

Bio-Manguinhos Betainterferona 1a
(betainterferona 1a)

Bio-Manguinhos

Solução Injetável

22 mcg ou 44 mcg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Bio-Manguinhos Betainterferona 1a

betainterferona 1a

Apresentações

Solução injetável de betainterferona 1a em seringa preenchida.

Bio-Manguinhos Betainterferona 1a 22 mcg (6 MUI): seringas com 0,5 mL de solução injetável. Caixa com 3 ou 12 seringas preenchidas com agulha fixa prontas para uso.

Bio-Manguinhos Betainterferona 1a 44 mcg (12 MUI): seringas com 0,5 mL de solução injetável. Caixa com 3 ou 12 seringas preenchidas com agulha fixa prontas para uso.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS.

Composição

Cada seringa preenchida com 0,5 mL contém:

	22 mcg (6 MUI)	44 mcg (12 MUI)
Betainterferona 1a	22 mcg	44 mcg
Excipientes: álcool benzílico, manitol, levometionina, poloxâmer, acetato de sódio		

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Esclerose múltipla recidivante-remitente (uso adulto e pediátrico acima de 12 anos)

Bio-Manguinhos Betainterferona 1a (betainterferona 1a) é indicado para o tratamento da esclerose múltipla caracterizada pela presença de surtos, e demonstrou eficácia na redução do número e gravidade destes, assim como na estabilização da progressão da doença.

Evento clínico único sugestivo de esclerose múltipla (uso adulto)

Bio-Manguinhos Betainterferona 1a 44 mcg é indicado para uso em pacientes com um único evento desmielinizante com um processo inflamatório ativo, caso tenham sido excluídos diagnósticos alternativos e se tiver sido determinado que se encontram em alto risco de desenvolverem uma esclerose múltipla clinicamente definida.

A indicação de Bio-Manguinhos Betainterferona 1a e sua respectiva posologia é de exclusiva definição do médico e deve ser precedida de um diagnóstico preciso sobre o estágio da doença, de exames laboratoriais, de ressonância magnética por imagem e de outros parâmetros de diagnóstico de conhecimento do médico especialista que acompanha o tratamento do paciente.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Esclerose múltipla recidivante-remitente

O estudo PRISMS demonstrou que pacientes com esclerose múltipla recidivante apresentaram maior benefício, por meio de avaliação clínica e de ressonância magnética por imagem (RMI), com o uso de 44 mcg (3 x semana), em comparação com a menor dose de 22 mcg (3 x semana). Os dados de quatro anos também demonstraram que a progressão da incapacidade, surtos e atividade na RMI foram insignificantes nos pacientes que receberam betainterferona 1a 44 mcg (3 x semana) durante o estudo e maiores no grupo que recebeu placebo durante 1-2 anos, seguido de betainterferona 1a 22 mcg (3 x semana) nos anos 3-4 (The PRISMS Study Group & the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group, 2001).

Ocorreu uma potencial perda dos benefícios do tratamento com betainterferona 1a devido à demora do início do tratamento ou por perda de cursos de tratamento tempo-dose dependentes não ótimos, que não puderam ser posteriormente recuperados (Schwid & Bever, 2001). Além disso, como o processo da doença evoluiu, diminuiu a extensão dos benefícios que poderiam ser obtidos com a betainterferona. Em estudos clínicos realizados com pacientes portadores de esclerose múltipla secundária progressiva com surtos, foi demonstrado que o tratamento com betainterferona trouxe um benefício significativo relacionado à exacerbação. Nenhum efeito significativo pôde ser demonstrado em pacientes com esclerose múltipla secundária progressiva mais avançada (sem surtos) (European Study Group on betainterferona 1b in Secondary Progressive MS, 1998; Kappos et al., 2001; Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of recombinant betainterferona 1a in MS (SPECTRIMS) Study Group, 2001).

