma semelhante ao constatado com outras alfainterferonas, sintomas pulmonares, incluindo casos fatais, foram relatados durante a terapia com Pegasys® isolado ou terapia combinada à ribavirina. Nestes casos e a critério médico, o tratamento deve ser descontinuado.

Pacientes que desenvolvem evidência de piora do funcionamento do fígado durante o tratamento com Pegasys® ou Pegasis® e ribavirina devem descontinuar a terapia.

Hepatite crônica C: como no caso de outras alfainterferonas, elevação nos níveis de enzimas hepáticas acima dos valores observados no início do tratamento foi verificada em pacientes tratados com Pegasys® ou com Pegasys® e ribavirina, incluindo pacientes com sucesso na terapia. Quando o aumento nos níveis dessas enzimas for progressivo (apesar da redução de dose) ou acompanhado por elevação de bilirrubina, a terapia deve ser descontinuada a critério médico.

Hepatite crônica B: diferentemente do que ocorre na hepatite C, exacerbações da doença durante a terapia não são incomuns e são caracterizadas por aumentos transitórios e potencialmente significativos dos níveis de enzimas hepáticas no sangue. Em estudos com Pegasys® em hepatite B, grandes aumentos dessas enzimas foram acompanhados por alterações leves em outros parâmetros também usados para avaliar o fígado, mas sem evidência de piora do seu funcionamento.

Co-infecção com HCV-HIV: pacientes co-infectados com cirrose grave que receberam terapia anti-HIV altamente ativa concomitantemente tiveram um risco aumentado de piora da função do fígado e, possivelmente, morte quando tratados com ribavirina em combinação com alfa-interferonas, incluindo Pegasys®. Durante o tratamento, os pacientes

co-infectados devem ser monitorados avaliando-se periodicamente o estado de funcionamento do fígado, devendo interromper imediatamente a terapia se apresentarem piora.

Gravidez e Amamentação

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

Pegasys® não deve ser usado em mulheres grávidas. Pegasys® não foi estudado quanto a seu efeito na fertilidade de mulheres e homens (capacidade de reprodução) nem quanto ao seu efeito teratogênico (má formação fetal, defeitos ao nascimento e possibilidade de aborto). De forma semelhante ao recomendado com outras alfa-interferonas, as mulheres em idade fértil recebendo terapia de Pegasys® devem ser advertidas para usar um método efetivo de contracepção durante a terapia.

A terapia com ribavirina é contra-indicada em mulheres que estejam grávidas e em parceiros masculinos de mulheres que estejam grávidas. Deve-se ter extremo cuidado para evitar gravidez em pacientes do sexo feminino ou em parceiras de pacientes do sexo masculino que estejam recebendo ribavirina. Favor consultar as informações de bula de ribavirina.

Não é conhecido se Pegasys® ou ribavirina são excretados pelo leite humano. Devido ao fato de muitos medicamentos serem excretados no leite humano e para evitar qualquer reação não desejada nas crianças lactentes decorrentes de Pegasys® ou ribavirina, a decisão de interromper o aleitamento ou o tratamento deve ser baseada na importância da terapia para a mãe. Favor consultar as informações de bula de ribavirina.

Pegasys® não foi testado quanto ao seu potencial de provocar câncer. Favor consultar as informações de bula de ribavirina.

Efeitos na capacidade de dirigir e usar máquinas

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

Interações Medicamentosas

Não houve superposição desfavorável de efeitos entre Pegasys® e ribavirina nos estudos em pacientes com hepatite crônica C nos quais Pegasys® foi usado em combinação com ribavirina. Semelhantemente, a lamivudina não interferiu negativamente o efeito de Pegasys® nos estudos em pacientes com hepatite crônica B nos quais Pegasys® foi usado em combinação com lamivudina.

As concentrações de teofilina no sangue devem ser monitoradas e devem ser feitos ajustes apropriados na dose de teofilina para pacientes que recebem terapia concomitante de teofilina e Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina. Os pacientes que utilizam metadona devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de toxicidade por este medicamento.

A ribavirina não parece ser afetada pela administração concomitante de lamivudina, zidovudina ou estavudina. Por outro lado, a administração concomitante de ribavirina e didanosina é contra-indicada. Foram relatados casos graves fatais em pacientes que utilizaram esta combinação.

Este medicamento é contra-indicado em neonatos e crianças até 03 anos de idade.

Informe ao seu médico o aparecimento de reações indesejáveis.

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

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

4. MODO DE USO

Produtos para uso injetável devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas antes de sua administração sempre que a solução e o recipiente permitirem.

Dosagem Padrão:

Hepatite Crônica B

A dose recomendada de Pegasys® para hepatite crônica B HBeAg-positiva e HBeAg-negativa é de 180 mcg uma vez por semana através da administração subcutânea no abdômen ou na coxa. A duração recomendada da terapia é de 48 semanas.

Hepatite Crônica C

A dose recomendada de Pegasys®, isolado ou em combinação com ribavirina, em pacientes virgens de tratamento, é de 180 mcg uma vez por semana através da administração subcutânea no abdômen ou na coxa. A ribavirina deve ser administrada junto com a alimentação.

A duração da terapia combinada com ribavirina para hepatite crônica C depende do genótipo viral. Pacientes infectados com HCV genótipo 1 com HCV RNA detectável na 4ª semana do tratamento, independente da carga viral pré-tratamento, devem receber 48 semanas de terapia. Pacientes infectados com genótipo 1 com carga viral baixa (CVB) (≤ 800.000 UI/mL) na linha de base ou genótipo 4 que se tornaram HCV RNA negativo na semana 4 da terapia e que permaneceram HCV RNA negativo na semana 24, pode-se considerar um tratamento de 24 semanas. Entretanto, um tratamento de duração total de 24 semanas pode estar associado a um risco maior de recidiva que um tratamento de duração de 48 semanas. Nestes pacientes, a tolerabilidade à terapia combinada e fatores adicionais de prognóstico, tais como grau de fibrose, devem ser considerados na decisão da duração do tratamento. A redução na duração do tratamento em pacientes com genótipo 1 e carga viral alta (CVA) (> 800.000 UI/mL) na linha de base, que se tornaram HCV RNA negativos na semana 4 e que permaneceram HCV RNA negativos na semana 24 deve ser ainda mais cuidadosa, visto que dados limitados disponíveis sugerem que isto pode impactar negativamente e de modo significativo a resposta virológica sustentada (vide Tabela 1). Os pacientes infectados com HCV genótipo 2 ou 3 que tiveram HCV RNA detectável na 4ª semana, independente da carga viral pré-tratamento devem receber 24 semanas de terapia. O tratamento para 16 semanas pode ser considerado em pacientes com genótipo 2 ou 3 com CVB na linha de base que tornaram HCV RNA negativos na semana 4 de tratamento. Um total de 16 semanas de tratamento pode estar associado a um risco maior de recidiva que um tratamento de duração de 24 semanas. Nestes pacientes, a tolerabilidade à terapia combinada e presença de fatores adicionais de prognóstico ou clínicos, tais como grau de fibrose, devem ser considerados na decisão da duração do tratamento. A redução na duração do tratamento em pacientes infectados com genótipo 2 e 3 com CVA na linha de base que se tornou HCV negativo na semana 4 deve ser ainda mais cautelosa, visto que isto pode impactar de modo significativo a resposta virológica sustentada.

Os dados disponíveis para pacientes infectados com genótipo 5 ou 6 são limitados. Portanto, recomenda-se o tratamento combinado com 1.000/1.200 mg de ribavirina por 48 semanas.

Tabela 1. Recomendações de doses para terapia combinada de pacientes HCV

Genótipo	Dose semanal de Pegasys®	Dose diária de ribavirina	Duração
Genótipo 1 CVB com RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	24 semanas ou 48 semanas
Genótipo 1 CVA com RVR	180 mcg	< 75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	48 semanas
Genótipo 4 com RVR	180 mcg	< 75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	24 semanas ou 48 semanas
Genótipo 1 ou 4 sem RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	48 semanas
Genótipo 2 ou 3 CVB com RVR**	180 mcg	800 mg	16 semanas ou 24 semanas
Genótipo 2 ou 3 CVA com RVR**	180 mcg	800 mg	24 semanas
Genótipo 2/3 sem RVR**	180 mcg	800 mg	24 semanas

*RVR = resposta virológica rápida (HCV RNA não-detectável) na semana 4 e HCV RNA não-detectável na semana 24

**RVR = resposta virológica rápida (HCV RNA negativo) na semana 4

CVB = ≤ 800.000 UI/mL; CVA = > 800.000 UI/mL

Hepatite Crônica C em pacientes com falha ao tratamento prévio

A dose recomendada de Pegasys® em combinação com ribavirina é 180 mcg uma vez por semana através da administração subcutânea no abdômen ou na coxa. A ribavirina deve ser administrada com alimento. Em pacientes com < 75 Kg e ≥ 75 Kg, 1.000 mg e 1.200 mg respectivamente, de ribavirina, devem ser administrados. A duração recomendada de terapia são 72 semanas em pacientes com genótipo 1 ou 4 e 48 semanas em pacientes com genótipo 2 ou 3.

Co-infecção HCV-HIV

A dose recomendada de Pegasys®, isolado ou em combinação com 800 mg/dia de ribavirina, é de 180 mcg uma vez por semana por via subcutânea por 48 semanas, independentemente do genótipo. A segurança e a eficácia da terapia combinada com doses de ribavirina superiores a 800 mg diariamente ou com a duração da terapia inferior a 48 semanas ainda não foram estudadas.

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

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

5. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas observadas com outras alfa-interferonas, sozinhas ou em combinação com ribavirina podem ser esperadas com Pegasys® ou terapia combinada Pegasys® e ribavirina, respectivamente.

A frequência e a gravidade das reações adversas mais comumente relatadas são semelhantes nos pacientes tratados com Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina e com alfa-interferonas ou alfa-interferonas com ribavirina, respectivamente.

As reações adversas relatadas com maior frequência com Pegasys® e Pegasys® e ribavirina foram, em sua maioria, de intensidade leve a moderada, podendo ser tratadas sem a necessidade de modificação de dose ou interrupção da terapia.

As reações adversas que ocorreram nos estudos para tratamento da hepatite crônica B em ≥ 10% dos pacientes que receberam Pegasys® foram: febre, dor muscular, dor de cabeça, cansaço, queda de cabelo, falta de apetite, fraqueza, dor nas articulações, irritação no local da injeção, insônia, calafrio, tontura, náusea, diarreia, coceira, emagrecimento, depressão, dor abdominal, irritabilidade, ansiedade, diminuição da concentração, tosse, falta de ar, pele seca, dor e irritação da pele. As reações adversas que ocorreram, nos estudos para tratamento da hepatite crônica C em ≥ 10% dos pacientes que receberam Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina foram: cansaço, dor de cabeça, dor muscular, febre, calafrio, insônia, náusea, queda de cabelo, irritabilidade, dor nas articulações, perda de apetite, irritação no local da injeção, depressão, coceira, tontura, fraqueza, diarreia, irritação na pele, pele seca, dor abdominal, falta de ar, diminuição da concentração, dor, ansiedade, tosse e emagrecimento. As reações adversas que ocorreram, nos estudos clínicos para tratamento da co-infecção HCV-HIV em ≥ 10% dos pacientes que receberam Pegasys® e ribavirina foram: febre, cansaço, dor de cabeça, dor muscular, fraqueza, náuseas, perda de apetite, depressão, insônia, emagrecimento, diarreia, dor nas articulações, calafrios, irritabilidade, queda de cabelo, irritação no local da injeção, ansiedade, tontura, falta de ar, dor abdominal, dor, coceira, pele seca, tosse, diminuição da concentração e irritação da pele.

As reações adversas relatadas em ≥ 1%, mas < 10%, na combinação de Pegasys® e ribavirina ou monoterapia com Pegasys® em pacientes com hepatite crônica B, hepatite crônica C e co-infecção pelos vírus da hepatite crônica C e HIV foram: herpes simples, infecção urinária, bronquite, candidíase oral, alteração nos nódulos linfáticos, diminuição na contagem dos glóbulos vermelhos, diminuição na contagem das plaquetas, hipotireoidismo, hipertireoidismo, comprometimento de memória, distúrbio de paladar, formigamento, diminuição da sensibilidade da pele, tremores, distúrbios emocionais, alteração do humor, nervosismo, agressividade, redução da libido, enxaqueca, sonolência, aumento da sensibilidade da pele, pesadelos, desmaio, borramento da visão, ressecamento dos olhos, inflamação ocular, dor ocular, vertigem, dor de ouvido, palpitações, edema periférico, batimento cardíaco acelerado, ruborização, garganta irritada, inflamação nasal, nasofaringite, congestão do seio da face, falta de ar ao esforço, sangramento nasal, vômito, dor abdominal, flatulência, boca seca, ulceração oral, sangramento da gengiva, estomatite, dificuldade para engolir, inflamação da língua, distúrbios de pele, vermelhidão, irritação cutânea, psoríase, inflamação da pele, reação de sensibilidade a luz, aumento do suor, suor

noturno, dor óssea, dor nas costas, dor no pescoço, câimbras musculares, fraqueza muscular, dor músculo-esquelética, inflamação da articulação, impotência, sintomas semelhantes à gripe, mal estar, sonolência, fogachos, dor no peito e sede.

Outras reações adversas relatadas em ≥ 1 a $\leq 2\%$ dos pacientes com HCV-HIV que receberam a combinação Pegasys® e ribavirina incluíram: elevação do ácido láctico no sangue, gripe, pneumonia, instabilidade emocional, apatia, zumbido nos ouvidos, dor de garganta, inflamação no canto da boca, defeito no metabolismo da gordura e alteração na coloração da urina.

De forma semelhante ao constatado com outras terapias com alfainterferonas, foram relatados casos raros dos seguintes efeitos adversos sérios em pacientes recebendo Pegasys® isoladamente ou terapia de combinação de Pegasys® e ribavirina durante os estudos: infecção do trato respiratório inferior, infecção da pele, otite externa, inflamação do coração, suicídio, superdosagem do medicamento, diminuição da atividade do fígado, fígado gorduroso, inflamação dos canais biliares, câncer hepático maligno, úlcera gastrointestinal, sangramento gastrointestinal, inflamação pancreática reversível, irregularidade do batimento cardíaco, inflamação do pericárdio, vertigem, manifestações de auto-imunidade, inflamação do músculo, doença dos terminais nervosos das extremidades, sarcoidose, inflamação do pulmão com resultado fatal, embolia pulmonar, úlcera da córnea, coma e hemorragia do cérebro, púrpura trombocitopênica trombótica, desordem psicológica e alucinação.

Raramente, a alfainterferona (incluindo Pegasys®), usada em combinação com ribavirina, pode estar associada com diminuição do nível de todas as células do sangue.

Pós-comercialização: Durante o período pós-comercialização, muito raramente, foram relatados eritema multiforme, Síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica na terapia combinada Pegasys® e ribavirina. Desidratação tem sido raramente relatada na terapia combinada de Pegasys® e ribavirina. Assim como ocorre com outras alfainterferonas, foi relatado grave descolamento da retina na terapia combinada de Pegasys® e ribavirina.

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

6. CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Foram relatadas superdosagens com Pegasys® envolvendo pelo menos duas injeções em dias seguidos (em vez de intervalo semanal) até injeções diárias por uma semana (ou seja, 1.260 mcg/semana). Nenhum dos pacientes apresentou eventos incomuns, sérios ou limitantes ao tratamento. Doses semanais de até 540 e 630 mcg foram administradas em estudos clínicos de câncer de células renais e leucemia crônica, respectivamente. As toxicidades limitantes de dose foram cansaço, elevação das enzimas do fígado, diminuição no número de glóbulos brancos e plaquetas compatíveis com terapia com alfainterferona. Nos estudos clínicos não foram relatados casos de superdosagem com ribavirina. Favor consultar as informações de bula de ribavirina.

7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

O produto deve ser mantido sob refrigeração (entre 2° e 8°C). Não congelar nem agitar. Deve ser protegido da luz.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A conjugação do reagente PEG (bis-monometoxipoli(etileno)glicol) com alfa-interferona 2a forma a alfa peginterferona 2a. A alfa-interferona 2a é produzida biossinteticamente usando-se a tecnologia de DNA recombinante sendo produto de um gene de interferon leucocitário humano clonado, inserido e expresso em *Escherichia coli*. A estrutura da porção PEG afeta diretamente a farmacologia clínica do Pegasys®. Especificamente, o tamanho e a ramificação da porção PEG de 40 KD definem as características de absorção, distribuição e eliminação de Pegasys®. Favor consultar as informações de bula de ribavirina para as propriedades farmacodinâmicas da ribavirina.

Mecanismo de Ação

Pegasys® possui as atividades antivirais e antiproliferativas *in vitro* da alfa-interferona 2a. A interferona se conjuga aos receptores específicos na superfície da célula, iniciando um caminho complexo de sinalização intracelular e rápida iniciação da transcrição gênica. Os genes estimulados pela interferona modulam vários efeitos biológicos, incluindo a inibição da replicação viral em células infectadas, inibição da proliferação celular e imunomodulação.

Os níveis de HCV RNA declinam de maneira bifásica nos pacientes respondedores com hepatite C que receberam Pegasys®. A primeira fase do declínio ocorre dentro de 24 a 36 horas após a primeira dose de Pegasys® e a segunda fase do declínio ocorre durante as próximas 4 a 16 semanas em pacientes que alcançam a resposta sustentada. Pegasys® na dose de 180 mcg por semana intensifica o processo de eliminação do vírus e melhora as respostas virológicas no final do tratamento em comparação ao tratamento com alfa-interferonas convencionais.

Pegasys® estimula a produção de proteínas efetoras como a neopterin sérica e 2',5'-oligoadenilato sintetase de maneira dose-dependente. A estimulação da 2',5'-oligoadenilato sintetase é máxima após doses únicas de 135 mcg até 180 mcg de Pegasys® e permanece sendo máxima durante o intervalo de dose de uma semana. A magnitude e a duração da atividade da 2',5'-oligoadenilato sintetase induzida pelo Pegasys® foi reduzida em indivíduos maiores de 62 anos de idade e em indivíduos com insuficiência renal significativa (eliminação da creatinina de 20 a 40 mL/min). A relevância clínica destes resultados é desconhecida.

Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética do Pegasys® foi estudada em voluntários saudáveis e pacientes infectados com o vírus da hepatite C. Os resultados em pacientes com hepatite crônica B foram semelhantes aos dos pacientes com hepatite crônica C.

Absorção

A absorção de Pegasys® é sustentada com picos de concentração sérica atingidos 72 a 96 horas após sua aplicação. As concentrações séricas são mensuráveis dentro de 3 a 6 horas após uma única injeção subcutânea de Pegasys® 180 mcg. Dentro de 24 horas, cerca de 80% do pico de concentração sérica é atingido. A biodisponibilidade absoluta de Pegasys® é de 84% e é semelhante à observada com a alfa-interferona 2a.

Distribuição

Pegasys® é encontrado predominantemente na corrente sanguínea e no fluido extracelular, tal como visto pelo volume de distribuição em estado de equilíbrio dinâmico (V_{ss}) de 6 a 14 litros após dose intravenosa em seres humanos. Com base nos estudos em ratos, a droga é distribuída para fígado, rins e medula óssea, assim como em altas concentrações para o sangue.

Metabolismo

O metabolismo constitui o principal mecanismo de depuração de Pegasys®. O perfil metabólico de Pegasys® não está totalmente caracterizado. Em seres humanos, a depuração sistêmica de Pegasys® é cerca de 100 mL/h, que é 100 vezes mais baixa que a depuração da alfa-interferona 2a convencional. Estudos em ratos indicam que os metabólitos de Pegasys® são excretados na urina e, em menor grau, na bile. Os rins eliminam menos de 10% da dose como alfa peginterferona 2a (40KD) intacta. Embora a porção PEG permaneça acoplada à alfa-interferona 2a, tanto o PEG quanto a alfa-interferona 2a são metabolizados.

