

alfainterferona 2b recombinante

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Pó liofilizado para solução injetável

3 milhões UI

5 milhões UI

10 milhões UI

MODELO DE BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ALFAINTERFERONA 2b RECOMBINANTE

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para solução injetável. Embalagens contendo:

5 frascos-ampola com 3 milhões UI de alfainterferona 2b recombinante + 5 ampolas de diluente de 1 ml;
5 frascos-ampola com 5 milhões UI de alfainterferona 2b recombinante + 5 ampolas de diluente de 1 ml;
5 frascos-ampola com 10 milhões UI de alfainterferona 2b recombinante + 5 ampolas de diluente de 1 ml.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de pó liofilizado para solução injetável com 3 milhões UI contém:

alfainterferona 2b recombinante..... 3 milhões UI
Excipientes: glicina, albumina humana, fosfato de sódio monobásico e fosfato de sódio dibásico dodecaidratado.
Diluente: água para injetáveis.

Cada frasco-ampola de pó liofilizado para solução injetável com 5 milhões UI contém:

alfainterferona 2b recombinante..... 5 milhões UI
Excipientes: glicina, albumina humana, fosfato de sódio monobásico e fosfato de sódio dibásico dodecaidratado.
Diluente: água para injetáveis.

Cada frasco-ampola de pó liofilizado para solução injetável com 10 milhões UI contém:

alfainterferona 2b recombinante..... 10 milhões UI
Excipientes: glicina, albumina humana, fosfato de sódio monobásico e fosfato de sódio dibásico dodecaidratado.
Diluente: água para injetáveis.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Alfainterferona está indicada no tratamento de pacientes com hepatite C crônica que apresentam níveis elevados de transaminases sem descompensação hepática e que são positivos para RNA-VHC ou anti-VHC séricos.
O melhor método para utilizar a alfainterferona 2b nesta indicação é associada à ribavirina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A alfainterferona 2b recombinante é indicada em combinação com ribavirina no tratamento de hepatite C crônica em pacientes com hepatopatia compensada. Os estudos controlados demonstram que a alfainterferona 2b apresenta resposta bioquímica (normalização de enzimas hepáticas) imediata (ou seja, após os 6 meses de tratamento) entre 42,8 e 52% dos pacientes, e resposta bioquímica sustentada (pelo menos 6 meses após término do tratamento) entre 14 e 28% dos pacientes. Observa-se também resposta virológica (negativação do RNA do VHC) imediata em 45 a 54% dos pacientes respondedores à terapia, com resposta sustentada em cerca de 3% dos pacientes. A avaliação histológica dos pacientes com hepatite C crônica que responderam ao tratamento com a alfainterferona 2b demonstrou em estudo clínico uma melhora significativa, avaliada através de diminuição do índice de Knodell, principalmente em relação ao padrão inflamatório periportal. A normalização das enzimas hepática (transaminases) pode permanecer a longo prazo, apesar da carga viral positiva. As respostas à terapêutica são melhores quando se associa a ribavirina ao tratamento, havendo resposta bioquímica imediata em 56% dos pacientes, resposta bioquímica sustentada em 36% dos pacientes, e resposta virológica imediata em 46% dos pacientes. Entretanto, com o uso concomitante de alfainterferona 2b e ribavirina, ocorre maior risco de queda de hemoglobina, podendo caracterizar anemia em até 56% dos pacientes tratados. Em caso de anemia severa, pode ser necessária a redução da dose de ribavirina. A ocorrência de anemia não é fator preditivo de falta de resposta clínica/terapêutica. Alguns estudos demonstram que determinados fatores podem indicar a possibilidade de uma falta de resposta adequada ao tratamento, sendo eles: presença de cirrose, aumento de GamaGT, aumento de ferritina, presença de varizes esofágicas e genótipo do VHC tipo 1a.

TANNO, H. et al. Hepatitis C virus RNA and long-term response to recombinant interferon-alfa2b in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis*, v.2, p. 97-102, dez 1995.

PEREZ, V. et al. Tratamiento de la hepatitis crónica C (HC-HCV) con alfa interferon recombinante (alfa IFN): un estudio controlado con 3 millones de unidades. Trabalho apresentado ao 8º Congresso Argentino de Hepatologia, Buenos Aires, 1994.