A segurança e eficácia da betainterferona 1a têm sido avaliadas em pacientes com esclerose múltipla recidivante-remitente com doses variando entre 11 e 44 mcg (3-12 MUI), administradas por via subcutânea três vezes por semana. Com a posologia autorizada, betainterferona 1a 44 mcg demonstrou diminuir a incidência (cerca de 30% ao fim de 2 anos) e a gravidade dos surtos clínicos. A proporção de pacientes com progressão da incapacidade, conforme definida por pelo menos o aumento de um ponto na EDSS, confirmada após três meses, sofreu uma redução de 39% (placebo) para 27% (betainterferona 1a 44 mcg). Ao fim de 4 anos, a redução da taxa média de exacerbações foi de 22% no grupo de pacientes tratados com betainterferona 1a 22 mcg e de 29% no grupo de pacientes tratados com betainterferona 1a 44 mcg, em comparação com um grupo de pacientes tratados com placebo durante 2 anos e com betainterferona 1a 22 mcg ou 44 mcg durante os 2 anos seguintes.

Esclerose múltipla secundária progressiva

Num estudo de três anos em pacientes com esclerose múltipla secundária progressiva (EDSS 3-6.5), betainterferona 1a não apresentou um efeito significativo na progressão da incapacidade, mas reduziu a taxa de surtos em aproximadamente 30%. Se a população de pacientes for dividida em 2 subgrupos (os que apresentaram surtos no período precedente de 2 anos à inclusão no estudo e os que não apresentaram), não se observa qualquer efeito na incapacidade dos pacientes sem surtos, mas nos pacientes com surtos a proporção de progressão da incapacidade no fim do estudo apresentou uma redução de 70% (placebo) para 57% (Betainterferona 1a 22 mcg combinado com betainterferona 1a 44 mcg). Os resultados obtidos posteriormente neste subgrupo deverão ser interpretados com precaução.

Evento clínico único sugestivo de esclerose múltipla

Um ensaio clínico controlado com betainterferona 1a com duração de dois anos foi realizado em pacientes com um único evento clínico sugestivo de desmielinização causada por esclerose múltipla. Os pacientes incluídos no estudo tinham pelo menos duas lesões clinicamente silenciosas na imagem por ressonância magnética ponderada em T2, com um tamanho de pelo menos 3 mm, em que pelo menos uma foi ovoide, periventricular ou infratentorial. Qualquer outra doença diferente da esclerose múltipla que pudesse explicar melhor os sinais e sintomas do paciente tinha de ser excluída.

Os pacientes foram selecionados aleatoriamente em duplo-cego em grupos recebendo betainterferona 1a 44 mcg administrado três vezes por semana, betainterferona 1a 44 mcg administrado uma vez por semana ou placebo. Se ocorresse um segundo evento clínico desmielinizante confirmando a esclerose múltipla definida, os pacientes mudavam para a posologia recomendada de betainterferona 1a 44 mcg administrado três vezes por semana numa concepção aberta, mantendo-se simultaneamente a ocultação relativamente à seleção aleatória inicial. A média de idade foi de 29 anos, variando de 17 a 51 anos. Os resultados da eficácia de betainterferona 1a 44 mcg administrado três vezes por semana comparativamente com placebo obtidos neste estudo são os seguintes:

Parâmetros estatísticos	Tratamento		Comparação de tratamentos Betainterferona 1a 44 mcg 3x/s versus placebo		
	Placebo (n=171)	Betainterferona 1a 44 mcg 3x/s (n=171)	Redução do risco	Razão de risco pelo modelo proporcional de Cox (IC 95%)	Log-rank Valor p
Conversão de McDonald (2005)					
Número de eventos	144	106	51%	0,49 [0,38; 0,64]	<0,001
Estimativa de Kaplan-Meier	85,8%	62,5%			
Conversão para EMCD					
Número de eventos	60	33	52%	0,48 [0,31; 0,73]	<0,001
Estimativa de Kaplan-Meier	37,5%	20,6%			
Lesões ativas únicas combinadas médias por indivíduos por exame durante o período com dupla ocultação					
Médias dos mínimos quadrados (EP)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14; 0,26]*	<0,01
3x/s: três vezes por semana, IC: intervalo de confiança * Razão da média dos mínimos quadrados [IC: 95%]					