Eliminação

Após a administração intravenosa, a meia-vida de Pegasys® em indivíduos sadios é de aproximadamente 60 horas comparada com 3 a 4 horas para a alfa-interferona convencional. A meia-vida terminal após administração subcutânea em pacientes é mais prolongada, com valor médio de 160 horas (84 a 353 horas). A meia-vida terminal determinada após a administração subcutânea pode refletir não apenas a fase de eliminação do composto, mas também a absorção prolongada de Pegasys®.

Foram observados aumentos proporcionais à dose na AUC (*area under curve*) e C_{max} em indivíduos saudáveis e em pacientes com hepatite crônica C após a dosagem de Pegasys® administrada uma vez por semana. Os parâmetros farmacocinéticos do Pegasys® para indivíduos saudáveis que receberam uma única injeção subcutânea de Pegasys® 180 mcg e para pacientes com hepatite crônica C que receberam 48 semanas de Pegasys® 180 mcg uma vez por semana encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2. Parâmetros farmacocinéticos de Pegasys® após doses únicas e múltiplas de 180 mcg

Parâmetro farmacocinético do Pegasys®	Indivíduos saudáveis 180 mcg subcutâneo (N = 50)	Pacientes com hepatite crônica C no estudo NV15496 180 mcg subcutâneo (N = 16)	
	Dose Única Média ± DP [Faixa]	Dose Única Média ± DP [Faixa]	Dose na Semana 48 Média ± DP [Faixa]
C_{max} (ng/mL)	14 ± 5 [6-26]	15 ± 4 [7-23]	26 ± 9 [10-40]
T_{max} (h)	92 ± 27 [48-168]	80 ± 28 [23-119]	45 ± 36 [0-97]
AUC _{0-168h} (ng.h/mL)	1.725 ± 586 [524-3.013]	1.820 ± 586 [846-2.609]	3.334 ± 994 [1.265-4.824]
Depuração/F (mL/h)	94 ± 56 [34-337]	83 ± 50 [33-186]	60 ± 25 [37-142]
Concentração de Vale Semana 48 (ng/mL)	Não aplicável	Não aplicável	16 ± 6 [4-28]
Relação Pico-Vale Semana 48	Não aplicável	Não aplicável	1,7 ± 0,4 [1,1-2,5]
Acumulação (AUC _{Semana 48} e AUC _{Dose Única})	Não aplicável	Não aplicável	2,3 ± 1,0 [1,1-4,0]

Nos pacientes com hepatite crônica C, as concentrações séricas em estado de equilíbrio dinâmico aumentam 2 a 3 vezes em comparação com valores de dose única e atingem estado de equilíbrio dinâmico dentro de 5 a 8 semanas de administração semanal. Uma vez atingido estado de equilíbrio dinâmico, não há acúmulo de alfapeginterferona 2a (40KD). A relação pico-vale após 48 semanas de tratamento é cerca de 1,5 a 2,0. As concentrações séricas de alfapeginterferona 2a (40KD) mantêm-se durante 1 semana inteira (168 horas) (vide Figura 1).

Figura 1. Médias das concentrações em estado de equilíbrio dinâmico da alfapeginterferona 2a (40KD) em pacientes com hepatite crônica C após monoterapia com Pegasys® 180 mcg (NV15496) e em combinação com ribavirina (NV15801)

Farmacocinética em situações clínicas especiais

Pacientes com insuficiência renal

Não foi observada relação significativa entre a farmacocinética do Pegasys® e a depuração de creatinina em 23 indivíduos com função renal normal a comprometimento renal significativo (depuração de creatinina de 20 a > 100 mL/min). Nos pacientes com doença renal em estágio terminal submetidos à hemodiálise, foi observada uma redução de 25 a 45% na depuração, e a dose de 135 mcg determina exposição semelhante a exposição verificada com a dose de 180 mcg em pacientes com função renal normal. Independentemente da dose inicial ou do grau de insuficiência renal, os pacientes devem ser monitorados e devem ser feitas reduções adequadas da dose do Pegasys® durante o curso da terapia no caso de reações adversas. Favor consultar também as informações de bula de ribavirina.

Sexo

A farmacocinética do Pegasys® foi comparável entre indivíduos saudáveis dos sexos masculino e feminino.

Idosos

A AUC ficou discretamente aumentada em indivíduos com mais de 62 anos, mas as concentrações de picos foram semelhantes naqueles com mais ou menos do que 62 anos de idade. Com base na exposição à droga, resposta farmacodinâmica e tolerabilidade, não é necessária a redução na dose inicial de Pegasys® para pacientes geriátricos.

Pacientes não-cirróticos e cirróticos

A farmacocinética do Pegasys® foi semelhante entre indivíduos saudáveis e pacientes com hepatite crônica B ou C. Foram observados perfis farmacocinéticos e de exposição comparáveis em pacientes com cirrose apresentando doença hepática compensada e pacientes sem cirrose.

Local de administração

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

Segurança Pré-clínica

Os estudos de toxicidade pré-clínica conduzidos com Pegasys® foram limitados devido à especificidade dos tipos de alfainterferonas. Estudos de toxicidade aguda e crônica foram realizados em macacos *Cynomolgus* e os achados observados em animais que receberam alfapeginterferona 2a (40KD) foram semelhantes em sua natureza aos produzidos pela alfainterferona 2a.

Estudos de toxicidade reprodutiva não foram realizados com Pegasys®. Como no caso de outras alfainterferonas, observou-se prolongamento do ciclo menstrual após a administração de alfapeginterferona 2a (40KD) em macacas. O tratamento com alfainterferona 2a resultou em um aumento estatisticamente significativo na atividade abortiva em macacas *Rhesus*. Embora não tenham sido observados efeitos teratogênicos nos descendentes nascidos a termo, não podem ser excluídos efeitos adversos em seres humanos.

Pegasys® mais ribavirina

Quando usado em combinação com ribavirina, Pegasys® não causou nenhum efeito em macacos não observado anteriormente com qualquer das substâncias ativas isoladas. A principal alteração relacionada ao tratamento foi anemia leve a moderada reversível, cuja gravidade foi maior que a produzida por qualquer das substâncias ativas isoladas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Hepatite B

Os estudos clínicos demonstraram que a monoterapia com Pegasys® é efetiva no tratamento de pacientes com hepatite crônica B, tanto em pacientes HBeAg-positivos como em pacientes que são HBeAg-negativos e anti-HBe-positivos.

Estudos clínicos confirmatórios: todos os estudos clínicos recrutaram pacientes com hepatite crônica B que apresentavam replicação viral ativa confirmada por altas concentrações de HBV-DNA, elevação da enzima ALT e atividade histológica na biópsia hepática compatível com hepatite crônica. O estudo WV16240 recrutou pacientes HBeAg-positivos enquanto que o estudo WV16241 recrutou pacientes HBeAg-negativos e anti-HBe-positivos. Em ambos estudos, a duração do tratamento foi de 48 semanas, com 24 semanas de acompanhamento sem tratamento. Ambos estudos compararam Pegasys® mais placebo versus Pegasys® mais

lamivudina versus lamivudina isolada. Nenhum paciente co-infectado com HBV ou HIV foi incluído nesses estudos clínicos.

As taxas de resposta no final do acompanhamento para os dois estudos estão apresentadas na Tabela 3. O HBV-DNA foi medido através do ensaio HBV COBAS AMPLICOR MONITOR (limite de detecção de 200 cópias/mL).

Tabela 3. Respostas sorológicas, virológicas e bioquímicas na hepatite crônica B

	HBeAg-positivos Estudo WV16240			HBeAg-negativos e anti-HBe-positivos Estudo WV16241		
	Pegasys® 180 mcg & Placebo (N = 271)	Pegasys® 180 mcg & Lamivudina 100 mg (N = 271)	Lamivudina 100 mg (N = 272)	Pegasys® 180 mcg & Placebo (N = 177)	Pegasys® 180 mcg & Lamivudina 100 mg (N = 179)	Lamivudina 100 mg (N = 181)
Soroconversão de HBeAg	32% ¹	27%	19%	-	-	-
HBV-DNA*	32% ²	34%	22%	43% ⁵	44%	29%
Normalização de ALT	41% ³	39%	28%	59% ⁶	60%	44%
Soroconversão de HBsAg	3% ⁴	3%	0%	3%	2%	0%

* Para pacientes HBeAg-positivos: HBV-DNA < 10³ cópias/mL

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

¹ Odds Ratio (IC de 95%) versus lamivudina = 2,00 (1,34-2,97)

² Odds Ratio (IC de 95%) versus lamivudina = 1,64 (1,12-2,42)

³ Odds Ratio (IC de 95%) versus lamivudina = 1,77 (1,23-2,54)

⁴ Odds Ratio não definido

⁵ Odds Ratio (IC de 95%) versus lamivudina = 1,84 (1,17-2,89)

⁶ Odds Ratio (IC de 95%) versus lamivudina = 1,86 (1,22-2,85)

valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,001

valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,012

valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,002

valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,004

valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,007

valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,004

Hepatite C

Estudos clínicos demonstraram que Pegasys® isolado ou em combinação com ribavirina é efetivo no tratamento de pacientes com hepatite crônica C, incluindo pacientes cirróticos com doença hepática compensada, bem como no tratamento de pacientes co-infectados HCV-HIV.

Estudos clínicos confirmatórios em pacientes sem tratamento prévio

Os estudos clínicos inicialmente recrutaram pacientes sem tratamento prévio com alfa interferona com hepatite crônica C, confirmada pela detecção do HCV-RNA, níveis elevados de ALT e biópsia hepática compatível com hepatite crônica. O estudo NV15495 recrutou especificamente pacientes com diagnóstico histológico de cirrose (cerca de 80%) ou transição para cirrose (cerca de 20%).

Consulte as tabelas 4 e 5 para observar os regimes de tratamento, a duração da terapia e o resultado dos estudos. A resposta virológica foi definida como HCV-RNA indetectável, medido pelo Teste HCV COBAS AMPLICOR™ versão 2.0 (limite de detecção de 100 cópias/mL, equivalente a 50 Unidades Internacionais/mL), e a resposta sustentada como uma amostra negativa aproximadamente 6 meses após o final da terapia.

Tabela 4. Resposta virológica em hepatite crônica C

	Monoterapia com Pegasys®				Terapia combinada Pegasys® e ribavirina		
	Não-cirróticos e cirróticos		cirróticos		Não-cirróticos e cirróticos		
	Estudo NV15496 + NV15497 + NV15801		Estudo NV15495		Estudo NV15942	Estudo NV15801	
	Pegasys® 180 mcg (N = 701) 48 semanas	alfa interferona 2a 6 MUI /3 MUI & 3 MUI (N = 478) 48 semanas	Pegasys® 180 mcg (N = 87) 48 semanas	alfa interferona 2a 3 MUI (N = 88) 48 semanas	Pegasys® 180 mcg & ribavirina 1.000/1.200 mg (N = 436) 48 semanas	Pegasys® 180 mcg & ribavirina 1.000/1.200 mg (N = 453) 48 semanas	alfa interferon a 2b 3 MUI & ribavirina 1.000/1.200 mg (N = 444) 48 semanas
Resposta no final do tratamento	55-69%	22-28%	44%	14%	68%	69%	52%
Resposta virológica sustentada	28-39%	11-19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**

* IC de 95% quanto a diferença: 11 a 33%

** IC de 95% quanto a diferença: 3 a 16%

valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,001

valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,003

A Tabela 5 resume as respostas virológicas dos pacientes tratados com terapia combinada Pegasys® e ribavirina com base no genótipo e carga viral. Os resultados do estudo NV15942 fornecem fundamento para a recomendação do regime de tratamento com base no genótipo (vide Tabela 1).

A diferença entre os regimes de tratamento não foi, em geral, influenciada pela carga viral ou presença ou ausência de cirrose. Portanto, as recomendações de tratamento para genótipos 1, 2 ou 3 são independentes dessas características da linha de base.

Tabela 5. Resposta virológica sustentada em pacientes com hepatite crônica C baseadas no genótipo e carga viral após terapia combinada com Pegasys® e ribavirina

	Estudo NV15942				Estudo NV15801	
	Pegasys® 180 mcg & ribavirina 800 mg 24 semanas	Pegasys® 180 mcg & ribavirina 1.000/1.200 mg 24 semanas	Pegasys® 180 mcg & ribavirina 800 mg 48 semanas	Pegasys® 180 mcg & ribavirina 1.000/1.200 mg 48 semanas	Pegasys® 180 mcg & ribavirina 1.000/1.200 mg 48 semanas	alfainterferona 2b 3 MUI & ribavirina 1.000/1.200 mg 48 semanas
Genótipo 1	29% (29/101)	42% (49/118)*	41% (102/250)*	52% (142/271)*	45% (134/298)	38% (103/285)
Baixa carga viral	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
Alta carga viral	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
Genótipo 2 e 3	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Baixa carga viral	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
Alta carga viral	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
Genótipo 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

* Pegasys® 180 mcg e ribavirina 1.000/1.200 mg por 48 semanas versus Pegasys® 180 mcg e ribavirina 800 mg por 48 semanas: Odds Ratio (IC de 95%) = 1,52 (1,07 a 2,17)
valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,020

* Pegasys® 180 mcg e ribavirina 1.000/1.200 mg por 48 semanas versus Pegasys® 180 mcg e ribavirina 1.000/1.200 mg por 24 semanas Odds Ratio (IC de 95%) = 2,12 (1,30 a 3,46)
valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) = 0,002

Também foi demonstrada eficácia superior de Pegasys® em comparação com a alfainterferona 2a em termos de resposta histológica, incluindo pacientes com cirrose, bem como em pacientes co-infectados HCV-HIV.

A possibilidade de considerar uma redução na duração do tratamento para 24 semanas em pacientes com genótipos 1 e 4 foi baseada na análise das taxas de resposta virológica sustentada observadas em pacientes com resposta virológica na 4ª semana do tratamento (resposta virológica rápida – RVR) nos estudos NV 15942 (vide Tabela 6).

Tabela 6. Resposta virológica sustentada baseada na resposta virológica rápida (RVR) para genótipo 1 e 4, após terapia combinada Pegasys® com ribavirina, em pacientes HCV

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

Carga viral baixa = ≤ 800.000 UI/mL; Carga viral alta = > 800.000 UI/mL

*RVR = resposta virológica rápida (HCV RNA não-detectável) na 4ª semana e HCV RNA não-detectável na 24ª semana do tratamento

No estudo NV17317 em pacientes infectados com genótipo viral 2 ou 3, todos os pacientes receberam Pegasys® 180 mcg sc 1 vez/semana e uma dose de ribavirina de 800 mg/dia e foram selecionados para receber um tratamento por 16 ou 24 semanas. O tratamento por 16 semanas resultou em resposta virológica sustentada mais baixa (65%) do que o tratamento por 24 semanas (76%). No entanto, análises mais detalhadas dos pacientes que eram HCV RNA negativo na semana 4 e com CVB na linha de base demonstraram que a resposta virológica sustentada realizada com 16 semanas de tratamento foi comparável àquela observada após 24 semanas de tratamento (89% e 94%, respectivamente) (vide Tabela 7).

Tabela 7. Resposta virológica sustentada baseada na resposta virológica rápida na semana 4 para genótipo 2 e 3, após terapia combinada Pegasys® com ribavirina, em pacientes HCV

Estudo NV 17317		
	Pegasys® 180 mcg & ribavirina 800 mg	Pegasys® 180 mcg & ribavirina 800 mg
	16 semanas	24 semanas
Genótipo 2 ou 3	65% (443/679)	76% (478/630)
Genótipo 2 ou 3 com RVR	82% (378/461)	90% (370/410)
Carga viral baixa	89% (147/166)	94% (141/150)
Carga viral alta	78% (231/295)	88% (229/260)
Genótipo 2 ou 3 sem RVR	30% (65/218)	49% (108/220)
Carga viral baixa	44% (22/50)	50% (25/50)
Carga viral alta	26% (43/168)	49% (83/170)

Carga viral baixa = ≤ 800.000 UI/mL na linha de base; Carga viral alta = > 800.000 UI/mL na linha de base

RVR = resposta virológica rápida (HCV RNA negativo) na semana 4º de tratamento

Hepatite crônica C em pacientes não-respondedores ao tratamento prévio

No estudo MV17150, pacientes que foram não-respondedores ao tratamento prévio com a alfapecinterferona 2b mais ribavirina foram selecionados aleatoriamente em quatro grupos de tratamento diferentes: Pegasys® 360 mcg/semana por 12 semanas, seguido por 180 mcg/semana por mais 60 semanas; Pegasys® 360 mcg/semana por 12 semanas, seguido por 180 mcg/semana por mais 36 semanas; Pegasys® 180 mcg/semana por 72 semanas; ou Pegasys® 180 mcg/semana por 48 semanas. Todos os pacientes receberam ribavirina (1.000 ou 1.200 mg/dia) em combinação com Pegasys®. Todos os braços tiveram 24 semanas de acompanhamento sem tratamento. As respostas virológicas sustentadas de uma análise agrupada comparando a duração de terapia ou dose de indução de Pegasys® são resumidas na Tabela 8.

Tabela 8. Resposta virológica sustentada em não-respondedores prévios a alfapecinterferona 2b/ ribavirina: comparação do tratamento agrupado

MV17150				
	Grupos de 72 semanas N = 473	Grupos de 48 semanas N = 469	Grupos de 360 mcg N = 473	Grupos de 180 mcg N = 469
RVS	16%*	8%*	13%	10%

*95% de intervalo de confiança (CI) de 1,40 para 3,52 e um valor p de 0,00061.

A taxa da resposta virológica sustentada após 72 semanas de tratamento foi superior ao tratamento de 48 semanas.

As diferenças na resposta virológica sustentada baseada na duração do tratamento e nos dados demográficos do estudo MV17150 são exibidos na Tabela 9.

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

	alfapecinterferona 2b/ ribavirina para re-tratamento de não-respondedores por 48 semanas %(N)	alfapecinterferona 2b/ ribavirina para re-tratamento de não-respondedores por 72 semanas %(N)
Não-respondedores em geral	8% (38/469)	16% (74/473)
Genótipo 1/4	7 % (33/450)	15% (68/457)
Genótipo 2/3	25% (4/16)	33% (5/15)
Genótipo		
1	7% (31/426)	14% (60/430)
2	0 (0/4)	33% (1/3)
3	33% (4/12)	33% (4/12)
4	8% (2/24)	30% (8/27)
Carga viral basal		
CVA	7% (25/363)	12% (46/372)
Maior que		
CVB	13% (11/84)	31% (27/86)

No estudo HALT-C pacientes com hepatite crônica C e fibrose avançada ou cirrose que não tinham respondido anteriormente ao tratamento com alfa interferona ou alfa peginterferona em monoterapia ou em terapia combinada com ribavirina foram tratados com Pegasys® 180 mcg/semana e ribavirina 1.000/1.200 mg diariamente. Pacientes que alcançaram níveis indetectáveis de HCV RNA após 20 semanas de tratamento com a terapia combinada de Pegasys® mais ribavirina continuaram o tratamento até 48 semanas e foram então seguidos por 24 semanas após o final do tratamento. A resposta virológica sustentada variou dependendo do regime de tratamento prévio, ou seja, a taxa de resposta ao retratamento foi mais baixa entre pacientes não-respondedores a alfa peginterferona em combinação com ribavirina, identificando maior dificuldade para tratar essa subpopulação de pacientes não-respondedores, cujas taxas de resposta foram comparáveis com a taxa de resposta virológica sustentada observada no braço de 48 semanas de tratamento do estudo MV17150.

Apesar da resposta virológica sustentada ter sido maior em não-respondedores a interferona ou peginterferona em monoterapia, a eficácia nestes casos menos difíceis para o tratamento de não-respondedores é substancialmente menor do que o alcançável em pacientes sem tratamento prévio.

Tabela 10. Taxa de RVS por duração do tratamento e população não-respondedora

Duração do tratamento	interferona	peginterferona	interferona + ribavirina	peginterferona + ribavirina	
48 semanas	27% (70/255)*	34% (13/38)*	13% (90/962)*	11% (7/61)*	8% (38/469)**
72 semanas	-	-	-	-	16% (74/473)

*dados de HALT-C

* dados de MV17150

Hepatite crônica C em pacientes com recidiva ao tratamento prévio

Em um estudo de pacientes com hepatite crônica C predominantemente genótipo 1, recidivantes após 48 semanas do tratamento combinado com alfa peginterferona mais ribavirina e que foram retratados por 72 semanas com a combinação de Pegasys® 180 mcg/semana mais ribavirina diária com base no peso ou interferona de consenso (9 mcg) por dia mais ribavirina diária com

base no peso, a resposta virológica sustentada foi 42% no grupo de pacientes tratados com Pegasys® mais ribavirina por 72 semanas.