TANNO, H. et al. HCV-RNA Detected by polymerase chain reaction in patients with chronic hepatitis C treated with recombinant alpha interferon. *International Association for the study of the Liver*, maio. 1994.

AVAGNINA, A. et al. Histologia de la hepatitis crónica C antes y despues del tratamiento con alfa interferon un analisis de 20 casos. Trabalho apresentado ao 30º Congresso Argentino de Patologia.

FERNÁNDEZ, JL. et al. Ribavirina e interferon alfa 2b como primer tratamiento en pacientes con hepatitis crónica C. Resultados preliminares de un estudio multicêntrico randomizado. X Congreso Argentino de Hepatología, Buenos Aires, 1999.

FERNÁNDEZ, JL. et al. Therapy with interferon alfa 2b and ribavirin in naive patients with chronic hepatitis C. *Eur Cytokine Netw*, v. 11, november. 2000.

RENDO, P. et al. Anemia en pacientes con hepatitis crónica C tratados con ribavirina e interferón. X Congreso Argentino de Hepatología, Buenos Aires, 1999.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

As interferonas são glicoproteínas que possuem diversas ações biológicas e dentre elas incluem-se os efeitos antivirais, imunomoduladores e antiproliferativos complexos. Sua produção e liberação endógena ocorre em resposta a vírus e outros indutores, com exceção de exotoxinas bacterianas, poliânicos, alguns compostos de baixo peso molecular e microorganismos com crescimento intracelular.

A alfainterferona 2b recombinante caracteriza-se por ser uma proteína solúvel em água, com peso molecular de 19,271 daltons. É obtida através de tecnologia de DNA recombinante por fermentação bacteriana de cepas de *Escherichia coli* em plasmídeos contendo gene de alfainterferona 2b de leucócitos humanos. Produziu-se um salto quantitativo ao se utilizarem as técnicas de DNA recombinante para produzir a alfainterferona 2b recombinante.

Acredita-se que, uma vez ligada à membrana celular, a interferona inicia uma seqüência complexa de eventos intracelulares, que incluem a indução de certas enzimas. Esse processo é responsável, ao menos em parte, por distintas respostas celulares à interferona, incluindo a inibição da replicação viral em células infectadas por vírus, a supressão da proliferação celular e as atividades imunomoduladoras tais como a estimulação da atividade fagocitária de macrófagos e o aumento da citotoxicidade específica dos linfócitos.

Uma grande gama de vírus RNA e DNA são sensíveis à interferona, por isso o mecanismo e grau do efeito do medicamento variam com o vírus.

A sua atividade antiviral é explicada pelo fato de se combinar aos receptores celulares superficiais específicos e inibir a penetração, proliferação e liberação dos vírus, sendo o principal efeito a inibição da síntese protéica viral.

Propriedades farmacocinéticas

A interferona não apresenta absorção oral. A concentração plasmática máxima é atingida 3 a 12 horas após administração intramuscular ou subcutânea. A fração de dose aparentemente absorvida após injeção intramuscular é maior que 80% e após injeção subcutânea é de 90%. É metabolizada nos rins com rápida degradação proteolítica durante reabsorção tubular renal. É rapidamente inativada, apresentando meia-vida de 2 a 3 horas. É excretada em quantidades mínimas pelos rins, o que sugere a reabsorção incompleta. O metabolismo hepático e a subsequente excreção biliar possuem mínima importância na eliminação da interferona.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos componentes da formulação.
- Histórico de doença cardíaca grave pré-existente, por exemplo: insuficiência cardíaca congestiva não controlada, infarto do miocárdio recente, alterações graves do ritmo cardíaco.
- Disfunção renal ou hepática severa, incluindo a causada por metástase.
- Epilepsia e/ou alteração da função do sistema nervoso central (SNC).
- Hepatite crônica com cirrose hepática descompensada.
- Hepatite crônica em pacientes que estão sendo ou foram tratados recentemente com medicamentos imunossuppressores, excluindo casos de tratamentos de curta duração com corticóides.
- Hepatite auto-imune ou histórico de doença auto-imune; pacientes transplantados ou que se encontram imunossuprimidos.
- Doença da tireóide pré-existente, exceto quando controlada com tratamento convencional.
- Doença psiquiátrica grave em curso ou antecedente da mesma, particularmente depressão grave, ideação ou tentativa de suicídio.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