Até o momento não existe uma definição bem estabelecida de paciente em alto risco, embora a abordagem mais conservadora seja a de aceitar pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 na RMN inicial e pelo menos uma nova lesão em T2, ou uma nova lesão intensificada com Gd numa RMN de seguimento efetuada pelo menos um mês após a RMN inicial. Em qualquer dos casos, o tratamento só deve ser considerado em pacientes classificados como de alto risco.

Uso em idosos

Não existem dados disponíveis relativos ao uso de Bio-Manguinhos betainterferona 1a em pacientes idosos para o tratamento de evento clínico único sugestivo de esclerose múltipla

Esclerose múltipla primária progressiva

Betainterferona 1a não foi ainda investigado em pacientes com esclerose múltipla primária progressiva, não devendo ser utilizado nestes pacientes.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

As interferonas são um grupo de glicoproteínas endógenas com propriedades imunomoduladoras, antivirais e antiproliferativas. Betainterferona 1a partilha a mesma sequência de aminoácidos com a betainterferona humana endógena. É produzido em células de mamífero (ovário de hamster chinês), sendo, portanto, glicosilado como a proteína natural. O mecanismo de ação preciso da betainterferona 1a na esclerose múltipla continua ainda em estudo.

Independentemente da via de administração, alterações farmacodinâmicas pronunciadas estão associadas com a administração de betainterferona 1a. Após uma dose única, a atividade intracelular e sérica da 2'5'OAS sintetase e as concentrações séricas de beta-2 microglobulina e de neopterina aumentam dentro de 24 horas, e começam a diminuir em 2 dias. As administrações por via intramuscular e subcutânea produzem respostas totalmente sobreponíveis.

Marcadores de resposta biológica (por exemplo, 2',5'-OAS atividade, neopterina e beta-2 microglobulina) são induzidos pela betainterferona 1a após doses subcutâneas administradas a voluntários saudáveis e a pacientes com esclerose múltipla. Os tempos para as concentrações de pico após uma única injeção subcutânea foram de 24 a 48 horas para neopterina, beta-2 microglobulina e 2'5'OAS, 12 horas para MX1 e 24 horas para a expressão dos genes OAS1 e OAS2. Foram observados picos de altura e tempo semelhantes para a maioria destes marcadores após a primeira e a sexta administrações.

A administração de betainterferona 1a 22 mcg três vezes por semana inibiu a liberação de citocinas pró-inflamatórias (IFN- γ , IL-1, IL-6, TNF- α e TNF- β) induzida por mitogênio por células mononucleares de sangue periférico que, em média, foi perto de duas vezes aquela observada com betainterferona 1a 22 mcg ou 66 mcg administrado uma vez por semana.

São desconhecidas as relações entre os níveis séricos de betainterferona 1a e as atividades farmacodinâmicas mensuráveis para o(s) mecanismo(s) pelo(s) qual(is) a betainterferona 1a exerce seus efeitos sobre a esclerose múltipla. Não foram observados efeitos relacionados com o sexo nos parâmetros farmacodinâmicos.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração intravenosa em voluntários saudáveis, a betainterferona 1a demonstra um declínio multiexponencial marcado, com níveis séricos proporcionais à dose. A meia-vida inicial é da ordem de minutos e a meia-vida terminal de várias horas. Quando administrado por via subcutânea ou intramuscular, os níveis séricos da betainterferona permanecem baixos, mas são ainda mensuráveis até 12 a 24 horas após a administração. As administrações por via subcutânea ou intramuscular de betainterferona 1a produzem uma exposição equivalente à betainterferona.

Distribuição

Concentrações máximas foram observadas 3-8 horas após injeções subcutâneas repetidas de betainterferona 1a em doses de 22 e 44 mcg.