Em um outro estudo aberto, pacientes com hepatite crônica C genótipo 2 e 3 que recidivaram após tratamento por 24 semanas com Pegasys® e ribavirina foram retratados com Pegasys® 180 mcg/semana e ribavirina 1.000 ou 1.200 mg (diária e por peso) por 48 semanas e apresentaram uma taxa de resposta virológica sustentada de 64%.

Co-infecção HCV-HIV

No estudo NR 15961, 860 pacientes co-infectados HCV-HIV foram randomizados e tratados com Pegasys® 180 mcg/semana e placebo, Pegasys® 180 mcg/semana e ribavirina 800 mg/dia ou alfa interferona 2a 3 MUI três vezes por semana e ribavirina 800 mg/dia por 48 semanas seguidos por um acompanhamento de 24 semanas sem tratamento. As respostas virológicas sustentadas para os três grupos de tratamento estão resumidas por pacientes e por genótipo na Tabela 11.

Tabela 11. Resposta virológica sustentada em pacientes co-infectados com HCV-HIV

	Pegasys® [alfa peginterferona 2a (40 KD)] 180 mcg + Placebo 48 semanas	Pegasys® [alfa peginterferona 2a (40 KD)] 180 mcg + ribavirina 800 mg 48 semanas	Alfa interferona 2a 3 MUI + ribavirina 800 mg 48 semanas
Pacientes em geral	20% (58/286)*	40% (116/289)*	12% (33/285)*
Genótipo 1	14% (24/175)	29% (51/176)	7% (12/171)
Genótipo 2 e 3	36% (32/90)	62% (59/95)	20% (18/89)

*Pegasys® [alfa peginterferona 2a (40 KD)] 180 mcg mais ribavirina 800 mg versus alfa interferona 2a 3 MUI mais ribavirina 800 mg: IC 95% para a diferença: 22 a 35%, valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) ≤ 0,0001

*Pegasys® [alfa peginterferona 2a (40 KD)] 180 mcg mais ribavirina 800 mg versus Pegasys® [alfa peginterferona 2a (40 KD)] 180 mcg: IC 95% para a diferença: 13 a 27%, valor p (teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel) ≤ 0,0001

Previsibilidade de resposta e não-resposta

A resposta virológica precoce, definida como uma redução de pelo menos 2 log na carga viral da semana 12 em relação à carga viral da linha de base (início do tratamento) ou níveis indetectáveis de HCV-RNA na semana 12, tem sido considerada como preditiva para resposta sustentada (vide Tabela 12).

Tabela 12. Valor preditivo da resposta virológica na semana 12 no regime de dose recomendada em pacientes com hepatite crônica C sob terapia combinada com Pegasys®

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

O valor preditivo negativo para a resposta sustentada em pacientes tratados com Pegasys® em monoterapia foi de 98%. Observou-se um valor preditivo negativo semelhante em pacientes co-infectados HCV-HIV tratados com Pegasys® em monoterapia ou em terapia combinada com ribavirina (100 ou 98%, respectivamente). Foram observados valores preditivos positivos de 45 e 70% em pacientes co-infectados HCV-HIV, respectivamente, com genótipo 1 e genótipos 2 e 3 que receberam terapia combinada.

A Tabela 13 resume os resultados dos estudos realizados para avaliar a eficácia de Pegasys® em combinação com ribavirina na repetição de tratamento em pacientes portadores de hepatite C crônica que apresentaram recidiva ou não responderam a tratamento prévio com alfa interferona combinada ou não a ribavirina.

Tabela 13. Índices de resposta virológica sustentada (RVS) em pacientes recidivantes ou não respondedores a tratamento antiviral prévio com alfa interferona combinada ou não a ribavirina.

Autor	Tratamento	RVS - Não respondedores n (%)	RVS - Recidivantes n (%)
Sherman M. (2005)	Pegasys® [alfa peginterferona 2a (40 KD)] 180 mcg & Ribavirina 800 mg/dia 24 ou 48 semanas	54/ 236 (23%)	48/119 (40%)
Yoshida E. (2005)	Pegasys® [alfa peginterferona 2a (40 KD)] 180 mcg & Ribavirina 800 mg/dia 24 ou 48 semanas	Genótipo 1: 20% Genótipo 2/3: 35%	Genótipo 1: 35% Genótipo 2/3: 50%
Cheinquer H. (2005)	Pegasys® [alfa peginterferona 2a (40 KD)] 180 mcg & Ribavirina 1.000-1.200 mg/dia & Amantadina 200 mg/dia 48 semanas	13/53 (25%)	22/40 (55%)
	Versus Pegasys® [alfa peginterferona 2a (40 KD)] 180 mcg & Ribavirina 1.000-1.200 mg/dia 48 semanas	16/52 (31%)	23/39 (59%)
Nevens F. (2005)	Pegasys® [alfa peginterferona 2a (40 KD)] 180 mcg & Ribavirina 1000-1200 mg/dia 48 semanas		43%
	Versus IFN alfa 2a 6MIU 2X/sem. 12 sem 3MIU 2X/sem. 36 sem & Ribavirina 1000-1200 mg/dia 48 semanas		26%
Izumi N. (2006)	Pegasys® [alfa peginterferona 2a (40 KD)] 180 mcg & Ribavirina 600-1.000 mg/dia 48 semanas	19/40 (48%)	35/60 (58%)
Parise E. (2006)	Pegasys® [alfa peginterferona 2a (40 KD)] 180 mcg & Ribavirina 800 mg/dia 48 semanas	25/97 (26%)	19/37 (51%)

3. INDICAÇÕES

Pegasys® está indicado em:

Hepatite Crônica B: Pegasys® está indicado para o tratamento de hepatite crônica B, tanto na forma HBeAg-positiva como HBeAg-negativa, em pacientes não-cirróticos e em pacientes cirróticos com doença hepática compensada, e evidência de replicação viral e inflamação hepática.

Hepatite Crônica C: Pegasys® isolado ou em combinação com ribavirina está indicado para o tratamento de hepatite crônica C em pacientes não-cirróticos e em pacientes cirróticos com doença hepática compensada. A combinação de Pegasys® e ribavirina está indicada em pacientes sem tratamento prévio e em pacientes que falharam ao tratamento prévio com alfa-interferona (peguilada ou não-peguilada) combinada ou não a terapia com ribavirina.

Co-infecção HCV-HIV: Pegasys® isolado ou em combinação com ribavirina está indicado para o tratamento de hepatite crônica C em pacientes não-cirróticos e em pacientes cirróticos com doença hepática compensada, co-infectados pelo HIV e clinicamente estáveis.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Pegasys® é contra-indicado em:

- Pacientes com hipersensibilidade conhecida às alfa-interferonas, à produtos derivados de *Escherichia coli*, ao polietilenoglicol ou à qualquer componente do produto;
- Pacientes com hepatite auto-imune;
- Pacientes com cirrose descompensada;
- Pacientes cirróticos co-infectados HCV-HIV com valor ≥ 6 na classificação *Child-Pugh*;
- Neonatos e crianças até 3 anos de idade;
- A terapia de combinação com Pegasys® e ribavirina não deve ser usada em mulheres que estejam grávidas.

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

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Instruções para Uso, Manipulação e Descarte

A administração de Pegasys® deve ser via subcutânea e limitada ao abdômen e à coxa. A exposição ao Pegasys® foi reduzida nos estudos que avaliaram a administração de Pegasys® no braço em comparação com a administração no abdômen e coxa. Produtos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas antes de sua administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem. Em caso de uso doméstico, deve ser fornecido aos pacientes um recipiente resistente à perfurações para o descarte de seringas e agulhas usadas. Os pacientes devem ser adequadamente instruídos sobre a importância do descarte apropriado e

dos cuidados quanto à reutilização de quaisquer seringas e agulhas. O recipiente cheio deve ser descartado de acordo com as exigências locais ou com as instruções fornecidas pelo médico.

Precauções Especiais para Armazenamento

Armazenar em refrigerador com temperatura entre 2° e 8°C. Não congelar nem agitar. Armazenar na embalagem original para proteger o medicamento da luz.

Estabilidade:

Este medicamento não deve ser usado após a data de validade (EXP) exibida na embalagem externa do produto.

6. POSOLOGIA

Dosagem Padrão

Hepatite Crônica B

A dose recomendada de Pegasys® para hepatite crônica B HBeAg-positiva e HBeAg-negativa é de 180 mcg uma vez por semana através da administração subcutânea no abdômen ou na coxa. A duração recomendada da terapia é de 48 semanas.

Hepatite Crônica C

A dose recomendada de Pegasys® isolado ou em combinação com ribavirina em pacientes virgens de tratamento é de 180 mcg uma vez por semana através da administração subcutânea no abdômen ou na coxa. A ribavirina deve ser administrada com a alimentação. A duração recomendada da monoterapia com Pegasys® é de 48 semanas.

A duração da terapia combinada com ribavirina para hepatite crônica C depende do genótipo viral. Pacientes infectados com HCV genótipo 1 com HCV RNA detectável na semana 4, independente da carga viral pré-tratamento, devem receber 48 semanas de terapia. Pacientes infectados com genótipo 1 com carga viral baixa (CVB) (≤ 800.000 UI/mL) na linha de base ou genótipo 4 que se tornaram HCV RNA negativo na semana 4 e que permaneceram HCV RNA negativo na semana 24, pode-se considerar um tratamento de 24 semanas. Entretanto, um tratamento de duração total de 24 semanas pode estar associado a um risco maior de recidiva que um tratamento de duração de 48 semanas. Nestes pacientes, a tolerabilidade à terapia combinada e fatores adicionais de prognóstico, tais como grau de fibrose, devem ser considerados na decisão da duração do tratamento. A redução na duração do tratamento em pacientes com genótipo 1 e carga viral alta (CVA) (> 800.000 UI/mL) na linha de base que se tornaram HCV RNA negativo na semana 4 e que permaneceram HCV RNA negativo na semana 24 deve ser ainda mais cuidadosa, visto que dados limitados disponíveis sugerem que isto pode impactar negativamente e de modo significativo a resposta virológica sustentada (vide Tabela 14).

Os pacientes infectados com HCV genótipo 2 ou 3 que tiveram HCV RNA detectável na 4ª semana, independente da carga viral pré-tratamento devem receber 24 semanas de terapia. O tratamento para 16 semanas pode ser considerado em pacientes com genótipo 2 ou 3 com CVB na linha de base que tornaram HCV RNA negativos na semana 4 de tratamento. Um total de 16 semanas de tratamento pode estar associado a um risco maior de recidiva que um tratamento de duração de 24 semanas. Nestes pacientes, a tolerabilidade à terapia combinada e presença de fatores adicionais de prognóstico ou clínicos, tais como grau de fibrose, devem ser considerados na decisão da duração do tratamento. A redução na duração do tratamento em pacientes infectados com genótipo 2 e 3 com CVA na linha de base que se tornou HCV negativo na semana 4 deve ser ainda mais cautelosa, visto que isto pode impactar de modo significativo a resposta virológica sustentada.

Os dados disponíveis para pacientes infectados com genótipo 5 ou 6 são limitados. Portanto, recomenda-se o tratamento combinado com 1.000/1.200 mg de ribavirina por 48 semanas.

Tabela 14. Recomendações de doses para terapia combinada de pacientes HCV

Genótipo	Dose semanal de Pegasys®	Dose diária de ribavirina	Duração
Genótipo 1 CVB com RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	24 semanas ou 48 semanas
Genótipo 1 CVA com RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	48 semanas
Genótipo 4 com RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	24 semanas ou 48 semanas
Genótipo 1 ou 4 sem RVR*	180 mcg	< 75 kg = 1.000 mg ≥ 75 kg = 1.200 mg	48 semanas
Genótipo 2 ou 3 CVB com RVR**	180 mcg	800 mg	16 semanas ou 24 semanas
Genótipo 2 ou 3 CVA com RVR**	180 mcg	800 mg	24 semanas
Genótipo 2/ 3 sem RVR**	180 mcg	800 mg	24 semanas

*RVR = resposta virológica rápida (HCV RNA não-detectável) na semana 4 e HCV RNA não-detectável na semana 24

**RVR = resposta virológica rápida (HCV RNA negativo) na semana 4

CVB = ≤ 800.000 UI/mL; CVA = > 800.000 UI/mL

Hepatite Crônica C em pacientes com falha ao tratamento prévio

A dose recomendada de Pegasys® em combinação com ribavirina, é 180 mcg uma vez por semana através da administração subcutânea no abdômen ou na coxa. A ribavirina deve ser administrada com alimento. Em pacientes com < 75 Kg e ≥ 75 Kg, 1.000 mg e 1.200 mg respectivamente, de ribavirina, devem ser administrados. A duração recomendada de terapia são 72 semanas em pacientes com genótipo 1 ou 4 e 48 semanas em pacientes com genótipo 2 ou 3.

Co-infecção HCV-HIV

A dose recomendada de Pegasys®, isolado ou em combinação com 800 mg/dia de ribavirina, é de 180 mcg uma vez por semana por via subcutânea por 48 semanas, independentemente do genótipo. A segurança e a eficácia da terapia combinada com doses de ribavirina superiores a 800 mg diariamente ou com a duração da terapia inferior a 48 semanas ainda não foram estudadas.

Previsibilidade de resposta virológica sustentada e não-resposta em pacientes sem tratamento prévio

A resposta virológica precoce, definida como uma redução de pelo menos 2 log na carga viral da semana 12 em relação a carga viral da linha de base (início do tratamento) ou níveis indetectáveis de HCV-RNA na semana 12, tem sido considerada como fator preditivo para resposta virológica sustentada (vide Tabela 15).

Tabela 15. Valor preditivo da resposta virológica sustentada na semana 12 no regime de dose recomendada em pacientes com hepatite crônica C sob terapia combinada com Pegasys®

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

O valor preditivo negativo para a resposta sustentada em pacientes tratados com Pegasys® em monoterapia foi de 98%. Observou-se um valor preditivo negativo semelhante em pacientes co-infectados HCV-HIV tratados com Pegasys® em monoterapia ou em terapia combinada com ribavirina (100 ou 98%, respectivamente). Foram observados valores preditivos positivos de 45 e 70% em pacientes co-infectados HCV-HIV, respectivamente, com genótipo 1 e genótipos 2 e 3 que receberam terapia combinada.

Previsibilidade de resposta virológica sustentada e não-resposta em pacientes não-respondedores prévios

Em pacientes não-respondedores retratados por 72 semanas, o melhor fator preditivo de resposta é a supressão viral na semana 12 (HCV RNA indetectável definido como HCV RNA < 50 UI/mL). O valor preditivo negativo de supressão viral na semana 12 é 96% (324/339) e o valor preditivo positivo é 57%.

Instruções de Doses Especiais:

Modificação de dose para Pegasys®

Geral: quando a modificação de dose é necessária devido a reações adversas moderadas a graves (clínicas e/ou laboratoriais), a redução da dose inicial para 135 mcg geralmente é adequada. Entretanto, em alguns casos, torna-se necessária a redução da dose para 90 ou 45 mcg. O aumento da dose ou o retorno para a dose original podem ser considerados quando a reação adversa desaparecer ou melhorar.

Hematológica: recomenda-se redução da dose quando a contagem absoluta dos neutrófilos (CAN) for inferior a 750 células/mm³. Recomenda-se interrupção da terapia quando a CAN for inferior a 500 células/mm³ podendo ser reinstituída, inicialmente com 90 mcg de Pegasys®, quando os valores absolutos de neutrófilos retomarem para mais de 1.000 células/mm³ sendo que sua contagem deve ser monitorada. Recomenda-se redução da dose para 90 mcg quando a contagem de plaquetas for inferior a 50.000/mm³. Recomenda-se interrupção da terapia quando a contagem de plaquetas for inferior a 25.000/mm³.

Função hepática: flutuações nos resultados dos testes de função hepática são comuns em pacientes com hepatite crônica. Entretanto, como observado com outras alfainterferonas, aumentos dos níveis da alanina aminotransferase (ALT) acima da linha de base foram observados em pacientes tratados com Pegasys®, incluindo pacientes com resposta virológica. No caso de pacientes com HCV, a dose deve ser inicialmente reduzida para 135 mcg na presença de aumentos progressivos de ALT acima dos valores basais. Quando o aumento nos níveis de ALT

for progressivo, apesar da redução de dose, ou acompanhado por aumento de bilirrubina ou evidência de descompensação hepática, a terapia deve ser interrompida.

No caso de pacientes com HBV, aumentos transitórios nos níveis de ALT (algumas vezes excedendo 10 vezes o limite superior da normalidade) não são incomuns e podem refletir o clearance imune. Deve-se considerar continuar o tratamento com monitoração mais frequente da função hepática durante os aumentos de ALT. Se a dose de Pegasys® for reduzida ou suspensa, pode-se restaurar a terapia quando os níveis de ALT estiverem decrescendo.

Modificação de dose da ribavirina quando administrada em terapia combinada

Para o manejo do tratamento da anemia aguda, a dose de ribavirina deve ser reduzida para 600 mg ao dia (200 mg pela manhã e 400 mg à noite), caso seja confirmada uma das seguintes situações:

- Paciente sem doença cardiovascular significativa que apresente queda da hemoglobina para < 10 g/dL e ≥ 8,5 g/dL;
- Paciente com doença cardiovascular estável que apresente uma queda da hemoglobina ≥ 2 g/dL durante quaisquer 4 semanas de tratamento.

Ribavirina deve ser descontinuada nas seguintes circunstâncias:

- Paciente sem doença cardiovascular significativa que apresente redução confirmada da hemoglobina para valores < 8,5 g/dL;
- Paciente com doença cardiovascular estável que mantiver um valor de hemoglobina < 12 g/dL, apesar de 4 semanas sob dose reduzida.

Quando a dose de ribavirina tiver sido suspensa devido à manifestação clínica ou anormalidade laboratorial, pode-se fazer uma tentativa de reiniciá-la com 600 mg ao dia, e a seguir, aumentar a dose para 800 mg ao dia, dependendo do julgamento do médico. Entretanto, não se recomenda que a ribavirina seja aumentada até sua dosagem inicial (1.000 ou 1.200 mg).

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

Favor consultar as informações de bula de ribavirina.

Populações Especiais

Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal terminal, deve-se usar uma dose inicial de Pegasys® de 135 mcg uma vez por semana. Independentemente da dose inicial ou do grau de comprometimento renal, os pacientes devem ser monitorados, devendo ser realizadas reduções adequadas da dose de Pegasys® durante o curso de terapia se houver reações adversas. Favor consultar as informações de bula de ribavirina para informações relacionadas ao uso em pacientes com insuficiência renal.

Uso pediátrico: a segurança e a eficácia não foram estabelecidas em pacientes com idade inferior a 18 anos. Adicionalmente, as soluções injetáveis de Pegasys® contêm álcool benzílico. Foram relatados raros casos de morte em neonatos e crianças associados à exposição excessiva ao álcool benzílico. Não se conhece a quantidade de álcool benzílico em que pode ocorrer toxicidade ou efeitos adversos em neonatos ou crianças. Portanto, não se deve usar o Pegasys® em neonatos ou crianças.

Uso geriátrico: não é necessária modificação especial na dosagem de Pegasys® para pacientes idosos com base nos dados de farmacocinética, farmacodinâmica, tolerabilidade e segurança dos estudos clínicos.

Insuficiência hepática: Pegasys® demonstrou ser eficaz e seguro em pacientes com cirrose compensada (*Child-Pugh* A). Pegasys® não foi estudado em pacientes com cirrose descompensada (*Child-Pugh* B e C ou varizes esofágicas hemorrágicas).

A classificação de *Child-Pugh* divide os pacientes nos grupos A, B e C ou *Leve*, *Moderado* e *Grave*, correspondendo aos valores de 5-6, 7-9 e 10-15, respectivamente.