Sistema Nervoso Central (SNC): foram observados em alguns pacientes eventos graves sobre o SNC, particularmente depressão, idéias suicidas e tentativa de suicídio, durante o tratamento com a alfainterferona 2b e após a suspensão do tratamento, principalmente durante o período de acompanhamento de 6 meses. Foram observados outros efeitos sobre o SNC com as alfainterferonas, incluindo comportamento agressivo, confusão e alterações do estado mental. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados para detecção de quaisquer sinais ou sintomas de transtornos psiquiátricos. Caso estes sintomas apareçam, o médico responsável pelo tratamento deverá levar em conta a gravidade potencial destes eventos adversos e considerar a necessidade de um tratamento adequado. No caso de persistência ou agravamento dos sintomas psiquiátricos, ou identificação de idéias suicidas, recomenda-se a suspensão do tratamento com a alfainterferona 2b e o acompanhamento do paciente com intervenção psiquiátrica apropriada.

Pacientes com existência ou histórico de transtornos psiquiátricos graves: se o tratamento com a alfainterferona 2b é considerado necessário para pacientes com existência ou histórico de transtornos psiquiátricos graves, este somente deve ser iniciado após ter sido assegurado um diagnóstico individualizado apropriado e o tratamento do transtorno psiquiátrico.

Durante o tratamento com a alfainterferona 2b foram observados raros casos de reações agudas de hipersensibilidade (por exemplo, urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia) a alfainterferona 2b. Caso ocorra uma reação deste tipo, deve-se suspender a medicação e iniciar um tratamento médico adequado. Os casos de exantema transitório não justificam a interrupção do tratamento.

A ocorrência de reações adversas moderadas a graves poderá requerer a modificação do esquema posológico do paciente ou, em alguns casos, a suspensão do tratamento com a alfainterferona 2b. Qualquer paciente que desenvolva uma alteração da função hepática durante o tratamento com a alfainterferona 2b deve ser monitorado rigorosamente, devendo-se suspender o tratamento caso se verifique a progressão dos sinais e sintomas. Durante o tratamento com a alfainterferona 2b ou até dois dias após o final do tratamento pode ocorrer hipotensão, que pode requer a indicação de um tratamento de suporte.

Os pacientes tratados com a alfainterferona 2b devem efetuar uma hidratação adequada, visto terem sido observados casos de hipotensão relacionados com a depleção de líquidos. Poderá ser necessário realizar uma reposição de líquidos.

Embora a febre possa estar associada com os sintomas semelhantes à gripe reportados frequentemente durante o tratamento com a interferona, deve-se averiguar outras causas de febre persistente.

A alfainterferona 2b deve ser administrada com precaução em pacientes com patologias clínicas debilitantes, por exemplo, com histórico de doença pulmonar (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica) ou *diabetes mellitus* com tendência para cetoacidose. Deve-se também ter precaução em pacientes com transtornos da coagulação (por exemplo, tromboflebite, embolia pulmonar) ou mielossupressão grave.

Foram observados raros casos de infiltrados pulmonares, pneumonite e pneumonia em pacientes tratados com a alfainterferona 2b, que resultaram, ocasionalmente, em morte. Não foi estabelecida a etiologia destes casos. Estes sintomas foram relatados com maior

frequência quando a alfainterferona 2b foi administrada concomitantemente com shosaikoto, um fitoterápico de origem chinesa (ver Interações medicamentosas). Qualquer paciente que desenvolva febre, tosse, dispnéia ou outro sintoma respiratório deve ser submetido a uma radiografia do tórax. Se a radiografia do tórax revelar a presença de infiltrados pulmonares ou se existirem sinais evidentes de insuficiência pulmonar, deve-se monitorar cuidadosamente o paciente e, se apropriado, suspender o tratamento com a alfainterferona 2b. Embora estes casos tenham sido observados com maior frequência em pacientes com hepatite C crônica tratados com a alfainterferona 2b, foram também observados em pacientes com câncer medicado com a alfainterferona 2b. A imediata suspensão da administração da alfainterferona 2b e o tratamento com corticóides parecem estar associados à resolução dos eventos adversos pulmonares.