Eliminação

Após doses subcutâneas repetidas em voluntários saudáveis, os principais parâmetros farmacocinéticos (AUC_{tau} e C_{max}) aumentaram proporcionalmente ao aumento da dose de 22 mcg para 44 mcg. A meia-vida aparente é estimada em 50 a 60 horas, o que está em consonância com a acumulação observada após administração de doses múltiplas.

Metabolismo

A betainterferona 1a é metabolizada e excretada principalmente pelo fígado e pelos rins.

Não foram observados efeitos relacionados com o sexo nos parâmetros farmacocinéticos. Não foi estabelecida a farmacocinética de betainterferona 1a em pacientes pediátricos e geriátricos ou em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Dados pré-clínicos

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Carcinogenicidade: A betainterferona 1a não foi avaliada com relação à carcinogenicidade.

Toxicidade de reprodução: Um estudo de toxicidade embriofetal em macacos demonstrou não haver evidência de alterações reprodutivas. Um aumento do risco de abortos foi relatado em estudos em animais com altas doses de outras interferonas alfa e beta. Não existe informação disponível sobre os efeitos da betainterferona 1a na fertilidade masculina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Bio-Manguinhos Betainterferona 1a não deve ser utilizado no caso de:

- Hipersensibilidade à betainterferona recombinante ou natural, ou a qualquer outro excipiente da formulação;
- Depressão grave e/ou ideação suicida.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os pacientes devem ser informados sobre as reações adversas mais comuns associadas à administração de betainterferona, incluindo sintomas pseudogripais. Estes sintomas tendem a ser mais proeminentes no início da terapia e diminuem em frequência e gravidade com a continuação do tratamento.

Microangiopatia trombótica

Foram relatados casos de microangiopatia trombótica, que se manifesta como púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) ou síndrome hemolítico-urêmica (SHU), incluindo episódios fatais. Os eventos foram relatados em vários momentos durante o tratamento e podem ocorrer após muitos anos de terapia com betainterferona 1a. É recomendado o monitoramento dos primeiros sintomas, como por exemplo, novo início de hipertensão, insuficiência renal e trombocitopenia. Faz-se necessário tratamento imediato da PTT/SHU e recomenda-se a descontinuação do tratamento com betainterferona 1a.

Depressão e ideação suicida

Betainterferona 1a deve ser utilizado com cautela nos pacientes com histórico prévio ou atual de depressão, em particular naqueles com antecedentes de ideação suicida. Sabe-se da ocorrência de depressão e ideação suicida com maior frequência na população com esclerose múltipla e em associação com o uso de interferonas. Os pacientes tratados com betainterferona 1a devem ser alertados a comunicarem imediatamente ao seu médico quaisquer sintomas de depressão e/ou ideação suicida. Os pacientes com depressão devem ser acompanhados rigorosamente durante tratamento com betainterferona 1a e adequadamente tratados. Deve ser considerada a interrupção da terapia com betainterferona 1a.

Crises convulsivas

Betainterferona 1a deve ser administrado com cautela a pacientes com história clínica de convulsões ou em tratamento com antiepiléticos, especialmente se a epilepsia não está adequadamente controlada.

Doença cardíaca

Pacientes com doenças cardíacas, tais como angina, insuficiência cardíaca congestiva ou arritmias, devem ser cuidadosamente monitorados quanto ao agravamento da sua situação clínica durante o início do tratamento com betainterferona 1a. Os sintomas pseudogripais associados à terapêutica com betainterferona 1a podem constituir fatores de estresse para pacientes com alterações cardíacas.

Necrose no local da injeção

Foi relatada necrose no local da injeção em pacientes sob tratamento com betainterferona 1a. Para minimizar o risco de necrose no local da injeção, os pacientes devem ser avisados para utilizar uma técnica asséptica de injeção e alternar os locais de aplicação em cada administração.