Avaliação Modificada

Avaliação	Grau de anormalidade	Valor
Encefalopatia	Nenhuma	1
	Grau 1-2	2
	Grau 3-4*	3
Ascite	Ausente	1
	Pequena	2
	Moderada	3
Bilirrubina sérica (mg/dL)	< 2	1
	2-3	2
	> 3	3
Unidade SI = mmol e L	< 34	1
	34-51	2
	> 51	3
Albumina sérica (g/dL)	> 3,5	1
	3,5-2,8	2
	< 2,8	3
INR	< 1,7	1
	1,7-2,3	2
	> 2,3	3

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

7. ADVERTÊNCIAS

Precauções e Advertências

O tratamento com Pegasys® em monoterapia ou terapia combinada Pegasys® e ribavirina deve ser administrado sob supervisão de um médico qualificado e poderá causar eventos adversos moderados a graves que exijam redução de dose, interrupção temporária ou descontinuação permanente da terapia.

Testes Laboratoriais

Antes de iniciar-se a monoterapia com Pegasys® ou a terapia combinada Pegasys® e ribavirina, recomenda-se que todos os pacientes realizem testes laboratoriais hematológicos e bioquímicos convencionais. Após o início da terapia, os testes hematológicos devem ser realizados em 2 e 4 semanas e os testes bioquímicos em 4 semanas. Testes laboratoriais adicionais devem ser realizados periodicamente durante a terapia.

Os critérios de inclusão usados para os estudos clínicos de Pegasys® isolado ou em combinação com ribavirina podem ser considerados como uma orientação para determinação dos valores basais para início do tratamento:

- Contagem de plaquetas $\geq 90.000/\text{mm}^3$;
- Contagem absoluta dos neutrófilos (ANC) ≥ 1.500 células/ mm^3 ;
- TSH e T_4 dentro dos limites da normalidade ou função tireoidiana adequadamente controlada;
- Co-infecção HCV-HIV: $\text{CD4}^+ \geq 200/\text{mcL}$ ou $\text{CD4}^+ \geq 100/\text{mcL} < 200/\text{mcL}$ e HIV-RNA < 5.000 cópias/mL, usando-se o Amplicor HIV Monitor Test, v 1.5.

Favor consultar as informações de bula da ribavirina em relação aos outros critérios laboratoriais de inclusão.

Os tratamentos com Pegasys® e Pegasys® e ribavirina foram associados a diminuições na contagem dos leucócitos e na contagem absoluta dos neutrófilos (CAN), geralmente iniciando-se dentro das 2 primeiras semanas de tratamento. Nos estudos clínicos, reduções progressivas após 4 a 8 semanas de tratamento foram infrequentes. A redução de dose é recomendada quando a CAN diminui para níveis abaixo de 750 células/mm³. No caso de pacientes com valores absolutos de neutrófilos abaixo de 500 células/mm³, o tratamento deve ser suspenso até que os valores retornem para mais de 1.000 células/mm³. Nos estudos clínicos com Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina, houve aumento na contagem absoluta de neutrófilos após a redução de dose ou a interrupção da terapia.

Os tratamentos com Pegasys® e Pegasys® e ribavirina associaram-se a reduções na contagem de plaquetas, que retornaram aos níveis pré-tratamento (basais) durante o período de observação pós-tratamento. A redução da dose é recomendada quando a contagem de plaquetas diminuir para níveis abaixo de 50.000/mm³ e a interrupção da terapia é recomendada quando a contagem de plaquetas diminuir abaixo de 25.000/mm³.

Anemia (hemoglobina $\leq$ 10 g/dL) foi observada em 13% dos pacientes tratados em estudos clínicos com Pegasys® e ribavirina 1.000 ou 1.200 mg durante 48 semanas e em 3% dos pacientes tratados com Pegasys® e ribavirina 800 mg por 24 semanas. A queda máxima na hemoglobina ocorreu dentro das 4 primeiras semanas de terapia com ribavirina. Deve-se obter hemograma completo pré-tratamento nas semanas 2 e 4 de terapia e, periodicamente, depois disso. Em caso de qualquer alteração do estado cardiovascular, a terapia com ribavirina deve ser interrompida. Favor consultar também as informações de bula da ribavirina.

O uso da terapia combinada Pegasys® e ribavirina em pacientes com hepatite crônica C que falharam ao tratamento prévio não foi estudado adequadamente em pacientes que descontinuaram a terapia prévia por eventos adversos hematológicos. Os médicos que considerarem a terapia nestes pacientes devem avaliar cuidadosamente os riscos e os benefícios do re-tratamento.

Aconselha-se que seja obtido um hemograma completo pré-tratamento e, adicionalmente, hemogramas de rotina durante a terapia. A monoterapia com Pegasys® ou a terapia combinada Pegasys® e ribavirina devem ser usadas com cautela em pacientes com contagem basal de neutrófilos $<$ 1.500 células/mm³, com contagem basal de plaquetas $<$ 90.000/mm³ ou hemoglobina basal $<$ 12 g/dL. Como no caso de outras interferonas, deve-se ter cautela ao administrar Pegasys® em combinação com outros agentes potencialmente mielossupressores.

Infecções

A febre pode estar associada com um quadro sintomático semelhante à gripe, chamado síndrome gripal, comumente relatado durante a terapia com interferona. No entanto, outras causas de febre persistente devem ser descartadas, particularmente em pacientes com neutropenia. Infecções sérias têm sido relatadas (bacterianas, virais e fúngicas) durante o tratamento com alfa-interferonas, incluindo Pegasys®. Deve-se iniciar imediatamente uma terapia anti-infecciosa apropriada e considerar a descontinuação do tratamento.

Distúrbios auto-imunes

Exacerbação de doença auto-imune foi relatada em pacientes que receberam terapia com alfainterferona. Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina devem ser usados com cautela em pacientes com distúrbios auto-imunes.

O uso de alfainterferonas tem sido associado com exacerbação ou indução de psoríase. Pegasys® isolado ou em combinação com ribavirina deve ser usado com cautela em pacientes com psoríase e, no caso de aparecimento ou piora de lesões psoriáticas, deve-se considerar a interrupção da terapia.

Distúrbios endócrinos

De forma semelhante ao constatado com outras interferonas, Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina podem causar ou agravar o hipertireoidismo e o hipotireoidismo. A descontinuação da terapia deve ser considerada em pacientes cujas anormalidades tireoidianas não podem ser tratadas adequadamente. Hiperglicemia, hipoglicemia e diabetes mellitus têm sido observados em pacientes tratados com alfainterferonas. Os pacientes com essas afecções que não conseguem ser efetivamente controlados através da medicação, não devem iniciar a monoterapia com Pegasys® nem a terapia combinada Pegasys® e ribavirina. Os pacientes que desenvolvem essas condições durante o tratamento e não conseguem ser controladas com medicação, devem interromper a terapia com Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina.

Distúrbios neuropsiquiátricos

Reações adversas psiquiátricas graves podem manifestar-se nos pacientes que recebem terapia com interferonas, incluindo Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina. Depressão, ideação suicida e tentativa de suicídio podem ocorrer em pacientes com e sem doença psiquiátrica prévia. Pegasys® em monoterapia e terapia combinada Pegasys® e ribavirina devem ser usadas com cuidado em pacientes que relatam história de depressão. Os médicos devem monitorar todos os pacientes quanto à evidência de depressão. Os médicos devem informar os pacientes quanto à possibilidade de desenvolvimento de depressão previamente ao início da terapia com Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina e os pacientes devem relatar imediatamente qualquer sinal ou sintoma de depressão. Em casos graves, a terapia deve ser interrompida e deve-se procurar intervenção psiquiátrica.

Distúrbios oftalmológicos

De forma semelhante ao constatado com outras interferonas, retinopatias (incluindo hemorragias retinianas, manchas algodinosas, papiledema, neuropatia óptica e obstrução de artéria ou veia retiniana) que podem resultar em perda de visão, foram reportadas após o tratamento com Pegasys®. Todos os pacientes devem ter um exame ocular basal. Pacientes com distúrbios oftalmológicos pré-existent (por exemplo, retinopatia diabética ou hipertensiva) devem realizar exames oftalmológicos periódicos durante o tratamento com alfainterferona. Qualquer paciente que se queixar de redução ou perda de visão deve receber um exame ocular completo e imediato. Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina devem ser descontinuados em pacientes que desenvolvem um novo distúrbio oftalmológico ou um agravamento daquele já existente.

Distúrbios cardiovasculares

Como as doenças cardíacas podem piorar devido à anemia induzida pela ribavirina, pacientes com HCV e história de doença cardíaca significativa ou instável nos seis meses prévios não devem usar ribavirina. Eventos cardiovasculares como hipertensão, arritmias supraventriculares, insuficiência cardíaca congestiva, dor torácica e infarto do miocárdio têm sido associados com terapias com interferona, incluindo Pegasys® e Pegasys® e ribavirina. Recomenda-se que pacientes com anormalidades cardíacas pré-existent tenham um eletrocardiograma prévio ao início da terapia. Se houver alguma deterioração do estado cardiovascular, a terapia deve ser interrompida. Favor consultar as informações de bula de ribavirina.

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade agudas e sérias (por exemplo, urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia) foram raramente observadas durante a terapia com alfainterferona. Se tal reação se desenvolver durante o tratamento com Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina, deve-se interromper o tratamento e instituir imediatamente terapia medicamentosa adequada. Exantemas transitórios não necessitam de interrupção do tratamento.

Distúrbios pulmonares

De forma semelhante ao constatado com outras alfainterferonas, sintomas pulmonares incluindo dispnéia, infiltrados pulmonares, pneumonia e pneumonite, incluindo casos fatais, têm sido relatados durante a terapia com Pegasys® isolado ou em combinação com ribavirina. Se houver evidência de infiltrados pulmonares persistentes ou inexplicados ou comprometimento de função pulmonar, o tratamento deve ser descontinuado.

Função hepática

Os pacientes que desenvolvem evidência de descompensação hepática durante o tratamento com Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina devem ser descontinuados.

HCV: como no caso de outras alfainterferonas, têm sido observadas elevações nos níveis de ALT acima da linha de base em pacientes tratados com Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina, incluindo pacientes com resposta virológica. Quando o aumento nos níveis de ALT for progressivo (apesar de redução de dose) ou acompanhado por elevação de bilirrubina, a terapia deve ser descontinuada.

HBV: diferentemente do HCV, exacerbações da doença durante a terapia não são incomuns e são caracterizadas por aumentos transitórios e potencialmente significativos da ALT sérica. Em estudos clínicos com Pegasys® em HBV, aumentos importantes de transaminases têm sido acompanhados por alterações leves em outros parâmetros da função hepática e sem evidência de descompensação hepática. Em aproximadamente metade dos casos que cursaram com elevações de ALT que excederam 10 vezes o limite superior da normalidade, a dose de Pegasys® foi reduzida ou suspensa até que as elevações de transaminases diminuíssem, enquanto que no restante, a terapia foi mantida sem alterações. Em todos os casos, recomendou-se uma monitoração mais frequente da função hepática.

Co-infecção com HCV-HIV: pacientes co-infectados com cirrose avançada que recebem terapia anti-viral altamente ativa concomitantemente podem ter um risco aumentado de descompensação hepática e, possivelmente, morte quando tratados com ribavirina em combinação com alfainterferonas, incluindo Pegasys®. Durante o tratamento, os pacientes co-infectados devem ser monitorados com cautela, avaliando-se periodicamente o estado clínico e a função hepática e, se apresentarem descompensação (valor de *Child-Pugh* ≥ 7), devem imediatamente descontinuar a terapia.

Uso adequado da medicação

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

Gestação e Lactação

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Pegasys® não deve ser usado em mulheres grávidas. Ele não foi estudado quanto a seu efeito na fertilidade. Como no caso de outras alfainterferonas, prolongamento do ciclo menstrual acompanhado por redução e atraso no pico dos níveis de 17 β -estradiol e progesterona foram observados durante a administração de alfapeginterferona 2a (40KD) em macacas fêmeas. A descontinuação do tratamento foi acompanhada de retorno ao ritmo menstrual normal.

Pegasys® não foi estudado quanto a seu efeito na fertilidade masculina. Entretanto, o tratamento com alfainterferona 2a não afetou a fertilidade de macacos *Rhesus* machos tratados por 5 meses com doses de até 25 x 10⁶ UI/kg/dia.

Pegasys® não foi estudado quanto a seu efeito teratogênico. O tratamento com alfainterferona 2a resultou em aumento estatisticamente significativo na atividade abortiva das macacas *Rhesus*. Não foram observados efeitos teratogênicos em descendentes nascidos a termo. Entretanto, como no caso de outras alfainterferonas, mulheres com potencial reprodutivo que estiverem recebendo terapia com Pegasys® devem ser aconselhadas a usar contracepção efetiva durante terapia.

Uso com ribavirina

Efeitos teratogênicos e/ou embriocidas significativos têm sido demonstrados em todas as espécies animais expostas a ribavirina. A terapia com ribavirina é contra-indicada em mulheres que estejam grávidas e em parceiros masculinos de mulheres que estejam grávidas. Deve-se ter extremo cuidado para evitar gravidez em pacientes do sexo feminino ou em parceiras de pacientes do sexo masculino que estejam recebendo ribavirina. Qualquer método de controle de natalidade pode falhar. Portanto, é muito importante que mulheres com potencial reprodutivo e seus parceiros usem simultaneamente 2 formas de contracepção efetiva, durante o tratamento e por 6 meses após o tratamento ter sido concluído.

Favor consultar também as informações de bula da ribavirina quando Pegasys® for utilizado em combinação com ribavirina.

Lactação

Não se sabe se Pegasys® ou ribavirina são excretados no leite humano. Como muitas drogas são excretadas no leite humano e para se evitar qualquer potencial de reações adversas sérias em crianças lactentes decorrentes de Pegasys® ou ribavirina, a decisão de descontinuar a amamentação ou o tratamento deve ser feita com base na importância da terapia para a mãe.

Carcinogênese e mutagênese

Pegasys® não foi testado quanto a seu potencial carcinogênico. Pegasys® não foi mutagênico e nem clastogênico quando foi testado no ensaio Ames de mutagenicidade bacteriana e no ensaio *in vitro* de aberração cromossômica em linfócitos humanos, na presença ou na ausência de ativação metabólica. Favor consultar também as informações de bula da ribavirina.

8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal terminal, deve-se usar uma dose inicial de Pegasys® de 135 mcg uma vez por semana. Independentemente da dose inicial ou do grau de comprometimento renal, os pacientes devem ser monitorados, devendo ser realizadas reduções adequadas da dose de Pegasys® durante o curso de terapia se houver reações adversas. Favor consultar as informações de bula de ribavirina para informações relacionadas ao uso em pacientes com insuficiência renal.

Uso pediátrico: a segurança e a eficácia não foram estabelecidas em pacientes com idade inferior a 18 anos. Adicionalmente, as soluções injetáveis de Pegasys® contêm álcool benzílico. Foram relatados raros casos de morte em neonatos e crianças associados à exposição excessiva ao álcool benzílico. Não se conhece a quantidade de álcool benzílico em que pode ocorrer toxicidade ou efeitos adversos em neonatos ou crianças. Portanto, não se deve usar Pegasys® em neonatos ou crianças.

Uso geriátrico: não é necessária modificação especial na dosagem de Pegasys® para pacientes idosos com base nos dados de farmacocinética, farmacodinâmica, tolerabilidade e segurança dos estudos clínicos.

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não têm sido observadas interações farmacocinéticas entre Pegasys® e ribavirina nos estudos clínicos em pacientes com hepatite crônica C nos quais Pegasys® foi usado em combinação com ribavirina. Semelhantemente, a lamivudina não apresentou efeito na farmacocinética do Pegasys® nos estudos clínicos em pacientes com hepatite crônica B nos quais Pegasys® foi usado em combinação com lamivudina.

O tratamento com Pegasys® 180 mcg uma vez por semana por 4 semanas não teve efeito no perfil farmacocinético da tolbutamida (CYP 2C9), da mefenitoína (CYP 2C19), da debrisoquina (CYP 2D6) e da dapsona (CYP 3A4) em sujeitos saudáveis do sexo masculino. Pegasys® é um fraco inibidor do citocromo P450 1A2, com um aumento de 25% na AUC da teofilina observado no mesmo estudo. Efeitos comparáveis na farmacocinética da teofilina têm sido observados após tratamento com alfa-interferona convencional. As alfa-interferonas têm demonstrado afetar o metabolismo oxidativo de algumas drogas por reduzirem a atividade das enzimas hepáticas microsossomais do citocromo P450. As concentrações séricas de teofilina devem ser monitoradas e devem ser feitos ajustes apropriados na dose de teofilina para pacientes que recebem terapia concomitante de teofilina e Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina.

Em um estudo farmacocinético de 24 pacientes com HCV que receberam concomitantemente terapia de manutenção com metadona (dose média de 95 mg; variação de 30 a 150 mg), o tratamento com Pegasys® 180 mcg s.c. uma vez por semana por 4 semanas associou-se com níveis médios de metadona 10 a 15% maiores que os níveis médios basais. Desconhece-se a importância clínica desse achado. No entanto, os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de toxicidade por metadona.

Não foram observadas evidências de interação entre drogas em 47 pacientes co-infectados HCV-HIV que completaram um subestudo farmacocinético de 12 semanas para examinar o efeito da ribavirina na fosforilação intracelular de alguns nucleosídeos inibidores de transcriptase reversa (lamivudina, zidovudina ou estavudina). A exposição plasmática de ribavirina não pareceu ser afetada por administração concomitante destes nucleosídeos. A co-administração de ribavirina e

didanosina não é recomendada. A exposição à didanosina ou seus metabólitos ativos (5'-trifosfato de dideoxiadenosina) é aumentada quando a didanosina é co-administrada com ribavirina. Relatos de falência hepática fatal, bem como de neuropatia periférica, pancreatite, hiperlactatemia e acidose láctica sintomática têm sido reportados com o uso de ribavirina.

Em um estudo clínico, investigando a combinação de telbivudina 600 mg/dia com alfa interferona 2a 180 mcg uma vez por semana por via subcutânea, indica que a combinação está associada a um aumento do risco de neuropatia periférica. O mecanismo deste tipo de evento não é conhecido. Desta maneira, o aumento do risco não pode ser excluído para outros interferons (peguilado ou padrão). Além disso, atualmente o benefício da combinação de telbivudina com alfa interferona (peguilada ou padrão) não está estabelecida.

10. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas observadas com outras alfa interferonas, sozinhas ou em combinação com ribavirina, podem ser esperadas com Pegasys® ou terapia combinada Pegasys® e ribavirina.

Experiência a partir de experimentos clínicos

A frequência e a gravidade das reações adversas mais comumente relatadas são semelhantes em pacientes tratados com Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina e alfa interferona ou alfa interferona e ribavirina, respectivamente.

As reações adversas mais frequentemente relatadas com Pegasys® e Pegasys® e ribavirina foram predominantemente de intensidade leve a moderada e foram tratadas sem a necessidade de modificação de dose ou interrupção da terapia.

Hepatite Crônica B

Nos estudos clínicos de tratamento por 48 semanas e acompanhamento por 24 semanas, o perfil de segurança de Pegasys® em hepatite crônica B foi semelhante ao observado em hepatite crônica C, embora a frequência de eventos adversos relatados tenha sido notavelmente menor nos casos de hepatite crônica B. Oitenta e oito por cento dos pacientes tratados com Pegasys® sofreram eventos adversos comparado com 53% dos pacientes do grupo controle com lamivudina, enquanto que 6% dos pacientes tratados com Pegasys® e 4% dos tratados com lamivudina sofreram eventos adversos sérios durante os estudos. Cinco por cento dos pacientes foram retirados do tratamento com Pegasys® devido a eventos adversos ou anormalidades laboratoriais, enquanto que menos de 1% foi retirado do tratamento com lamivudina por razões de segurança. As taxas de descontinuação para pacientes com cirrose foram semelhantes às da população geral em cada grupo de tratamento. A adição de lamivudina não teve efeito no perfil de segurança do Pegasys®.