Eventos adversos oculares (ver Reações adversas a medicamentos), incluindo hemorragias da retina, manchas algodonsas e obstrução das artérias ou das veias da retina, foram raramente relatados após o tratamento com a alfainterferona 2b. Todos os pacientes devem ser submetidos a um exame oftalmológico antes de iniciar o tratamento. Qualquer paciente que desenvolva alterações na acuidade visual ou nos campos visuais, ou qualquer outro sintoma oftalmológico durante o tratamento com a alfainterferona 2b deve ser imediatamente submetido a um exame oftalmológico completo. Recomenda-se a realização de exames oftalmológicos periódicos durante o tratamento com a alfainterferona 2b particularmente em pacientes com patologias que podem estar associadas à retinopatia, tais como *diabetes mellitus* ou hipertensão. Deve ser ponderada a suspensão do tratamento com a alfainterferona 2b em pacientes que desenvolveram novas patologias oftalmológicas ou que manifestaram um agravamento de patologias existentes.

Foram observados estados de confusão mental e coma, incluindo casos de encefalopatia, em alguns pacientes, geralmente idosos tratados com doses mais elevadas. Embora estes efeitos sejam geralmente reversíveis, em alguns pacientes a resolução completa pode demorar até três semanas. Em casos muito raros, ocorreram crises convulsivas com doses elevadas de alfainterferona 2b.

Deve-se monitorar rigorosamente os pacientes com histórico de insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio e/ou arritmias anteriores ou atuais, que necessitem de tratamento com a alfainterferona 2b. Recomenda-se que os pacientes com doenças cardíacas pré-existentes e/ou câncer em estado avançado sejam submetidos a um eletrocardiograma antes e durante o tratamento. As arritmias cardíacas (essencialmente supraventriculares) respondem geralmente ao tratamento convencional, mas podem requerer a suspensão do tratamento com a alfainterferona 2b.

Foram observados casos de hipertrigliceridemia e agravamento de hipertrigliceridemia, algumas vezes graves. Consequentemente, recomenda-se a monitorização dos níveis lipídicos.

Devido ao relato de casos de exacerbação de psoríase e sarcoidose devido a alfainterferona 2b, o uso da alfainterferona 2b em pacientes com psoríase ou sarcoidose somente é indicado se o benefício justificar o risco potencial.

Os dados preliminares indicam que o tratamento com a alfainterferona 2b pode estar associado a um aumento da taxa de rejeição de transplantes renais. Também foi notificada rejeição de transplantes hepáticos.

Foi relatado o desenvolvimento de autoanticorpos e doenças auto-imunes durante o tratamento com a alfainterferona 2b. Os pacientes com predisposição para o desenvolvimento de doenças autoimunes podem apresentar um risco mais elevado. Os pacientes com sinais e sintomas compatíveis com doenças autoimunes devem ser cuidadosamente monitorados, e a relação custo-benefício do tratamento prolongado com a alfainterferona 2b deverá ser novamente avaliado (ver Reações adversas a medicamentos).

Foram relatados casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) em pacientes com Hepatite C crônica tratados com a alfainterferona 2b. Esta síndrome é uma doença inflamatória granulomatosa que afeta os olhos, sistema auditivo, meninges e pele. Se há suspeita de síndrome de VKH, o tratamento antiviral deverá ser interrompido e considerada a terapia com corticóides (ver Reações adversas a medicamentos).

O tratamento com a alfainterferona 2b deve ser suspenso em pacientes com hepatite crônica que desenvolvam prolongamento dos marcadores de coagulação ou do tempo de coagulação, indicativos de descompensação hepática.

Devem ser realizados exames laboratoriais de rotina e análises bioquímicas (hemograma completo e diferencial, contagem de plaquetas, eletrólitos, enzimas hepáticas, proteínas séricas, bilirrubina sérica e creatinina sérica) em todos os pacientes antes e periodicamente durante o tratamento sistêmico com a alfainterferona 2b. Durante o tratamento da hepatite C, o esquema de realização dos exames laboratoriais recomendado é nas semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16 e, subsequentemente, de dois em dois meses até o final do tratamento. Caso os níveis de ALT aumentem para valores iguais ou superiores a 2 vezes os níveis basais durante o tratamento com a alfainterferona 2b, pode-se prosseguir o tratamento com a alfainterferona 2b salvo se forem observados sinais e sintomas de insuficiência hepática. Durante os períodos em que forem registrados aumentos dos níveis de ALT, deverão ser realizadas a cada duas semanas as seguintes provas da função hepática: ALT, tempo de protrombina, fosfatase alcalina, albumina e bilirrubina.