Hepatite Crônica C

Em ensaios clínicos, a incidência de descontinuação do tratamento para todos os pacientes devido a eventos adversos e anormalidades laboratoriais foi de 9% no grupo monoterapia com Pegasys® e 13% no grupo Pegasys® combinado à ribavirina 1.000/1.200 mg administrados por 48 semanas. Respectivamente, apenas 1 ou 3% dos pacientes foram descontinuados do tratamento com Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina por anormalidades laboratoriais. As taxas de descontinuação para pacientes com cirrose foram semelhantes às da população geral. Em comparação ao tratamento com Pegasys® e ribavirina 1.000/1.200 mg por 48 semanas, a redução da exposição que ocorre durante tratamento por 24 semanas com dose diária de ribavirina de 800 mg resultou em redução dos eventos adversos sérios (11 contra 3%), descontinuação prematura por razões de segurança (13 contra 5%) e necessidade de modificação de dose de ribavirina (39 contra 19%).

Hepatite Crônica C em pacientes não-respondedores prévios

Em um estudo clínico que avaliou o impacto de 48 ou 72 semanas de tratamento para pacientes não-respondedores à alfapecinterferona 2b mais ribavirina, a frequência da descontinuação do re-tratamento com Pegasys® foi 12% e com a ribavirina foi 13%, devido a eventos adversos ou anormalidades laboratoriais, para pacientes no braço de 72 semanas. Em comparação, no braço de tratamento de 48 semanas, no que se refere à descontinuação do tratamento, 6% estavam relacionados à Pegasys® e 7% à ribavirina. Semelhantemente para pacientes com cirrose, as taxas de descontinuação do tratamento de Pegasys® e ribavirina foram mais altas nos braços de 72 semanas de tratamento (13% e 15%), comparado com os braços que foram tratados por 48 semanas (6% e 6%). Os pacientes que descontinuaram as medicações durante a terapia prévia devido à toxicidade hematológica foram excluídos neste estudo.

Em outro estudo clínico, pacientes com fibrose avançada ou cirrose (contagem *Ishak* de 3 a 6) que não tinham respondido ao tratamento prévio e que apresentavam contagem de plaquetas na linha de base próximo a 50.000/mm³ foram tratados por 48 semanas. Devido a um predomínio alto do estado avançado de cirrose/fibrose e a baixa contagem de plaquetas da linha de base dos pacientes neste estudo, a frequência de anormalidades laboratoriais hematológicas nas primeiras 20 semanas do estudo foram: hemoglobina < 10 g/dL, 26,3%; ANC < 750/mm³, 30%; e plaqueta < 50.000/mm³, 13%.

Co-infecção com HCV-HIV

Em pacientes co-infectados HCV-HIV, os eventos adversos clínicos relatados com Pegasys®, isolado ou em combinação com ribavirina, foram semelhantes aos observados em pacientes mono-infectados com HCV. Dados limitados de segurança (N = 31) estão disponíveis em pacientes co-infectados com contagens de células CD4⁺ < 200/mcL. No estudo NR15961, a incidência de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos clínicos, anormalidades laboratoriais ou eventos definidores de AIDS foram de 16% no grupo monoterapia com Pegasys® e 15% no grupo Pegasys® combinado a ribavirina 800 mg, administrados por 48 semanas. Respectivamente, 4 e 3% dos pacientes foram descontinuados do tratamento com Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina devido a anormalidades laboratoriais. Na terapia combinada, ocorreu modificação da dose de Pegasys® em 39% e modificação da dose de ribavirina em 37% dos pacientes co-infectados. Eventos adversos sérios foram relatados em 21% e 17% dos que receberam monoterapia com Pegasys® ou em combinação com ribavirina, respectivamente.

O tratamento contendo Pegasys® foi associado à redução na contagem absoluta de células CD4⁺, sem redução no seu percentual, durante o tratamento. A contagem das células CD4⁺ retornou aos valores basais durante o período de acompanhamento do estudo. O tratamento com Pegasys® não teve impacto negativo aparente no controle da viremia do HIV durante a terapia ou acompanhamento.

A Tabela 16 mostra as reações adversas que ocorreram em ≥ 10% dos pacientes que receberam Pegasys®, Pegasys® mais ribavirina ou alfa-interferona 2b mais ribavirina em diferentes indicações.

Tabela 16. Reações adversas (incidência de $\geq 10\%$ em qualquer grupo de tratamento)

	HBV	HCV	HCV-HIV	HCV não-respondedores a aifapeginterferona-2b			
Sistema Orgânico	aifapeginterferona 2a (40KD) 180 mcg* 48 semanas (WV16240 + WV16241) N = 448 %	aifapeginterferona 2a (40KD) 180 mcg 48 semanas (NV15801 + programa de monoterapia) N = 827 %	aifapeginterferona 2a (40KD) 180 mcg + 800 mg de ribavirina 24 semanas (NV15042) N = 207 %	aifapeginterferona 2a (40KD) 180 mcg + 1.000 ou 1.200 mg de ribavirina 48 semanas (NV15801 + NV15042) N = 887 %	aifapeginterferona 2b + 1.000 ou 1.200 mg de ribavirina 48 semanas (NV15801) N = 443 %	aifapeginterferona 2a (40KD) 180 mcg + 800 mg de ribavirina 48 semanas (NV15081) N = 288 %	aifapeginterferona 2a (40KD) 180 mcg + 1.000 ou 1.200 mg de ribavirina 72 semanas (NV17150) N = 156 %
Distúrbios metabólicos e nutricionais							
Anorexia	13	16	20	27	26	23	15
Redução de peso	4	5	2	7	10	16	9
Distúrbios psiquiátricos							
Insônia	6	20	30	32	37	19	29
Depressão	4	18	17	21	28	22	18
Irritabilidade	3	17	28	24	27	15	17
Comprometimento de concentração	2	9	8	10	13	2	5
Ansiiedade	3	6	8	8	12	8	6
Distúrbios do sistema nervoso							
Cefaleia	23	52	48	47	49	35	32
Tontura (excluindo vertigem)	6	15	13	15	14	7	10
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais							
Dispneia	1	5	11	13	14	7	11
Tosse	2	4	8	13	7	3	17
Distúrbios gastrointestinais							
Náusea	6	24	29	28	28	24	24
Diarréia	6	18	15	14	10	16	13
Dor abdominal	4	15	9	10	9	7	9
Distúrbios cutâneos e tecido subcutâneo							
Alopecia	17	23	25	24	33	10	18
Prurido	6	13	25	21	18	5	22
Dermatite	< 1	9	15	16	13	1	1
Pele seca	1	5	13	12	13	4	17
Distúrbios ósseos, músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo							
Malícia	25	37	42	38	49	32	22
Artralgia	10	26	20	22	23	16	15
Distúrbios gerais e condições do local de administração							
Fadiga	21	49	45	49	53	40	36
Febre	52	35	37	39	54	41	20
Calafrios	6	30	30	25	34	16	12
Reação no local de injeção	7	22	28	21	16	10	12
Dor	1	11	9	10	9	6	6
Atenia	11	7	18	15	16	28	30

*Em ensaios clínicos, 450 pacientes receberam Pegasys® em combinação com lamivudina. A adição de lamivudina não teve efeito no perfil de segurança do Pegasys®.

As reações adversas relatadas em $\geq 1\%$, mas $< 10\%$, na combinação de Pegasys® e ribavirina ou monoterapia com Pegasys® em pacientes com HBV, HCV e HCV-HIV foram:

Infecções: herpes simples, infecção urinária, bronquite, candidíase oral;

Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático: linfadenopatia, anemia, trombocitopenia;

Distúrbios endócrinos: hipotireoidismo, hipertireoidismo;

Distúrbios neuropsiquiátricos: comprometimento de memória, distúrbio de paladar, parestesia, hipostesia, tremores, fraqueza, distúrbios emocionais, alteração de humor, nervosismo, agressão, redução da libido, enxaqueca, sonolência, hiperestesia, pesadelos, síncope;

Distúrbios oculares: borramento da visão, xerofthalmia, inflamação ocular, dor ocular;

Distúrbios do ouvido e de labirinto: vertigem, dor de ouvido;

Distúrbios cardíacos: palpitações, edema periférico, taquicardia;

Distúrbios vasculares: ruborização;

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: dor de garganta, rinite, nasofaringite, congestão sinusal, dispnéia por esforço, epistaxe;

Distúrbios gastrointestinais: vômito, dispepsia, flatulência, boca seca, ulceração oral, sangramento gengival, estomatite, disfagia, glossite;
Distúrbios cutâneos e de tecido subcutâneo: exantema, eczema, psoríase, urticária, reação de fotossensibilidade, aumento de sudorese, sudorese noturna;
Distúrbios músculo-esqueléticos, ósseos e de tecidos conjuntivos: dor óssea, dor nas costas, dor cervical, câimbras musculares, fraqueza muscular, dor músculo-esquelética, artrite;
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamários: impotência;
Distúrbios gerais e condições do local de administração: síndrome semelhante a gripe, mal-estar, letargia, ruborizações, dor torácica, sede.

Outras reações adversas relatadas em ≥ 1 a $\leq 2\%$ dos pacientes com HCV-HIV que receberam a combinação Pegasys® e ribavirina incluíram: hiperlactatemia e acidose láctica, gripe, pneumonia, instabilidade emocional, apatia, zumbido, dor faringolaringiana, queilite, lipodistrofia adquirida e cromatúria.

Como no caso de outras terapias com alfainterferona, casos incomuns a raros dos seguintes eventos adversos sérios têm sido relatados em pacientes que receberam a combinação de Pegasys® e ribavirina ou monoterapia com Pegasys® durante os ensaios clínicos: infecção no trato respiratório baixo, infecção cutânea, otite externa, endocardite, suicídio, superdosagem da substância, disfunção hepática, esteatose hepática, colangite, neoplasia hepática maligna, úlcera péptica, sangramento gastrointestinal, pancreatite, arritmia, fibrilação atrial, pericardite, fenômeno auto-imune (por exemplo, PTI, tireoidite, psoríase, artrite reumatóide, LES), miosite, neuropatia periférica, sarcoidose, pneumonite intersticial com resolução fatal, embolia pulmonar, úlcera de córnea, coma, hemorragia cerebral, púrpura trombocitopênica trombótica, desordem psicológica e alucinação.

Raramente, a alfainterferona (incluindo Pegasys®), usada em combinação com ribavirina, pode estar associada com pancitopenia, e muito raramente, tem sido relatada anemia aplásica.

Pós-comercialização

Durante o período pós-comercialização, muito raramente, foram relatados eritema multiforme, Síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica na terapia combinada Pegasys® e ribavirina. Desidratação tem sido raramente relatada na terapia combinada de Pegasys® e ribavirina. Assim como ocorre com outras alfainterferonas, foi relatado grave descolamento da retina na terapia combinada de Pegasys® e ribavirina.

Desidratação tem sido raramente relatada na terapia combinada de Pegasys® e ribavirina.

Valores dos testes laboratoriais

Para terapia combinada em pacientes HCV, favor consultar também as informações de prescrição aprovadas da ribavirina quanto aos efeitos desta nos parâmetros laboratoriais.

Hematologia: como no caso de outras alfainterferonas, o tratamento com Pegasys® ou Pegasys® e ribavirina esteve associado a reduções em parâmetros hematológicos, que geralmente melhoraram com modificação de dose e retornaram aos níveis pré-tratamento dentro de 4 a 8 semanas após interrupção da terapia. Embora a toxicidade hematológica (neutropenia, trombocitopenia e anemia) tenha ocorrido mais frequentemente em pacientes com HCV-HIV, a maioria pôde ser tratada por meio da modificação da dose e do uso de fatores de crescimento e infrequentemente necessitaram de descontinuação prematura do tratamento.

Hemoglobina e hematócrito: embora o tratamento com Pegasys® em monoterapia tenha sido associado com pequenas reduções graduais na hemoglobina e hematócrito, menos de 1% de todos os pacientes (incluindo aqueles com cirrose) necessitaram de modificação da dose devido à anemia. Aproximadamente 10% dos pacientes em terapia combinada Pegasys® e ribavirina 1.000 e 1.200 mg por 48 semanas necessitaram de modificação da dose devido à anemia. Anemia (hemoglobina < 10 g/dL) foi relatada em 7 e 14% dos pacientes co-infectados HCV-HIV tratados com Pegasys® em monoterapia ou em combinação com ribavirina, respectivamente.

Leucócitos: o tratamento com Pegasys® esteve associado com reduções nos leucócitos totais e no número absoluto de neutrófilos. Aproximadamente 4% dos pacientes com HBV ou HCV que receberam Pegasys® e 5% dos pacientes com HCV que receberam Pegasys® e ribavirina apresentaram reduções transitórias no número absoluto de neutrófilos para níveis inferiores a 500 células/mm³ em algum momento durante a terapia. No estudo de indivíduos co-infectados HCV-HIV, 13 e 11% dos pacientes que receberam Pegasys® em monoterapia e terapia combinada, respectivamente, apresentaram reduções no número absoluto de neutrófilos abaixo de 500 células/mm³.

Contagem de plaquetas: o tratamento com Pegasys® esteve associado a reduções nas plaquetas. Em ensaios clínicos, aproximadamente 5% dos pacientes apresentaram reduções para níveis abaixo de 50.000/mm³, principalmente em pacientes com cirrose e naqueles que entraram no estudo com cerca de 75.000/mm³ plaquetas na linha de base. Em ensaios clínicos para a hepatite B, 14% dos pacientes apresentaram reduções nas plaquetas abaixo de 50.000/mm³, principalmente os pacientes que entraram no estudo com baixas contagens na linha de base. No estudo de indivíduos co-infectados HCV-HIV, 10 e 8% dos pacientes que receberam monoterapia com Pegasys® e terapia combinada, respectivamente, apresentaram reduções nas plaquetas abaixo de 50.000/mm³.

Função tireoidiana: o tratamento com Pegasys® esteve associado a anormalidades clinicamente significativas nos parâmetros laboratoriais de avaliação da tireóide, necessitando de intervenção clínica. As frequências observadas com Pegasys® foram semelhantes às observadas com outras interferonas.

Triglicerídeos: foram encontrados níveis de triglicerídeos elevados em pacientes que receberam terapia com alfa interferona, incluindo Pegasys®.

Anticorpos anti-interferona: três por cento dos pacientes com HCV (25/835) que receberam Pegasys® com ou sem ribavirina desenvolveram baixos títulos de anticorpo neutralizante anti-interferona. Não é conhecida a importância clínica e patológica do aparecimento dos anticorpos neutralizantes séricos. Não foi observada correlação aparente entre o desenvolvimento de anticorpos e a resposta clínica ou eventos adversos.

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

11. SUPERDOSE

Têm sido relatadas superdosagens com Pegasys® envolvendo pelo menos duas injeções em dias consecutivos (em vez de intervalo semanal) até injeções diárias por uma semana (ou seja, 1.260 mcg/semana). Nenhum desses pacientes sofreu eventos incomuns, sérios ou limitadores do tratamento. Têm sido administradas doses semanais de até 540 e 630 mcg em ensaios clínicos de carcinoma de células renais e leucemia mieloide crônica, respectivamente. As toxicidades limitantes de dose foram fadiga, elevação de enzimas hepáticas, neutropenia e trombocitopenia compatíveis com terapia com interferona. Não têm sido relatados casos de superdosagem de ribavirina em estudos clínicos. Favor consultar a bula de ribavirina.

12. ARMAZENAGEM

O produto deve ser mantido sob refrigeração (entre 2° e 8°C). Não congelar e nem agitar. Deve ser protegido da luz.

MS-1.0100.0565

Farm. Resp.: Guilherme N. Ferreira - CRF-RJ nº 4288

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

Importado e distribuído no Brasil por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22710-104 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº do lote, data de fabricação, prazo de validade: vide cartucho.

CDS 8.0B

8.3 Bula do medicamento Alfapeginterferona 2b (Pegintron®)

PEGINTRON®
alfapeginterferona 2b

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

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

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

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

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

USO ADULTO

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

Composição do diluente: água estéril para injeção.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

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

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

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

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

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

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

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

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

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contra-indicações

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

Não utilize PEGINTRON:

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

Advertências

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

Tome cuidados especiais ao utilizar PEGINTRON:

- Se você teve um ataque cardíaco ou problemas no coração;
- Se você tiver tido problemas no fígado (outros além da hepatite C e B);
- Se você tiver sido tratado para depressão ou outro problema mental ou nervoso;
- Se você for diabético, seu médico poderá solicitar exames dos olhos;
- Se você tiver tido uma doença grave afetando sua respiração ou sangue;
- Se você tiver psoríase, esta poderá piorar durante o tratamento com PEGINTRON;
- Se você estiver planejando engravidar, converse com seu médico antes de iniciar o tratamento com PEGINTRON;
- Se você desenvolver sintomas de reações alérgicas graves, como dificuldade para respirar, asma ou urticária (coceira) enquanto estiver utilizando este medicamento, procure seu médico imediatamente;
- Se você desenvolver sintomas associados a resfriado ou a outra infecção respiratória, como febre, tosse, ou dificuldade para respirar, procure seu médico;
- Se você teve doença no rim, seu médico pode prescrever uma dose menor que a usual e monitorar seu valor no sangue, regularmente, durante o tratamento;
- Se você também estiver sendo tratado para HIV, veja "Interações Medicamentosas".
- Se você tiver recebido um transplante de rim ou fígado, o tratamento com interferona pode aumentar o risco de rejeição. Converse com o seu médico sobre esse assunto.

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

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

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

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

Uso durante a gravidez e amamentação

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

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

Avaliar a função dos rins.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Precauções

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

Interações medicamentosas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**Aspecto físico**

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

Características organolépticas

PEGINTRON não apresenta características organolépticas específicas.

Dosagem

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

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

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

Como usar

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

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

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

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

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

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

Reconstituição

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

Após a reconstituição, a solução é límpida, incolor e livre de partículas visíveis, podendo apresentar um pequeno anel de minúsculas bolhas ao redor da superfície. Retire, então, a dose apropriada com uma seringa para injeção subcutânea e injete. A concentração indicada no rótulo estará contida em 0,5 ml da solução reconstituída.

Estabilidade da solução constituída

A estabilidade da solução reconstituída foi demonstrada durante 24 horas em temperatura entre 2°C e 8°C. PEGINTRON não pode ser misturado com outros medicamentos injetáveis. Do ponto de vista microbiológico, o produto reconstituído deve ser usado imediatamente; caso contrário o tempo de armazenamento e as condições prévias ao uso serão responsabilidade do usuário. Normalmente, o tempo de armazenamento não poderá ultrapassar 24 horas em temperaturas entre 2°C e 8°C. A solução não contém conservante.

Medindo a dose de PEGINTRON após a reconstituição

Insira a seringa para injeção subcutânea no frasco de PEGINTRON. Vire o frasco e a seringa de cabeça para baixo com uma mão, assegurando-se de que a ponta da agulha esteja na solução reconstituída de PEGINTRON. A outra mão moverá o êmbolo lentamente para a retirada da dose prescrita pelo médico. Remova cuidadosamente a seringa com a agulha do frasco de PEGINTRON. Se houver bolhas de ar na seringa, puxe o êmbolo levemente para trás e dê batidinhas leves na seringa, com a agulha apontando para cima, até que as mesmas desapareçam. Empurre o êmbolo lentamente de volta para a dose correta. Ponha de volta o protetor da agulha e coloque a seringa com a agulha em uma superfície plana.

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

Injetando a solução

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

Varie o local da Injeção:

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

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

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

Incompatibilidade

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

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

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

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

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

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

para respirar (incluindo diminuição da respiração), confusão; depressão, desejo de se machucar, alucinações, sensação de dormência ou formigamento; tontura, convulsão ("ataque"); problemas para dormir, pensar e se concentrar; dificuldade em permanecer alerta, dor ou cólicas graves no estômago; sangue ou coágulo nas fezes (escurecidas ou enegrecidas); febre ou calafrios começando após poucas semanas de tratamento, dor na parte inferior das costas ou na lateral; dificuldade ou incapacidade para urinar, músculos inflamados ou doloridos (algumas vezes com gravidade); problemas nos olhos ou na visão ou na audição; vermelhidão grave ou dolorida na pele ou mucosa, sangramento grave no nariz. Seu médico irá examinar seu sangue para garantir

que a contagem das suas células sanguíneas brancas (células que te defendem de infecções) e das células sanguíneas vermelhas (células que carregam o oxigênio), das plaquetas (células que coagulam o sangue) e outros valores laboratoriais estejam em níveis aceitáveis.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS****Ações**

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

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

Depois de ligada a seus receptores na membrana celular, a interferona inicia uma sequência complexa de eventos intracelulares que incluem a indução de determinadas enzimas. Considera-se que esse processo, pelo menos em parte, seja responsável por diversas respostas celulares à interferona, inclusive inibição da replicação viral em células infectadas por vírus, inibição da proliferação celular e atividades imunomoduladoras, como aumento da atividade

fagocítica de macrófagos e aumento da citotoxicidade específica dos linfócitos nas células-alvo. Qualquer uma dessas atividades ou todas elas podem contribuir para os efeitos terapêuticos da interferona.