Cuidados e advertências para populações especiais

Co-infecção VHC/HIV

Os pacientes co-infectados com HIV e tratados com terapia anti-retroviral de alta atividade (HAART) podem apresentar maior risco de desenvolver acidose láctica. A adição de alfainterferona 2b e ribavirina à terapia HAART deve ser realizada com cuidado. Os pacientes tratados com a associação de alfainterferona 2b e ribavirina e zidovudina podem apresentar maior risco de desenvolver anemia.

Pacientes co-infectados com cirrose avançada que recebem HAART podem apresentar maior risco de descompensação hepática e morte. A adição do tratamento com alfainterferona 2b em monoterapia ou associada à ribavirina pode aumentar o risco neste sub-grupo de pacientes.

Quimioterapia concomitante

A administração da alfainterferona 2b associada a outros agentes quimioterápicos (por exemplo, citarabina, ciclofosfamida, doxorubicina e teniposídeo) pode provocar um aumento do risco de toxicidade (gravidade e duração) que pode ser fatal ou potencialmente fatal devido à administração concomitante do fármaco. Os eventos adversos fatais ou potencialmente fatais notificados com maior frequência foram mucosite, diarreia, neutropenia, insuficiência renal e alterações eletrolíticas. Devido ao risco de aumento da toxicidade, é necessário um ajuste cuidadoso da dose da alfainterferona 2b e dos agentes quimioterápicos concomitantes (ver Interações medicamentosas). Quando a alfainterferona 2b é utilizada associada à hidroxiuréia, a frequência e a gravidade da vasculite cutânea podem aumentar.

Afecções dentais e periodontais

Foram notificadas afecções dentais e periodontais, que podem causar a perda dos dentes em pacientes recebendo tratamento com associação de alfainterferona 2b com ribavirina. Adicionalmente, a xerostomia pode ter um efeito prejudicial sobre os dentes e as membranas mucosas da boca durante o tratamento a longo prazo com a associação de alfainterferona 2b e ribavirina. Os pacientes devem escovar cuidadosamente os dentes e realizar exames dentários regulares. Além disso, alguns pacientes podem apresentar vômitos. Se ocorrer esta reação, os pacientes devem ser aconselhados a lavar cuidadosamente a boca após o vômito.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Uso pediátrico

Como a experiência com pacientes com idade inferior a 18 anos é muito limitada, a alfainterferona 2b só deve ser administrada se os benefícios esperados forem superiores aos riscos em potencial.

Uso em idosos

Em geral, o tratamento com a alfainterferona 2b deve ser administrado com cautela em pacientes idosos, que apresentam com maior frequência diminuição das funções hepáticas, renais e da medula óssea e/ou da função cardíaca e doenças concomitantes ou tratamentos com outros medicamentos. A alfainterferona 2b é extensivamente excretada pelos rins e o risco de reações adversas a alfainterferona 2b pode ser maior em pacientes com disfunção renal. Devido ao fato de que os pacientes idosos geralmente possuem a função renal diminuída, estes devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento e devem ser realizados ajustes da dose de acordo com os sintomas e/ou resultados dos exames laboratoriais.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e operar máquinas

Deve-se advertir que os pacientes em tratamento podem desenvolver fadiga, sonolência ou confusão mental durante o tratamento com a alfainterferona 2b e, portanto, recomenda-se que evitem conduzir veículos ou operar máquinas.

Categoria de risco na gravidez: C.

Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

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

As mulheres em idade fértil devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento. A alfainterferona 2b deve ser utilizada com precaução em homens férteis. Foram notificadas diminuições dos níveis séricos de estradiol e de progesterona em mulheres tratadas com a interferona leucocitária humana.

Não existem dados suficientes sobre a utilização da alfainterferona 2b em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva. Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. A alfainterferona 2b só deve ser utilizada durante a gravidez se o benefício justificar o risco potencial para o feto.

Não se sabe se este medicamento é excretado no leite materno. Devido ao potencial de indução de reações adversas em lactentes, deve-se interromper a amamentação antes do início do tratamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os narcóticos, hipnóticos ou sedativos devem ser administrados com cautela quando utilizados concomitantemente com a alfainterferona 2b.

Não foram ainda totalmente avaliadas as interações entre a alfainterferona 2b e outros medicamentos. Deve-se ter cautela ao administrar a alfainterferona 2b em associação com outros agentes potencialmente mielossuppressores.

As interferonas podem afetar o processo metabólico oxidativo. Este fato deve ser levado em consideração durante o tratamento concomitante com medicamentos metabolizados por esta via, tais como os derivados da xantina, teofilina ou aminofilina. Durante o tratamento concomitante com xantinas, deve-se monitorar os níveis séricos de teofilina e ajustar a dose, se necessário.

Foram observados raros casos de infiltrados pulmonares, pneumonite e pneumonia em pacientes tratados com a alfainterferona 2b, que resultaram, ocasionalmente, em morte. Não foi estabelecida a etiologia destes casos. Estes sintomas foram relatados com maior frequência quando a alfainterferona 2b foi administrada concomitantemente com shosaikoto, um fitoterápico de origem chinesa (ver Advertências).

O uso de aldesleucina associada a alfainterferona 2b pode aumentar o risco de reações de hipersensibilidade como reações eritematosas, prurido e hipotensão.

A administração da alfainterferona 2b associada a outros agentes quimioterápicos (por exemplo citarabina, ciclofosfamida, doxorubicina e tenipósideo) pode provocar um aumento do risco de toxicidade (gravidade e duração) (ver Advertências).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C). Não congelar o medicamento, já que a ampola de água para injetáveis pode estourar.

Após a reconstituição, usar imediatamente.

Não reutilizar o frasco-ampola após retirar a dose a ser administrada. Desprezar o resto do produto.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: frasco-ampola contendo pó branco homogêneo e compacto. Ampola contendo líquido límpido, incolor, insípido e inodoro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções de uso

Deve-se reconstituir o medicamento, antes do uso, misturando-se o pó liófilo do frasco-ampola com a água para injetáveis. A solução reconstituída é clara e incolor ou ligeiramente amarelada. A solução reconstituída, assim como todo medicamento de uso injetável, deve ser inspecionada visualmente para a verificação da presença de partículas estranhas e de mudanças na coloração.

Após a reconstituição, usar imediatamente.

Não reutilizar o frasco-ampola após retirar a dose a ser administrada. Desprezar o resto do produto.

Introduzir 1 ml de água para injetáveis no frasco-ampola de alfainterferona 2b. Agitar suavemente para facilitar a completa dissolução do pó. Retirar a dose adequada de alfainterferona 2b e administrar por via subcutânea.

Varie o local de aplicação de maneira a não o repetir mais de uma vez a cada 45 dias.

Posologia

O tratamento deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento da doença. Assegure-se que escolheu a apresentação e dosagens adequadas. Na eventualidade de ocorrer eventos adversos durante o tratamento com a alfainterferona 2b para qualquer indicação, deve-se alterar a posologia ou suspender a medicação temporariamente até o desaparecimento dos eventos adversos. O tratamento com a alfainterferona 2b deve ser interrompido caso se observe o desenvolvimento de intolerância persistente ou recorrente após um ajuste posológico adequado, ou em caso de progressão da doença. É dever do médico decidir se o paciente pode se autoadministrar a dose em esquemas posológicos de manutenção administrados por via subcutânea.