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

Toxicologia Pré-clínica**Alfa peginterferona**

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

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

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

Alfa peginterferona com ribavirina (segurança pré-clínica)

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

Farmacologia Clínica

A alfa peginterferona 2b é um conjugado covalente de alfainterferona 2b recombinante com monometoxi-poli(etileno)glicol. O peso molecular médio da molécula é de aproximadamente 31.300 daltons.

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

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

Farmacodinâmica

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

Farmacocinética

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

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

Fatores neutralizantes de interferona

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

*Populações Especiais**Função renal*

A depuração renal parece ser responsável por 30% da depuração total de alfapecinterferona 2b. Em estudo com dose única (1,0 mcg/kg) em pacientes com função renal comprometida, a C_{max} a ASC e a meia-vida aumentaram conforme o grau de comprometimento renal (veja CONTRA-INDICAÇÕES e ADVERTÊNCIAS).

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

Função hepática

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

Pacientes idosos com 65 anos de idade ou mais

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

Pacientes com menos de 18 anos

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

Estudo de Interação com metadona

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

RESULTADOS DE EFICÁCIA**Estudos Clínicos**

Monoterapia com PEGINTRON

Hepatite C crônica

Pacientes não previamente tratados com PEGINTRON

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

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

	A	B	C	D	Valores de p**		
Resposta*	PEGINTRON 0,5 mcg/kg Uma vez por semana	PEGINTRON 1,0 mcg/kg Uma vez por semana	PEGINTRON 1,5 mcg/kg Uma vez por semana	Alfa interferona 2b 3 MIU Três vezes por semana	A vs. D	B vs. D	C vs. D
Resposta virológica sustentada (6 meses após o final do tratamento)	57 (18%)	73 (25%)	71 (23%)	37 (12%)	0,042	<0,001	<0,001

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

** Teste do qui-quadrado.

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

Terapia combinada de PEGINTRON com ribavirina

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

Nesse estudo, 1.530 pacientes virgens de tratamento se submeteram por um ano a um dos seguintes regimes:

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

PEGINTRON com ribavirina foi significativamente mais efetivo do que a combinação de alfa interferona 2b e ribavirina, particularmente em pacientes infectados com o genótipo 1

(Tabela 2). A resposta virológica sustentada foi analisada como sendo a taxa de resposta após 6 meses do final do tratamento.

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

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

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

Em um estudo clínico não-comparativo, 235 pacientes com genótipo 1 e baixa carga viral (≤ 600.000 UI/ml) receberam 1,5 mcg/kg de PEGINTRON por via subcutânea, uma vez por semana, combinado com a ribavirina ajustada ao peso. A taxa de resposta sustentada global após 24 semanas de tratamento foi de 50%. Quarenta e um por cento dos pacientes (97/235) tiveram níveis plasmáticos de HCV-RNA não-detectáveis na Semana 4 e 24 do tratamento. Nesse subgrupo, a taxa de resposta virológica sustentada foi de 92% (89/97). A alta taxa de resposta sustentada nesse subgrupo de pacientes foi identificada numa análise interina (n=49) e confirmada prospectivamente (n=48).

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

GENÓTIPO DO HCV	DOSE DE RIBAVIRINA (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/ R
TODOS OS GENÓTIPOS	Global	54%	47%	47%
	$\leq 10,6$	50%	41%	27%
	$> 10,6$	61%	48%	47%
GENÓTIPO 1	Global	42%	34%	33%
	$\leq 10,6$	38%	25%	20%
	$> 10,6$	48%	34%	34%
GENÓTIPO 1	Global	73%	51%	45%
	$\leq 10,6$	74%	25%	33%
	$> 10,6$	71%	52%	45%
GENÓTIPO 1	Global	30%	27%	29%
	$\leq 10,6$	27%	25%	17%
	$> 10,6$	37%	27%	29%
GENÓTIPOS 2/ 3	Global	82%	80%	79%
	$\leq 10,6$	79%	73%	50%
	$> 10,6$	88%	80%	80%

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

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

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

Pacientes co-infectados por HCV e HIV

Dois estudos clínicos foram realizados em pacientes co-infectados por HCV e HIV. A resposta ao tratamento para os dois estudos está na Tabela 3. O Estudo 1 (RIBAVIC; P1017) foi um estudo multicêntrico, randomizado que envolveu 412 pacientes adultos com hepatite C crônica não tratados previamente que estavam co-infectados por HIV. Os pacientes foram randomizados para receber alfafeinterferona 2b (1,5 mcg/kg/semana) + ribavirina (800 mg/dia) ou alfafeinterferona-2b (3 MIUs; 3x/semana) + ribavirina (800 mg/dia) por 48 semanas com um período de acompanhamento de 6 meses. O Estudo 2 (P02080) foi um estudo randomizado de um único centro que envolveu 95 pacientes adultos não tratados previamente, com hepatite C crônica que estavam co-infectados por HIV. Os pacientes foram randomizados para receber PEGINTRON (100 ou 150 mcg/semana baseado no peso corpóreo) + ribavirina (800-1200 mg/dia baseado no peso corpóreo) ou alfafeinterferona-2b (3 MIUs; 3x/semana) + ribavirina (800-1200 mg/dia baseado no peso corpóreo). A duração da terapia foi de 48 semanas com um período de acompanhamento de 6 meses exceto para os pacientes infectados com genótipos 2 ou 3 e carga viral < 800.000 UI/ml (Amplicor) que foram tratados por 24 semanas com um período de acompanhamento de 6 meses.

	Estudo 1 (RIBAVIC; P1017)			Estudo 2 (P02080)		
	Alfafeinterferona 2b (1,5 mcg/kg/semana) + ribavirina (800 mg)	Alfafeinterferona-2b (3 MIUs; 3x/semana) + ribavirina (800 mg)	Valor de p ^a	Alfafeinterferona 2b (100 ou 150 ^c mcg/semana) + ribavirina (800-1200 mg)	Alfafeinterferona-2b (3 MIUs; 3x/semana) + ribavirina (800 mg) ^d	Valor de p ^b
Todos	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genótipos 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38 (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genótipos 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53 (10/19)	47% (7/15)	0,730

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

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

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

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

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

Estudo 2 (P02080) - Laguno M, Murillas J, Blanco J et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Resposta histológica

Biópsias do fígado foram obtidas antes e depois do tratamento no Estudo 1 (– RIBAVIC; P1017) e estavam disponíveis para 210 dos 421 pacientes (51%). O escore de Metavir e o grau de Ishak diminuíram entre os pacientes tratados com alfa interferon 2b em combinação com ribavirina. Esse declínio foi significativo entre os respondedores (–0,3 para Metavir e –1,2 para Ishak) e estável (–0,1 para Metavir e –0,2 para Ishak) entre os não-respondedores. Em termos de atividade, cerca de 1/3 dos respondedores sustentados mostrou melhora e nenhum mostrou piora. Houve pouca mudança na fibrose com aproximadamente a mesma proporção mostrando melhora, assim como piora e a maioria não mostrou alteração. A esteatose melhorou significativamente em pacientes infectados com HCV genótipo 3.

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

Em um estudo clínico não-comparativo, 1336 pacientes com fibrose de moderada a grave que experimentaram falha no tratamento anterior com a associação de alfa interferon e ribavirina foram retratados com PEGINTRON, 1,5 mcg/kg por via subcutânea, uma vez por semana em combinação com a ribavirina ajustada ao peso. Todos os pacientes foram tratados por 48 semanas e acompanhados por mais 24 semanas no pós-tratamento. A resposta ao tratamento foi definida como HCV-RNA indetectável nas 24 semanas pós-tratamento (Tabela 4).

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

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

² Nove pacientes tiveram perda no acompanhamento/outros genótipos

Aproximadamente 38% dos pacientes tinham níveis indetectáveis de HCV-RNA no plasma na Semana 12 da terapia. Nesse subgrupo, houve uma taxa de 56% (281/501) de resposta virológica sustentada. A previsibilidade da resposta nesse subgrupo foi associada ao grau de fibrose e ao genótipo. Pacientes com baixa pontuação de fibrose ou que eram genótipos 2 ou 3 tinham uma maior probabilidade de alcançarem a resposta sustentada.

Hepatite B Crônica

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

Um estudo randomizado duplo-cego multicêntrico internacional concluiu que o tratamento com PEGINTRON é eficaz na hepatite B crônica HBeAg-positivo enquanto que a associação com lamivudina não aumentou sua eficácia (Tabela 5). Trezentos e sete pacientes foram randomizados para serem tratados por 52 semanas com PEGINTRON em monoterapia (100 mcg/semana por 32 semanas, seguidos por 50 mcg/semana até o final do tratamento) ou PEGINTRON em associação com lamivudina (100 mg/dia) por 52 semanas. As análises foram baseadas na população com intenção de tratamento modificado de 266 pacientes, 21% dos quais receberam terapia anterior com interferon e 13% receberam terapia anterior com lamivudina. A medida da eficácia primária foi a resposta sustentada indicada pela perda de HBeAg no final das 26 semanas de acompanhamento. (Janssen, et al., Lancet v. 365, Jan 2005)

Tabela 5: Resposta ao final do acompanhamento			
	Terapia combinada	Monoterapia n=136	P

	n=130		(p<0,05)
Resposta virológica sérica			
Perda de HBeAg	46 (35%)	49 (36%)	0,91
Conversão sérica de HBeAg	38 (29%)	39 (29%)	0,92
HBV-DNA <200.000 cópias/ml	41 (32%)	37 (27%)	0,44
HBV-DNA <400 cópias/ml	12 (9%)	9 (7%)	0,43
Perda de HBsAg	9 (7%)	9 (7%)	0,92
Conversão sérica de HBsAg	9 (7%)	7 (5%)	0,54
Resposta bioquímica sérica			
ALT normalizado	46 (35%)	44 (32%)	0,60

Um estudo em Hong Kong (H Chan et al, publicado na *Annals of Int Med*, vol. 142, Feb 2005) envolveu 100 pacientes com hepatite B crônica HBeAg-positivo sem tratamento anterior que foram randomizados em uma proporção de 1:1 para um regime escalonado da associação de PEGINTRON (1,5 mcg/kg/semana com dose máxima de 100 mcg/semana) administrados por 32 semanas com lamivudina (100 mg/dia) por 52 semanas ou para lamivudina (100 mg/dia) sozinha por 52 semanas. O ponto final primário foi a resposta virológica sustentada (conversão sérica de HBeAg e nível de HBV-DNA <500 cópias/ml) na Semana 24 do acompanhamento. A resposta virológica sustentada foi de 36% para a associação e de 14% para a monoterapia com lamivudina, indicando uma clara superioridade quando PEGINTRON faz parte do regime de tratamento.

Outros 230 pacientes com hepatite B crônica HBeAg-positivo em um estudo realizado em 6 centros na China foram randomizados em uma proporção de 1:1 para PEGINTRON 1,0 mcg/kg/semana ou alfainterferona 2b 3 MUIs 3 vezes por semana por 24 semanas. Oitenta e sete por cento dos pacientes envolvidos não haviam sido tratados anteriormente enquanto que os demais já haviam sido tratados previamente com interferona. Setenta e quatro por cento (161/230) dos pacientes nesse estudo eram da população de genótipo C de mais difícil tratamento. A perda de HBeAg no final da Semana 24 foi encontrada em 24% (28/115) daqueles tratados com PEGINTRON versus 14% (16/115) daqueles tratados com interferona convencional. No subgrupo de genótipo C, a perda de HBeAg foi de 27% e de 13% para PEGINTRON e interferona convencional, respectivamente.

INDICAÇÕES

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

Considera-se o tratamento ideal para a Hepatite C Crônica a administração da combinação de alfa peginterferona 2b com ribavirina. Quando PEGINTRON for usado em combinação com ribavirina, verifique também as informações contidas na bula da ribavirina utilizada.

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

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

CONTRA-INDICAÇÕES

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

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

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Preparação e Administração

PEGINTRON é apresentado da seguinte forma:

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

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

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

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

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

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

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

Estabilidade da solução reconstituída

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

Medindo a dose de PEGINTRON após a reconstituição

Insira uma seringa para injeção subcutânea no frasco de PEGINTRON. Vire o frasco e a seringa de cabeça para baixo em uma mão. Assegure-se de que a ponta da agulha esteja na solução reconstituída de PEGINTRON. A outra mão estará livre para mover o êmbolo. Puxe o êmbolo lentamente para extrair a dose na seringa prescrita pelo médico. Remova cuidadosamente a seringa com a agulha do frasco de PEGINTRON.

Verifique se há bolhas de ar na seringa. Se houver bolhas, puxe o êmbolo levemente para trás; dê batidinhas leves na seringa, com a agulha apontando para cima, até que as bolhas desapareçam. Empurre o êmbolo lentamente de volta para a dose correta. Ponha de volta o protetor da agulha e coloque a seringa com a agulha em uma superfície plana.

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

Injetando a solução

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

Varie o local da injeção

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

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

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

Incompatibilidades

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

POSOLOGIA

Hepatite B Crônica

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

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

Hepatite C Crônica

Monoterapia com PEGINTRON

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

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

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

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

Terapia combinada de PEGINTRON com ribavirina

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

A dose de ribavirina a ser usada em combinação com PEGINTRON é baseada no peso corpóreo do paciente (Tabela 6). A ribavirina oral deve ser administrada diariamente em duas doses durante as refeições (pela manhã e à noite).

Tabela 6: Dose diária de ribavirina baseada no peso corpóreo		
Peso do paciente (kg)	Dose diária de ribavirina	Número de cápsulas de 200 mg.
< 65	800 mg	4 ^a
65 - 85	1.000 mg	5 ^b
85 - 105	1.200 mg	6 ^c
> 105	1.400 mg	7 ^d

^a: 2 pela manhã e 2 à noite

^b: 2 pela manhã e 3 à noite

^c: 3 pela manhã e 3 à noite

^d: 3 pela manhã e 4 à noite

Como uma alternativa para o cálculo exato da dose, uma dose simplificada de PEGINTRON foi desenvolvida baseada em experiência de estudos clínicos (veja Tabela 7). Essa tabela coordena a dose simplificada de PEGINTRON por grupos baseados em peso e indica a dose da apresentação mais apropriada. Ela também indica a dose correspondente de ribavirina cápsulas.

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

Tabela 7 – Dose para Terapia combinada

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

^a: 2 pela manhã e 2 à noite

^b: 2 pela manhã e 3 à noite

^c: 3 pela manhã e 3 à noite

^d: 3 pela manhã e 4 à noite

Duração do tratamento em pacientes sem tratamento prévio:

Previsibilidade da resposta virológica sustentada: os pacientes infectados com genótipo 1, que não alcançaram a resposta virológica na Semana 12, possuem menor chance de se tornarem respondedores virológicos sustentados.

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

Co-infecção por HCV e HIV

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

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

A resposta virológica precoce até a Semana 12, definida como uma diminuição de 2 log₁₀ de carga viral ou níveis indetectáveis de HCV-RNA, demonstrou ser previsível para resposta virológica sustentada. O valor preditivo negativo para resposta virológica sustentada em pacientes co-infectados por HCV e HIV tratados com a combinação de PEGINTRON e ribavirina foi de 99% (67/68; Estudo 1 – RIBAVIC; P1017). Um valor preditivo positivo de 50% (52/104; Estudo 1 – RIBAVIC; P1017) foi observado para pacientes co-infectados por HCV e HIV recebendo a terapia combinada.

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

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

Modificação de dose

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

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

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

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

Valores laboratoriais	Redução de dose de ribavirina para 600mg/dia se:	Redução para metade da dose de PEGINTRON se:	Descontinuação da terapia combinada com PEGINTRON se:
Hemoglobina	$<10 \text{ g/dl}$	-	$<8,5 \text{ g/dl}$
Hemoglobina em: pacientes com histórico de doença cardíaca estável	Redução $\geq 2 \text{ g/dl}$ na hemoglobina durante qualquer período de 4 semanas durante o tratamento (redução de dose permanente)	-	$<12 \text{ g/dl}$ após 4 semanas de redução de dose
Leucócitos	-	$<1,5 \times 10^9/l$	$<1,0 \times 10^9/l$
Neutrófilos	-	$<0,75 \times 10^9/l$	$<0,5 \times 10^9/l$
Plaquetas	-	$<50 \times 10^9/l$	$<25 \times 10^9/l$
Bilirrubina direta	-	-	$2,5 \times \text{LSN}^{**}$
Bilirrubina indireta	$>5 \text{ mg/dl}$	-	$>4 \text{ mg/dl}$ (por >4 semanas)
Creatinina	-	-	$>2,0 \text{ mg/dl}$
ALT/AST	-	-	$2 \times \text{basal e } >10 \times \text{LSN}^{**}$

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

** Limite superior da normalidade.

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

Populações especiais

Uso em insuficiência renal

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

Terapia combinada: Pacientes com depuração de creatinina $<50 \text{ ml/min}$ não deverão ser tratados com PEGINTRON em combinação com a ribavirina (veja CONTRA-INDICAÇÕES). Quando PEGINTRON é administrado em combinação com a ribavirina, os pacientes com insuficiência renal e/ou pacientes acima de 50 anos de idade devem ser cuidadosamente monitorados em relação ao desenvolvimento de anemia.

É aconselhável que a função renal seja avaliada em todos os pacientes antes do início do tratamento com PEGINTRON. Recomenda-se que pacientes com comprometimento moderado da função renal sejam acompanhados cuidadosamente e que a dose de PEGINTRON seja reduzida, se clinicamente indicado. Se o nível de creatinina sérica aumentar para $>2 \text{ mg/dl}$ (veja Tabela 8b), a terapia com PEGINTRON deverá ser descontinuada (veja ADVERTÊNCIAS).

Uso em insuficiência hepática

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

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

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

Uso em pacientes abaixo dos 18 anos de idade

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

ADVERTÊNCIAS*Alterações Psiquiátricas e do Sistema Nervoso Central (SNC)*

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

Se forem observados efeitos psiquiátricos graves, especialmente depressão, a terapia combinada de PEGINTRON com ribavirina deve ser descontinuada. Efeitos intensos sobre o SNC, principalmente depressão, idéias suicidas e tentativa de suicídio foram raramente observados durante a terapia com PEGINTRON. Outros efeitos sobre o SNC, manifestados por comportamento agressivo, confusão e outras alterações do nível de consciência foram observados com a alfainterferona. Perda de consciência mais significativa e coma, incluindo casos de encefalopatia, foram observadas em alguns pacientes, geralmente mais velhos, tratados com doses mais altas de alfainterferona 2b. Embora esses efeitos são geralmente reversíveis, duraram até 3 semanas em alguns pacientes. Foram raros os relatos de epilepsia com altas doses de alfainterferonas.

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

Sistema Cardiovascular

Como com a alfainterferona 2b, pacientes com histórico de insuficiência cardíaca congestiva, infarto agudo do miocárdio e/ou arritmias cardíacas anteriores ou atuais recebendo PEGINTRON, exigem acompanhamento cuidadoso, recomenda-se que pacientes com anormalidades cardíacas preexistentes sejam submetidos a eletrocardiogramas antes e durante o tratamento. Arritmias cardíacas (principalmente supraventriculares) geralmente respondem à terapia convencional, mas podem exigir a descontinuação de PEGINTRON.

Hipersensibilidade aguda

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

Função hepática

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

Fígado/rins – Rejeição de transplante

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

Febre

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

Hidratação

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

Alterações pulmonares

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

Doenças auto-imunes

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

Alterações oculares

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

Alterações tireoidianas

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

Distúrbios dentais e periodontais

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

Distúrbios metabólicos

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

Co-infecção por HCV e HIV

Em pacientes co-infectados por HCV e HIV com contagem de CD4 ≤ 200 células/ml, os dados disponíveis de segurança e eficácia (n=25) são limitados.