Hepatite C crônica

Recomenda-se a administração de 3 milhões de UI, 3 vezes por semana, por via subcutânea, juntamente com 1.000 a 1.200 mg de ribavirina diariamente por via oral, durante o período de seis meses.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos relatados com maior frequência foram febre, fadiga, cefaléia e mialgia. A febre e a fadiga foram geralmente reversíveis após 72 horas da interrupção do tratamento. As reações adversas listadas na Tabela 1 baseiam-se na experiência em estudos clínicos e pós-comercialização. A seguinte convenção foi utilizada para classificar as frequências: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $<1/10$); raros ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido. Os eventos adversos são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1 - Reações adversas notificadas durante estudos clínicos ou pós- comercialização da alfainterferona 2b isolada ou associada à ribavirina	
Classe de sistema de órgãos	Reações adversas
Infecções e infestações Muito comuns: Comuns: Rara:	Faringite e infecção viral Bronquite, sinusite, herpes simplex (resistente) e rinite Pneumonia
Afecções hematológicas e do sistema linfático Muito comum: Comuns: Muito rara: Desconhecidos:	Leucopenia Trombocitopenia, linfadenopatia e linfopenia Anemia aplástica Aplasia pura da série vermelha, púrpura trombocitopênica idiopática e púrpura trombocitopênica trombótica
Afecções do sistema imunológico Muito raros: Desconhecidos:	Sarcoidose e exacerbação da sarcoidose Lúpus eritematoso sistêmico, vasculite, artrite reumatóide (início ou agravamento), síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, reações de hipersensibilidade aguda incluindo urticária, angioedema, broncoconstrição e anafilaxia
Afecções do sistema endócrino Comuns: Muito raros:	Hipotireoidismo e hipertireoidismo <i>Diabetes</i> e agravamento do diabetes
Afecções do metabolismo e nutrição Muito comum: Comuns: Muito raros:	Anorexia Hipocalcemia, desidratação, hiperuricemia e sede Hiperglicemia, hipertrigliceridemia e aumento do apetite
Afecções psiquiátricas Muito comum: Comuns: Raros: Muito raros: Desconhecido:	Depressão, insônia, ansiedade, instabilidade emocional, agitação e nervosismo Confusão, perturbação do sono e redução da libido Idéias suicidas Suicídio, tentativa de suicídio e comportamento agressivo, psicose incluindo alucinações Alteração do estado mental
Afecções do sistema nervoso Muito comuns: Comuns:	Tonturas, cefaleias, diminuição da capacidade de concentração e xerostomia Tremor, parestesia, hipoestesia, enxaqueca, rubor, sonolência, perversão do paladar, confusão e parestesia

Muito raros:	Hemorragia cerebrovascular, isquemia cerebrovascular, convulsões, alterações da consciência, encefalopatia, neuropatia e polineuropatia
Desconhecidos:	Mononeuropatia e coma
Afecções oculares Muito comum:	Visão turva
Comuns:	Conjuntivite, alteração da visão, afecção da glândula lacrimal e dor nos olhos
Raros:	Hemorragia da retina, retinopatia (incluindo edema macular), obstrução das artérias ou veias da retina, neurite óptica, edema papilar, perda de acuidade ou do campo visual e manchas algodonosas
Afecções do ouvido e do labirinto Comuns:	Vertigem e zumbido
Muito raros:	Perda de audição e transtornos da audição
Cardiopatias Comuns:	Palpitações e taquicardia
Raro:	Cardiomiopatia
Muito raros:	Infarto do miocárdio e isquemia cardíaca
Desconhecido:	Arritmia
Vasculopatias Comum:	Hipertensão
Muito raros:	Isquemia periférica e hipotensão
Afecções respiratórias, torácicas e do mediastino Muito comuns:	Dispneia e tosse
Comuns:	Epistaxe, perturbação respiratória, congestão nasal, rinorreia e tosse não produtiva
Muito raros:	Infiltrados pulmonares e pneumonite
Afecções gastrintestinais Muito comuns:	Náuseas/vômitos, dor abdominal, diarreia, estomatite e dispepsia
Comuns:	Estomatite ulcerativa, dor no quadrante superior direito, glossite, gengivite, obstipação, fezes moles, dispepsia e desidratação
Muito raros:	Pancreatite, colite isquêmica, colite ulcerosa e gengivorragia
Desconhecidos:	Doença periodontal e afecção dentária
Afecções hepatobiliares Comum:	Hepatomegalia
Muito raro:	Hepatotoxicidade (incluindo morte)
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Muito comuns:	Alopecia, prurido, pele seca, rash cutâneo e hipersudorese
Comuns:	Psoríase (início ou agravamento), rash maculopapular, rash eritematoso, eczema, eritema e alteração cutânea
Muito raros:	Síndrome de Stevens Johnson, necrólise epidérmica tóxica e eritema multiforme
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos Muito comuns:	Mialgia, artralgia e dor musculoesquelética
Comum:	Artrite
Muito raros:	Rabdomiólise, miosite, câibras nas pernas e dorsalgia
Afecções renais e urinárias Comum:	Polaciúria