Portanto, deve-se ter cautela no tratamento de pacientes com baixa contagem de CD4.

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

Outras

Em virtude de relatos de alfa interferona 2b que exacerbaram casos de doença psoriática preexistente e sarcoidose, o uso de PEGINTRON em pacientes com psoríase ou sarcoidose é recomendado apenas se o benefício justificar o risco.

Exames laboratoriais

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

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

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

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

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

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

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO*Uso durante a gravidez e a lactação*Monoterapia com PEGINTRON

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

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

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

Terapia combinada de PEGINTRON com ribavirina

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

Teratogenia significativa e/ou potencial embriocida foram demonstrados para a ribavirina em todas as espécies animais em que se conduziram estudos adequados, ocorrendo em doses tão baixas quanto 1/20 da dose humana recomendada.

Foram observadas malformações no crânio, palato, olhos, maxila, membros, esqueleto e trato gastrointestinal. A incidência e a gravidade dos efeitos teratogênicos aumentam de acordo com o aumento da dose de ribavirina. A sobrevivência dos fetos e da prole foi reduzida.

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

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

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

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

Uso em insuficiência renal

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

É aconselhável que a função renal seja avaliada em todos os pacientes antes do início do tratamento com PEGINTRON. Recomenda-se que pacientes com

comprometimento significativo da função renal sejam acompanhados cuidadosamente e que a dose semanal de PEGINTRON seja reduzida, se clinicamente indicado. Se o nível de creatinina sérica aumentar para >2 mg/dl, a terapia com PEGINTRON deverá ser descontinuada (vide ADVERTÊNCIAS).

Uso em insuficiência hepática

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

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

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

Uso em pacientes abaixo dos 18 anos de idade

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Resultados de um estudo de dose múltipla avaliando os substratos P450 em pacientes com hepatite C crônica recebendo alfapecinterferona 2b, uma vez por semana (1,5 mcg/kg) por 4 semanas não demonstraram efeitos na atividade do CYP1A2, CYP3A4 ou N-acetiltransferase. Houve um aumento na atividade do CYP2C8/9 e CYP2D6. Deve-se ter cautela na administração de alfapecinterferona 2b com medicamentos metabolizados pelo CYP2C8/9 e CYP2D6, especialmente aqueles com índice terapêutico estreito.

Co-infecção por HCV e HIV

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

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

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

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS*Monoterapia com PEGINTRON*

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

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

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

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

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

Terapia combinada de PEGINTRON com ribavirina

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

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

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

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

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

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

Outras doenças oftálmicas que têm sido raramente relatadas com alfainterferonas incluem retinopatias (incluindo edema macular), hemorragias na retina, obstrução da artéria ou veia da retina, exsudatos algodinosos, perda da acuidade ou campo visual, neurite óptica e papiledema (veja ADVERTÊNCIAS).

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

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

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

Pacientes co-infectados por HCV e HIV

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

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

Tabela 9 – Visão geral da segurança em estudos clínicos de pacientes co-infectados por HCV e HIV tratados com alfapecinterferona 2b em combinação com ribavirina.

	Estudo 1 (RIBAVIC; P1017)		Estudo 2 (P02080)	
	Alfapecinterferona	Alfapecinterferona-2b/ribavirina	Alfapecinterferona	Alfapecinterferona-2b/ribavirina
	2b/ribavirina n=194	n=189	2b/ribavirina n=52	n=43
Descontinuação do tratamento				
Todas as razões	76 (39%)	73 (39%)	21 (40%)	27 (63%)
Alguns eventos adversos	33 (17%)	29 (15%)	9 (17%)	5 (12%)
Modificação de dose				
Alguns eventos adversos	54 (28%)	23 (12%)	25 (48%)	23 (53%)
Anemia	19 (10%)	8 (4%)	4 (8%)	7 (16%)
Neutropenia	14 (7%)	5 (3%)	7 (13%)	3 (7%)
Trombocitopenia	9 (5%)	1 (<1%)	2 (4%)	2 (5%)

Para pacientes co-infectados por HCV e HIV recebendo alfapecinterferona 2b em combinação com ribavirina, outros efeitos indesejáveis foram reportados no estudo maior (Estudo 1 – RIBAVIC; P1017): neutropenia (26%), desenvolvimento de lipodistrofia (13%), diminuição de linfócitos CD4 (8%), diminuição do apetite (8%), aumento da gama-glutamyltransferase (9%), dor nas costas (5%), rinite (5%), aumento da amilase sanguínea (6%), aumento do ácido láctico sanguíneo (5%), hepatite citolítica (6%), parestesia (5%) e aumento da lipase (6%).

Valores laboratoriais para pacientes co-infectados por HCV e HIV

Embora a toxicidade hematológica de neutropenia, trombocitopenia e anemia ocorra mais frequentemente em pacientes co-infectados por HCV e HIV, a maioria pode ser monitorada por modificação da dose e raramente requer descontinuação prematura do tratamento. No estudo maior (Estudo 1 – RIBAVIC; P1017), a diminuição na contagem absoluta de neutrófilos abaixo de 500 células/mm³ foi observada em 4% (8/194) dos pacientes e diminuição de plaquetas abaixo de 50.000/mm³ foi observada em 4% (8/194) dos pacientes recebendo alfapecinterferona 2b em combinação com ribavirina. Anemia (hemoglobina <9,4 g/dl) foi relatada em 11% (22/194) dos pacientes tratados com alfapecinterferona 2b em combinação com a ribavirina.

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

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

SUPERDOSE

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

ARMAZENAGEM

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

Dizeres Legais

MS 1.6614.0001

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

Importado por:

Schering-Plough Produtos Farmacêuticos Ltda

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

CNPJ 07.845.173/0001-50

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

® Marca Registrada

PI 21/Oct/06

Peg11/fev/07

Central de Atendimento 08007702477

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

8.4 Bula do medicamento Alfainterferona 2a® Blausiegel)

Alfainterferona 2A Recombinante

Formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações comercializadas:

Caixa contendo 1 frasco-ampola com 3 M.U.I.; 4,5M.U.I.; 9M.U.I. ou 18M.U.I. de alfainterferona 2A recombinante pó líofilo acompanhado de ampola com diluente de 1 ml.

Caixa contendo 1 frasco-ampola com 3 M.U.I./ml; 4,5M.U.I./ml; 9M.U.I./ml, 18M.U.I./ml ou 36M.U.I./ml de alfainterferona 2A recombinante solução injetável de 1ml.

Caixa contendo 1 seringa preenchida com 3 M.U.I./0,5ml; 4,5M.U.I./0,5ml; 9M.U.I./0,5ml e 18 M.U.I./0,5ml de alfainterferona 2A recombinante solução injetável de 0,5 ml.

Via subcutânea ou intramuscular.

USO ADULTO.

Composição:

Cada frasco-ampola de pó líofilo contém:

Alfainterferona 2A recombinante.....3 M.U.I.; 4,5 M.U.I.; 9 M.U.I. ou 18 M.U.I.

*Excipientes.....q.s.

*Componentes não ativos: Albumina Humana, Manitol. A solução é preparada antes do uso pela adição de uma ampola de diluente (1 ml de água para injetáveis).

Cada frasco-ampola de solução injetável contém por ml:

Alfainterferona 2A recombinante.....3 M.U.I.; 4,5 M.U.I.; 9 M.U.I.; 18 M.U.I. ou 36 M.U.I.

*Excipientes..... q.s.p. 1ml

*Componentes não ativos: Citrato de Sódio, Ácido Cítrico, Cloreto de Sódio, EDTA, Polissorbato 80, Propilparabeno, Metilparabeno e q.s.p 1 ml de água para injetáveis.

Cada seringa preenchida de solução injetável contém por ml:

Alfainterferona 2A recombinante.....6 M.U.I.; 9 M.U.I.; 18 M.U.I. ou 36 M.U.I.

*Excipientes..... q.s.p. 1ml

*Componentes não ativos: Citrato de Sódio, Ácido Cítrico, Cloreto de Sódio, EDTA, Polissorbato 80, Propilparabeno, Metilparabeno e q.s.p 1 ml de água para injetáveis.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

Como este medicamento funciona?

A alfainterferona 2A recombinante é uma substância que age nas células do organismo. Esta ação resulta na produção de certas proteínas que melhoram as defesas do organismo.

Por que este medicamento foi indicado ?

Este medicamento é indicado para prevenção e tratamento de câncer ou leucemia nos casos de Reticuloendoteliose leucêmica, Mieloma múltiplo (MM), Linfoma Non-Hodgkin's (NHL), Leucemia Mielógena Crônica (CML) e Leucemia de células pilosas.

É também indicado para doenças causadas por vírus como a Hepatite B adulta crônica, Hepatite C adulta aguda e crônica e Condiloma acuminado.

Nestas doenças a resistência do organismo está diminuída. Este medicamento auxilia a combater estas e outras doenças oportunistas.

Quando não devo usar este medicamento?

Não deve ser usado por pessoas que apresentem:

- Hipersensibilidade à alfainterferona 2A recombinante ou algum componente do produto.
- Doenças graves do coração ou com algum histórico de doenças do coração.
- Doenças graves do rim ou do fígado.
- Convulsão e função anormal do sistema nervoso.
- Cirrose e/ou doença do fígado avançada.
- Hepatite crônica adquirida por outros tratamentos.
- Leucemia Mielógena Crônica e que receberam transplante e fazem uso de medicamentos que diminuam a resistência do organismo em associação com anticorpo HLA (Antígenos Leucocitários Humanos).

ESTE MEDICAMENTO É CONTRA-INDICADO NA FAIXA ETÁRIA ABAIXO DOS 18 ANOS.

NÃO USE MEDICAMENTOS SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

Advertências:

Este medicamento deve ser administrado sob orientação de um médico com experiência no uso de quimioterapia.

Deve ser administrado com muita cautela a pacientes com distúrbios convulsivos e /ou comprometimento do funcionamento do sistema nervoso. Recomenda-se controle cuidadoso e periódico dos pacientes com distúrbios psiquiátricos.

Deve ser administrado com muita cautela a pacientes com problemas graves no funcionamento dos rins, fígado e medula. Quando o problema for leve ou moderado é necessário controlar cuidadosamente estas funções.

O tratamento e suas complicações devem ser acompanhados com a realização periódica de exames. Discuta com o seu médico os riscos e benefícios do tratamento.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

Precauções para o uso durante a gravidez e em lactação:

Durante a gravidez, só deve ser administrado se o medicamento for mais benéfico para a mulher do que o risco de perder o bebê. Embora os experimentos em animais não terem causado danos nas suas crias não se pode afirmar com certeza absoluta que o seu uso durante a gravidez seja seguro.

Não se sabe até o momento se a alfainterferona passa para o leite materno.

O médico deve optar entre interromper a amamentação ou a administração do medicamento, levando em consideração a importância do tratamento para a mãe.

NÃO DEVE SER UTILIZADO DURANTE A GRAVIDEZ E A AMAMENTAÇÃO, EXCETO SOB ORIENTAÇÃO MÉDICA. INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE OCORRER GRAVIDEZ OU INICIAR AMAMENTAÇÃO DURANTE O USO DESTES MEDICAMENTOS.

Uso Restrito:

A experiência de uso em pacientes com idade inferior a 18 anos é limitada, e, em tais casos os benefícios esperados devem ser cuidadosamente comparados aos riscos em potencial.

Principais cuidados para utilização com outros medicamentos

O uso da alfainterferona 2A recombinante com outros medicamentos para o sistema nervoso pode aumentar a possibilidade de ocorrer reações indesejáveis.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

Como devo usar este medicamento?

Antes de utilizar o medicamento verificar se o produto apresenta as seguintes características:

-Liofilizado:

Tablete, branco ou quase branco acompanha frasco com água para reconstituição.

- Solução injetável:

Líquido incolor e transparente.

Tanto a solução reconstituída como a solução injetável pronta para o uso deverão ser transparentes e não devem ser observadas partículas estranhas.

Como usar:

A injeção deve ser aplicada no antebraço ou nas nádegas (vias subcutânea ou intramuscular). Não devem-se repetir injeções no mesmo local.

SIGA A ORIENTAÇÃO DO SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

Dosagem e Administração:

Siga as instruções abaixo para obter a solução reconstituída:

1) Deixar o medicamento fora da geladeira por 15 minutos antes de utilizá-lo. Respeitar as regras de higiene habituais.

2) Retirar o lacre de plástico do frasco-ampola do liofilizado (fig. 1).

3) Fazer a limpeza da superfície da tampa com algodão umedecido com álcool (fig. 2).

4) Abrir a ampola de diluente, cuidado para não tocar na extremidade aberta da ampola (fig. 3).

5) Com auxílio de uma seringa retirar a água da ampola do diluente (fig. 4).

6) Perfurar a parte central da tampa do frasco-ampola do liofilizado e injetar o diluente vagarosamente (fig. 5).

7) Agitando suavemente, aguardar a completa dissolução do liofilizado. O produto reconstituído deve resultar numa solução incolor e transparente (fig. 6).

8) Retirar com o auxílio da seringa a solução reconstituída e aplicar a injeção (fig. 7).

No caso da solução pronta para o uso, seguir as instruções 1, 2, 3 e 8 acima descritas.

As doses variam de acordo com as indicações:

Reticuloendoteliose leucêmica: A dose de alfainterferona 2A recombinante é de 3 M.U.I. diariamente por 16-24 semanas, administrada por injeção subcutânea ou intramuscular. Após isto, o tratamento continua com a mesma dose, porém é recomendada a administração por 3 vezes por semana. Quando ocorrerem reações indesejáveis graves, fica a critério do seu médico reduzir a dose pela metade. Após seis meses de tratamento seu médico deve decidir em continuar ou suspender o uso da alfainterferona 2A recombinante.

NOTA: Para pacientes com risco de sangramento é recomendada a administração subcutânea.

Mieloma Múltiplo (MM): A dose recomendada de alfainterferona 2A recombinante é 3 M.U.I., três vezes por semana, administrada por injeção subcutânea ou intramuscular. Baseando-se na tolerância do paciente o médico pode aumentar gradualmente para 9 M.U.I., três vezes na semana.

Linfoma Non-Hodgkin's (NHL): Alfainterferona 2A recombinante pode ser administrada de quatro a seis vezes por semana depois da quimioterapia e a dose recomendada é de 3 M.U.I., por injeção subcutânea, três vezes por semana, no mínimo durante doze semanas. Quando administrado em combinação com quimioterapia (ciclofosfamida, prednisona, vincristina e adriamicina), a dose recomendada é 6 M.U.I./m² de área de superfície corpórea, administrada por injeção subcutânea ou intramuscular entre o 22º dia e o 26º dia depois da quimioterapia.

Leucemia Mielógena Crônica (CML): É recomendada a administração subcutânea ou intramuscular de alfainterferona-2A durante 8-12 semanas, seguindo esta ordem: 1-3 dias 3M.U.I./dia; 4-6 dias 6 M.U.I./dia e 7-84 dias 9 M.U.I./dia.

A terapia leva no mínimo 8 semanas e para que se tenha uma cura ideal esta deve durar mais que 12 semanas. Após 8-12 semanas de terapia, os pacientes que tiveram uma resposta hematológica podem continuar o tratamento até a resposta completa que é observada entre 18 a 24 meses, contados a partir do início da terapia. A duração exata do tratamento não foi determinada.

Hepatite B crônica: A dose recomendada é de 5 M.U.I., três vezes por semana, administrada por via subcutânea durante 6 meses.

Hepatite C aguda e crônica: A dose inicial recomendada de alfainterferona-2A para o tratamento é 3-5M.U.I., três vezes por semana, administrada por injeção subcutânea ou intramuscular por 3

meses. Após esse período pacientes com nível normal no sangue de ALT(alanina aminotransferase),continua-se o tratamento com dose de 3 M.U.I., três vezes por semana por 3 meses. Para pacientes com níveis anormais de ALT, o tratamento com alfainterferona 2A recombinante deve ser interrompido.

Condiloma acuminado: A dose recomendada é de 1-3 M.U.I., três vezes por semana administrada por injeção subcutânea ou intramuscular durante 1-2 meses. Para tratamento local, a dose recomendada é de 1M.U.I. aplicado por injeção subcutânea na base da lesão, em dias alternados, por 3 semanas.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.
NÃO USE O MEDICAMENTO COM PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

Quais os males que este medicamento pode causar?

Os mais freqüentes são:

- sintomas como os da gripe, fadiga, febre, calafrios, dor muscular, dor de cabeça, dor articular, transpiração aumentada.
- falta de apetite, náusea, vômito, alteração no paladar, perda de peso.
- pressão baixa, pressão alta, inchaço, batadeira, palpitação e dor no peito.
- aumento de açúcar no sangue e reações no local da injeção.
- diminuição passageira de glóbulos brancos.

Raramente podem ocorrer:

- diarreia e cólicas.
- alguns pacientes apresentam aumento da bilirrubina e de algumas enzimas do fígado como: ALT (alanina aminotransferase), ácido láctico desidrogenase e fosfatase alcalina. Normalmente, não é necessário o ajuste da dose de alfainterferona 2A recombinante quando estas reações ocorrem.
- tontura, alterações visuais, memória fraca, depressão, sonolência, ansiedade, nervosismo, insônia, formigamento, moleza, coceira e tremores.
- tosse e falta de ar.
- herpes, brotoejas, coceiras, pele seca e queda de cabelo.
- mau funcionamento dos rins associado com falta de apetite e desidratação.
- diminuição das plaquetas e da hemoglobina ocorrem em pacientes com problemas na medula óssea. (Após a suspensão do uso do medicamento, ocorre a melhora entre 7 a 10 dias).
- certa porcentagem de pacientes ocorrem formação de anticorpos. Em certas doenças como câncer, lúpus eritematoso sistêmico e cobreiro a formação de anticorpos é mais rápida.

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?
 Não se observou qualquer caso com humanos. Nos casos com sintomas graves, estes desapareceram em pouco tempo após suspensão da terapia e com medidas apropriadas.
 Deve-se encaminhar o paciente imediatamente ao hospital para receber tratamento adequado, levando consigo a embalagem do medicamento.
 Onde e como devo guardar este medicamento?
 Guardar em geladeira (2-8° C).
 Evite colocar no freezer ou congelador.
 Manter protegido da luz solar.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

Características Farmacológicas:

1. Farmacologia

A alfainterferona 2A recombinante é uma proteína altamente purificada formada por 165 aminoácidos, com peso molecular aproximado de 19.000 daltons. Produzido por técnicas de DNA recombinante, onde se hibridizou um plasmídeo geneticamente planejado no gen da bactéria *Escherichia coli*.

Este medicamento exerce amplo espectro antitumoral, antiviral e na atividade imuno-regulatória.

Por se ligar nos receptores específicos na superfície celular, induzindo a produção de proteínas antivirais que podem inibir a replicação dos vírus nas células hospedeiras, melhorando a resposta imune pelo aumento da fagocitose, citotoxicidade de linfócitos e a função das células Natural Killer (NK).

2. Toxicologia

2.1 Toxicidade aguda: os ratos mostraram-se saudáveis após injeção intravenosa ou intramuscular na dose máxima e a DL50 de alfainterferona-2A não foi alcançada.

2.2 Toxicidade crônica: os ratos mostraram-se todos saudáveis depois de 1 mês da administração da injeção, nada de anormal foi observado.

3. Farmacocinética

Absorção: Relatou-se que uma fração aparente da dose absorvida após a administração intramuscular foi superior a 80%. Depois da administração intramuscular e subcutânea de 36 M.U.I., o pico da concentração sérica variou de 1500 a 2580 pg/mL (média de 2020 pg/mL), com meia vida de 3,8 horas e variou de 1250 a 2320 pg/mL (média de 1730 pg/mL), com meia vida de 7,3 horas.

Distribuição: Após injeção única de doses de até 198 M.U.I. observou-se que a concentração sérica aumentou proporcionalmente. A alfainterferona-2A exibiu um volume de distribuição estável de 0,22 a 0,75 L/Kg (média de 0,4 L/kg) em voluntários saudáveis após administração intramuscular de 36 M.U.I.. A concentração sérica de alfainterferona-2A refletiu uma ampla variação interindividual em cada um dos voluntários saudáveis e pacientes com câncer disseminado.