Muito raros:	Falência renal, insuficiência renal e síndrome nefrótica
Afecções dos órgãos genitais e das mamas Comuns:	Amenorreia, dor nas mamas, dismenorreia, menorragia, alteração no ciclo menstrual e transtornos vaginais
Afecções gerais e no local de administração Muito comuns:	Inflamação no local da injeção, reação no local da injeção, fadiga, arrepios, febre, sintomas semelhantes à gripe, astenia, irritabilidade, dor torácica e mal-estar
Comum:	Dor no local da injeção
Muito raros:	Necrose no local da injeção e edema facial
Exames complementares de diagnóstico Muito comum:	Diminuição do peso corporal

Estes eventos adversos também foram relatados com a alfainterferona 2b em monoterapia.

Os eventos adversos observados com a hepatite C são representativos dos relatados quando a alfainterferona 2b é administrada em outras indicações, com alguns aumentos de incidência relacionados com a dose. A gravidade também aumentou com o tratamento com altas doses (níveis 3 e 4 da OMS, em 66% e 14% dos pacientes, respectivamente), em comparação com a gravidade de leve a moderada geralmente associada a doses mais baixas. Os eventos adversos são geralmente tratados através do ajuste da dose.

Os eventos adversos cardiovasculares, particularmente arritmias, pareceram estar associados, na maioria dos casos, com doença cardiovascular pré-existente e tratamento prévio com agentes cardiotoxicos (ver Advertências). Foram relatados raros casos de cardiomiopatia, que pode ser reversível após a suspensão do tratamento com a alfainterferona 2b, em pacientes sem evidências anteriores de doença cardíaca (ver Advertências).

Foi notificada uma grande variedade de doenças autoimunes e mediadas pelo sistema imunológico com a utilização das alfainterferonas, tais como disfunções da tireóide, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide (início ou agravamento), púrpura trombocitopênica idiopática e trombótica, vasculite e neuropatias incluindo mononeuropatias (ver também Advertências).

As alterações laboratoriais clinicamente significativas, que ocorrem mais frequentemente com doses superiores a 10 MUI por dia, incluem redução do número de neutrófilos e de leucócitos, diminuição dos níveis de hemoglobina e do número de plaquetas; aumento dos níveis de fosfatase alcalina, DHL, creatinina sérica e de nitrogênio uréico sérico. Foram observados aumentos dos níveis séricos de ALT/AST (TGP/TGO) em alguns pacientes sem hepatite como assim também em alguns pacientes com hepatite B crônica coincidente com *clearance* de DNA viral.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não foram observados casos de superdose que conduzissem a manifestações clínicas agudas. Todavia, tal como se verifica com qualquer outro composto farmacologicamente ativo, está indicado o tratamento sintomático com monitoração frequente dos sinais vitais e observação cuidadosa do doente.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS – 1.0573.0528.

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann CRF-SP nº 30.138

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar
São Paulo - SP - CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado por:

Bio Sidus S.A.U.
Buenos Aires – Argentina

Importado e embalado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. das Nações Unidas, 22.428 - São Paulo – SP

Diluyente

Fabricador por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. das Nações Unidas, 22.428 - São Paulo – SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

**CAC**
Central de Atendimento
a Clientes

0800 701 6900 
cac@ache.com.br
8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/06/2014	0504185/14-6	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão inicial de texto de Bula	VP / VPS	Pó liofilizado para solução injetável 3 milhões UI 5 milhões UI 10 milhões UI
24/01/2019	0070762/19-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/09/2018	0959630/18-5	10305 – PRODUTO BIOLÓGICO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	22/10/2018	III – DIZERES LEGAIS	VP / VPS	Pó liofilizado para solução injetável 3 milhões UI 5 milhões UI 10 milhões UI
22/02/2024	-	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	III – DIZERES LEGAIS	VP / VPS	Pó liofilizado para solução injetável 3 milhões UI 5 milhões UI 10 milhões UI