Metabolismo e Eliminação: A alfainterferona 2A recombinante é metabolizada principalmente pela via renal. O metabolismo hepático e subsequente excreção biliar é a menor via de eliminação. Em voluntários saudáveis, alfainterferona-2A exibiu meia vida de eliminação de 3,7~8,5 horas (média de 5,1 horas) e o clearance total do corpo foi de 2,14~3,62 mL/min/kg (média 2,79 mL/min/kg) após a infusão intravenosa de 36 M.U.I..

Indicações:

1. Carcinoma linfático ou do sistema hematopoiético:

- Reticuloendoteliase leucêmica
- Mieloma múltiplo (MM)
- Linfoma Non-Hodgkin's (NHL)
- Leucemia Mielógena Crônica (CML)
- Leucemia de células pilosas.

2. Doenças Virais:

- Hepatite B adulta crônica em pacientes com indicadores positivo para HBV-DNA, positivo DNA polimerase e positivo HBeAg.
- Hepatite C adulta aguda e crônica em pacientes com indicadores positivos para anticorpos HCV, nível sérico elevado de alanina aminotransferase (ALT) sem a presença de doença hepática.
- Condiloma acuminado.

Contra-indicações:

- Pacientes com hipersensibilidade ao alfainterferona 2A recombinante ou qualquer componente da fórmula do produto.
- Pacientes com doença cardíaca severa ou com história de doença cardíaca, pois a toxicidade aguda, autolimitada (ex: febre, calafrios) freqüentemente associada com a administração de alfainterferona-2a, pode exacerbar condições cardíacas preexistentes.
- Pacientes com doença renal ou hepática severa.

- Pacientes com epilepsia ou função anormal do SNC.
- Pacientes com cirrose e/ou função hepática descompensada.
- Pacientes com hepatite crônica recebendo terapia imunossupressiva.
- Pacientes com CML que são transplantados imunossuprimidos associado com anticorpo HLA.

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto:

Usando técnicas assépticas e materiais estéreis, acople uma agulha em uma seringa, reconstitua o pó liofilizado com 1 mL de água para injeção e aspire a solução para dentro da seringa.

Verifique nas informações ao paciente detalhes sobre a reconstituição do liofilizado.

Tanto as apresentações em frasco-ampola com solução injetável e seringa preenchida, são administradas pela via subcutânea como intramuscular.

Posologia:

Os regimes de dose recomendados para a alfainterferona 2A recombinante são diferentes para as seguintes indicações descritas a seguir:

Reticuloendoteliose leucêmica: A dose de alfainterferona 2A recombinante é de 3 M.U.I. diariamente por durante 16-24 semanas, administrada por injeção subcutânea ou intramuscular. A redução tanto na dosagem ou na frequência das injeções pode ser necessária para se alcançar a dose individual máxima tolerada. A dose de manutenção é de 3M.U.I., três vezes por semana. A redução da dose pela metade pode ser necessária quando ocorrerem reações adversas severas. Após seis meses de terapia deve-se avaliar a continuação ou não do tratamento.

NOTA: Para pacientes com trombocitopenia ($<5 \times 10^{10}$ plaquetas/Litro) ou com risco de sangramento, é recomendada a administração subcutânea.

Mieloma Múltiplo (MM): A dose recomendada de alfainterferona-2A é 3 M.U.I., três vezes por semana, administrada por injeção subcutânea ou intramuscular. Baseando-se na tolerância do paciente, a dose pode ser gradualmente aumentada para 9 M.U.I., três vezes na semana.

Linfoma Non-Hodgkin's (NHL): A alfainterferona-2A pode ser administrada de quatro a seis vezes por semana depois da quimioterapia e a dose de injeção recomendada é de 3 M.U.I., três vezes por semana, no mínimo doze semanas por injeção subcutânea. Quando administrado em combinação com quimioterapia (ciclofosfamida, prednisona, vincristina e adriamicina), a dose recomendada é 6 M.U.I./m² de área de superfície corpórea, administrada por injeção subcutânea ou intramuscular entre o 22º dia e o 26º dia depois da quimioterapia.

Leucemia Mielógena Crônica (CML): A alfainterferona 2A recombinante é satisfatória para o tratamento de pacientes com (CML). Após o tratamento com alfainterferona 2A recombinante, os sintomas hematológicos de 60% dos pacientes diminuem independentemente das demais terapias empregadas. Os sintomas de dois terços dos pacientes com CML regrediram totalmente após 18 meses de tratamento com alfainterferona 2A recombinante. A alfainterferona 2A recombinante pode manter o alívio citogenético por 40 meses mais que outras quimioterapias citotóxicas.

É recomendada a administração subcutânea ou intramuscular de alfainterferona-2A para pacientes com 18 anos ou mais durante 8-12 semanas. O protocolo está listado abaixo:

1-3 dias 3 M.U.I./dia

4-6 dias 6 M.U.I./dia

7-84 dias 9 M.U.I./dia

A terapia leva no mínimo 8 semanas e para que se tenha um efeito curativo ideal esta deve durar mais que 12 semanas. Após 8-12 semanas de terapia, os pacientes que tiveram uma resposta hematológica podem continuar o tratamento até a resposta completa que é observada entre 18 a 24 meses, contados a partir do início da terapia. A duração exata do tratamento não foi determinada.

Hepatite B crônica: A dose recomendada para adultos é de 5M.U.I., três vezes por semana, administrada por via subcutânea durante 6 meses. Para pacientes que não têm resposta com alfainterferona-2A depois de 1 mês de terapia, é indicado um aumento da dose, enquanto que para pacientes que não tem respostas dentro dos primeiros 3 meses, deve-se considerar a interrupção do tratamento. A dosagem segura para crianças é relatada como 10 M.U.I./m² por área corpórea, mas os efeitos curativos não foram determinados.

Hepatite C aguda e crônica: A dose recomendada de alfainterferona-2A para o tratamento é 3-5 M.U.I., três vezes por semana, administrada por injeção subcutânea ou intramuscular por 3 meses. Para pacientes com nível sérico normal de ALT, a recomendação é de uma dose de manutenção de 3 M.U.I. três vezes por semana por 3 meses. Para pacientes com níveis anormais de ALT o tratamento com alfainterferona-2A deve ser interrompido.

Condiloma acuminado: A dose recomendada é de 1-3 M.U.I., três vezes por semana administrada por injeção subcutânea ou intramuscular durante 1-2 meses. Para tratamento local, a dose recomendada é de 1M.U.I. por injeção subcutânea na base da lesão, em dias alternados, por 3

semanas.

Advertências:

Administrar com cautela a alfainterferona 2A recombinante para pacientes com mielossupressão, pois pode causar leucopenia, especialmente granulocitopenia e trombocitopenia, bem como diminuição da concentração de hemoglobina. Estes parâmetros devem ser monitorados cuidadosamente antes do início do tratamento com a alfainterferona-2A e durante a terapia em períodos apropriados. Devem ser realizados regularmente teste hematológicos completos.

O produto deverá ser descartado quando houver avaria no frasco ou seringa ou turbidez ou precipitação forem observadas na solução pronta para o uso e a reconstituída.

Qualquer solução remanescente deverá ser descartada. Este medicamento é para uso único.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:

1. Uso Geriátrico:

Para os pacientes idosos com doenças cardíacas ou câncer terminal, um eletrocardiograma deverá ser feito antes do período de terapia e a dose deve ser ajustada de modo devido.

2. Uso Pediátrico:

A inocuidade e eficácia de alfa interferona 2A recombinante não foi estabelecida apropriadamente em pacientes menores de 18 anos de idade.

3. Uso na Gravidez e Lactação:

Um estudo realizado em macacas rhesus prenhas tratadas com alfa interferona 2A recombinante no início e no meio do período gestacional não evidenciou resultados conclusivos em demonstrar atividade teratogênica. Ainda não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. A alfa interferona 2A recombinante tem demonstrado um significativo aumento na atividade abortiva na macaca quando receberam várias vezes a dose de humanos. Não se sabe se esta droga é excretada no leite humano, portanto cabe ao médico optar entre interromper a amamentação ou a administração do produto, levando-se em consideração a importância do tratamento para a mãe.

Interações Medicamentosas

A alfa interferona-2A pode afetar o processo metabólico oxidativo por redução da atividade das enzimas microsossomais hepáticas no grupo do citocromo P450. Embora a relevância clínica não permaneça clara, isto deve ser levado em conta quando prescrever-se terapia concomitante com drogas metabolizadas por esta rota. Relatou-se que a alfa interferona 2A recombinante reduz o clearance de teofilina.

Os efeitos neurotóxicos, hematotóxicos ou cardiotoxicos de drogas administradas previamente ou concomitantemente podem ser aumentados pela alfa interferona-2A. Podem ocorrer interações com a administração concomitante de drogas de ação central.

Reações Adversas a Medicamentos:

Reações adversas frequentes: sintomas como os da gripe, fadiga, febre, calafrios, mialgia, dor de cabeça, artralgia, sudorese, etc.

Gastrointestinais: Anorexia, náusea, vômito, alteração no paladar, perda de peso. Diarréia, dor abdominal, constipação, flatulência, parestesia são observados em raras ocasiões.

Função Hepática: Alguns pacientes tem aumento na ALT, fosfatase alcalina, ácido láctico desidrogenase e da bilirrubina. Normalmente, não é necessário o ajuste da dose de alfa interferona 2A recombinante quando estas reações ocorrem.

Sistema Nervoso Central: vertigem, distúrbios visuais, memória fraca, depressão, sonolência, ansiedade, nervosismo e insônia são raramente observados.

Sistema nervoso periférico: Parestesia, entorpecimento, prurido e tremores podem ocorrer ocasionalmente.

Sistema Cardiovascular e Respiratório: Tais reações são observadas em um quinto dos pacientes de câncer e raramente ocorrem em pacientes com hepatite B, como: hipotensão, hipertensão, edema, distúrbios rítmicos, palpitação e dor torácica. Tosse e dispnéia raramente podem ocorrer.

Pele: Herpes, erupção cutânea, prurido e pele seca são reportadas ocasionalmente. Alopecia foi observada em um quinto dos pacientes que receberam alfa interferona 2A recombinante.

Sistema renal e urinário: Falência renal foi raramente observada. Distúrbios eletrolíticos ocorrem ocasionalmente em associação com anorexia e desidratação.

Sistema Hematopoiético: Leucocitopenia transitória ocorreu em um terço a um meio dos pacientes associados com a administração de alfa interferona 2A recombinante. Trombocitopenia e redução da hemoglobina podem ser observadas em alguns pacientes com depressão da medula óssea.

Anomalias severas no sistema hematopoiético melhoram em 7 a 10 dias depois da descontinuação do tratamento com alfa interferona 2A recombinante.

Outros: Hiperglicemia e reações no local da injeção foram observadas em muitos pacientes nas administrações de alfa interferona 2A recombinante.

Anticorpos: Certa porcentagem de pacientes ocorre a formação de anticorpos associados a administração de alfa interferona 2A natural com recombinante. Em algumas condições (tal como, câncer, lúpus eritematoso sistêmico e zoster), anticorpos para alfa interferona puderam ser induzidos em pacientes nos quais nunca houve administração de interferona anteriormente. Em estudos clínicos, anticorpos para alfa interferona 2A puderam ser encontrados em cerca de um quinto dos pacientes que receberam alfa interferona 2A recombinante armazenado a 25° C.

Superdose:

Não se observou qualquer caso com humanos. Nos casos com sintomas graves, estes desapareceram em pouco tempo após suspensão da terapia e com medidas apropriadas.

Deve-se encaminhar o paciente imediatamente ao hospital para receber tratamento adequado, levando consigo a embalagem do medicamento.

Armazenagem:

Conservar o produto em geladeira entre 2-8° C.

Não armazenar o produto em congelador ou freezer.

Evitar exposição direta à luz solar.

Reg. M.S. n° 1.1637.0057

Farm. Resp.: Satoro Tabuchi - CRF-SP 4.931

Referências

9 REFERÊNCIAS

1. Chevaliez S, Pawlotsky JM. How to use virological tools for optimal management of chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2009 Jan;29 Suppl 1:9-14.
2. Hepatitis C--global prevalence (update). *Wkly Epidemiol Rec.* 2000 Jan 21;75(3):18-9.
3. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2001 Jul 5;345(1):41-52.
4. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis.* 2005 Sep;5(9):558-67.
5. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis.* 2000;20(1):1-16.
6. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2007 May 7;13(17):2436-41.
7. Dehesa-Violante M, Nunez-Nateras R. Epidemiology of hepatitis virus B and C. *Arch Med Res.* 2007 Aug;38(6):606-11.
8. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deleage G, Enomoto N, Feinstone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology.* 2005 Oct;42(4):962-73.

9. Campiotto S, Pinho JR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJ, Spinelli V, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2005 Jan;38(1):41-9.
10. Ono-Nita SK, Alves VAF, Carrilho FJ. Clínica Médica. Hepatites Crônicas. São Paulo: Manole, 2009. p. 291-313.
11. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S35-46.
12. Ono-Nita SK, Nita ME, Carrilho FJ. Hepatitis C: facts in numbers. *Arq Gastroenterol*. 2006 Apr-Jun;43(2):71-2.
13. de Araujo ES, Mendonca JS, Barone AA, Goncales FL, Jr., Ferreira MS, Focaccia R, et al. Consensus of the Brazilian Society of Infectious Diseases on the management and treatment of hepatitis C. *Braz J Infect Dis*. 2007 Oct;11(5):446-50.
14. Brandao AB, Fuchs SC, Silva MA, Emer LF. Diagnosis of hepatitis C in clinical practice: review of the literature. *Rev Panam Salud Publica*. 2001 Mar;9(3):161-8.
15. Ferreira-Gonzalez A, Shiffman ML. Use of diagnostic testing for managing hepatitis C virus infection. *Semin Liver Dis*. 2004;24 Suppl 2:9-18.
16. Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology*. 2002 May;122(6):1554-68.
17. Heller T, Rehmann B. Acute hepatitis C: a multifaceted disease. *Semin Liver Dis*. 2005 Feb;25(1):7-17.
18. Orland JR, Wright TL, Cooper S. Acute hepatitis C. *Hepatology*. 2001 Feb;33(2):321-7.

19. Menegazzi P, Reho E, Ulivi M, Varnier OE, Lillo FB, Tagliaferro L. Rapid and accurate quantification of different HCV genotypes by LightCycler Real Time PCR and direct sequencing of HCV amplicons. *New Microbiol.* 2008 Apr;31(2):181-7.
20. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science.* 1989 Apr 21;244(4902):359-62.
21. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel statement: management of hepatitis C. *Hepatology.* 1997 Sep;26(3 Suppl 1):2S-10S.
22. Kjaergard LL, Krogsgaard K, Gluud C. Interferon alfa with or without ribavirin for chronic hepatitis C: systematic review of randomised trials. *BMJ.* 2001 Nov 17;323(7322):1151-5.
23. Kjaergard LL, Krogsgaard K, Gluud C. Ribavirin with or without alpha interferon for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(2):CD002234.
24. Myers RP, Regimbeau C, Thevenot T, Leroy V, Mathurin P, Opolon P, et al. Interferon for interferon naive patients with chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(2):CD000370.
25. Koretz RL. Decisions, decisions, decisions. *Gastroenterology.* 2000 Jun;118(6):1268-70.
26. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology.* 2002 Oct;36(4 Pt 1):986-92.

27. Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J. Is an "a la carte" combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? The ALGOVIRC Project Group. *Hepatology*. 2000 Jan;31(1):211-8.
28. Shepherd J, Waugh N, Hewitson P. Combination therapy (interferon alfa and ribavirin) in the treatment of chronic hepatitis C: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess*. 2000;4(33):1-67.
29. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med*. 2000 Dec 7;343(23):1673-80.
30. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2001 Aug;34(2):395-403.
31. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 2000 Dec 7;343(23):1666-72.
32. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002 Sep 26;347(13):975-82.
33. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001 Sep 22;358(9286):958-65.

34. Herrmann E, Lee JH, Marinos G, Modi M, Zeuzem S. Effect of ribavirin on hepatitis C viral kinetics in patients treated with pegylated interferon. *Hepatology*. 2003 Jun;37(6):1351-8.
35. Memon MI, Memon MA. Hepatitis C: an epidemiological review. *J Viral Hepat*. 2002 Mar;9(2):84-100.
36. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. *NIH Consens State Sci Statements*. 2002 Jun 10-12;19(3):1-46.
37. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. 1998 Nov 19;339(21):1485-92.
38. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004 Mar 2;140(5):346-55.
39. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ido G, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet*. 1998 Oct 31;352(9138):1426-32.
40. Dalgard O, Bjoro K, Hellum KB, Myrvang B, Ritland S, Skaug K, et al. Treatment with pegylated interferon and ribavirin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: a pilot study. *Hepatology*. 2004 Dec;40(6):1260-5.

41. Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria nº 34, de 28 de setembro de 2007. Dispõe sobre Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C. In: Diário Oficial da União BD, editor. 28 set. ed. 2007.
42. Chutaputti A. Adverse effects and other safety aspects of the hepatitis C antivirals. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 May;15 Suppl:E156-63.
43. Wong JB, McQuillan GM, McHutchison JG, Poynard T. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. *Am J Public Health*. 2000 Oct;90(10):1562-9.
44. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.577, de 27 de outubro de 2006. Aprova o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. In: Diário Oficial da União BD, editor. na edição do DOU nº 216 ed 2006. p. 51 a 66.
45. Sarti FM, Campino ACc. Fundamentos de Economia, Economia da Saúde e Farmacoeconomia. In: Avaliação de Tecnologias em Saúde. Porto Alegre: Artmed, 2009. p. 225-36.
46. da Silva LC, Bassit L, Ono-Nita SK, Pinho JR, Nishiya A, Madruga CL, et al. High rate of sustained response to consensus interferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients resistant to alpha-interferon and ribavirin: a pilot study. *J Gastroenterol*. 2002;37(9):732-6.
47. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009 Apr;49(4):1335-74.
48. Gayotto L. Comitê SBP/SBH. Visão histórica e consenso nacional sobre a classificação das hepatites crônicas. Projeto do Clube de Patologia Hepática da Sociedade Brasileira de Patologia aprovado pela

Sociedade Brasileira de Patologia *Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva*. 2000;(19):137-41.

49. Salomon JA, Weinstein MC, Hammitt JK, Goldie SJ. Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. *JAMA*. 2003 Jul 9;290(2):228-37.

50. Zeuzem S. Clinical implications of hepatitis C viral kinetics. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:61-4.

51. Hadziyannis SJ, Koskinas JS. Differences in epidemiology, liver disease and treatment response among HCV genotypes. *Hepatol Res*. 2004 Jul;29(3):129-35.

52. Salmeron J, De Rueda PM, Ruiz-Extremera A, Casado J, Huertas C, Bernal Mdel C, et al. Quasispecies as predictive response factors for antiviral treatment in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci*. 2006 May;51(5):960-7.

53. Bonkovsky HL, Snow KK, Malet PF, Back-Madruga C, Fontana RJ, Sterling RK, et al. Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *J Hepatol*. 2007 Mar;46(3):420-31.

54. Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2010 Jan;138(1):116-22.

55. Witthoeft T, Hueppe D, John C, Goelz J, Heyne R, Moeller B, et al. Efficacy and tolerability of peginterferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin in the daily routine treatment of patients with chronic hepatitis C in Germany: the PRACTICE study. *J Viral Hepat*. 2010 Jul;17(7):459-68.

56. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2004 Jul 29;351(5):438-50.
57. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martinez E, Miquel R, Sanchez-Tapias JM, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS*. 2004 Sep 3;18(13):F27-36.
58. Shepherd J, Brodin H, Cave C, Waugh N, Price A, Gabbay J. Pegylated interferon alpha-2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2004 Oct;8(39):iii-iv, 1-125.
59. Nita ME, Secoli SR, Nobre M, Ono-Nita SK. Health technology assessment: research methodology. *Arq Gastroenterol*. 2009 Oct-Dec;46(4):252-5.