Os procedimentos da autoadministração pelo paciente devem ser revistos periodicamente, especialmente se ocorrerem reações no local da injeção. Se o paciente apresentar no local da injeção qualquer lesão cutânea que possa estar associada a edema ou drenagem de fluido a partir do local da injeção, o paciente deve ser alertado para consultar o seu médico antes de continuar as injeções de betainterferona 1a. No caso de os pacientes apresentarem lesões múltiplas, o tratamento com betainterferona 1a deve ser interrompido até haver cicatrização. Os pacientes com lesões únicas podem continuar o tratamento, desde que a área de necrose não seja muito extensa.

Disfunção hepática

Nos ensaios clínicos com betainterferona 1a, foi comum a elevação assintomática das transaminases hepáticas (particularmente a alanina aminotransferase, ALT), desenvolvendo-se em 1-3% dos pacientes aumentos das transaminases hepáticas cinco vezes acima do limite superior normal (LSN). Na ausência de sintomas clínicos, os níveis séricos de ALT devem ser monitorados antes de se iniciar o tratamento, no decurso dos meses 1, 3 e 6, e depois, periodicamente. Deve ser considerada a redução da dose de betainterferona 1a se a ALT se elevar cinco vezes acima do LSN, procedendo-se ao re-escalonamento gradual da dose logo que os níveis das enzimas estejam normalizados. O tratamento com betainterferona 1a deve ser iniciado com cautela em pacientes com história de doença hepática significativa, evidência clínica de doença hepática ativa, abuso de álcool ou ALT sérica elevada (> 2,5 vezes LSN). O tratamento com betainterferona 1a deve ser suspenso se ocorrer icterícia ou outros sintomas clínicos de distúrbios hepáticos.

A betainterferona 1a, como outras betainterferonas, apresenta potencial para induzir lesão hepática grave, incluindo insuficiência hepática aguda. Desconhece-se o mecanismo da rara disfunção hepática sintomática. Não foram identificados quaisquer fatores de risco específicos.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática antes de se iniciar o tratamento, no decurso dos meses 1, 3 e 6, e depois, periodicamente.

Alterações laboratoriais

Alterações dos valores laboratoriais podem estar associadas com a utilização de interferonas. Portanto, além dos testes laboratoriais normalmente requeridos para o monitoramento de pacientes com esclerose múltipla, recomenda-se monitoração das enzimas hepáticas, contagem leucocitária total e diferencial e

contagem plaquetária a intervalos regulares (1, 3 e 6 meses) após o início do tratamento com betainterferona 1a e, posteriormente, de forma periódica, na ausência de sintomas clínicos.

Distúrbios da tireoide

Os pacientes em tratamento com betainterferona 1a podem ocasionalmente desenvolver ou agravar distúrbios da tireoide. Recomenda-se a realização de testes de função tiroideana na linha de base e, caso estejam fora dos limites normais, a cada 6 – 12 meses após o início do tratamento. Se os testes estiverem normais na linha de base, não são necessários testes de rotina, mas estes devem ser efetuados caso surjam indícios clínicos de distúrbio da função tiroideana.

Insuficiência renal ou hepática grave e mielossupressão grave

Deve-se ter cautela e manter uma rigorosa vigilância quando se administra betainterferona 1a em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática graves e em pacientes com mielossupressão grave.

Anticorpos neutralizantes

Podem-se desenvolver anticorpos séricos neutralizantes contra a betainterferona 1a. A taxa exata de incidência de anticorpos é ainda incerta. Os dados clínicos sugerem que, após 24 a 48 meses de tratamento com betainterferona 1a 22 mcg, aproximadamente 24% dos pacientes desenvolvem anticorpos séricos persistentes à betainterferona 1a. A presença de anticorpos mostrou atenuar a resposta farmacodinâmica à betainterferona 1a (beta-2 microglobulina e neopterinina). Embora o significado clínico da indução de anticorpos não tenha sido ainda totalmente elucidado, o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes está associado com redução da eficácia nas variáveis clínicas e de RMN (ressonância magnética nuclear). Se um paciente responde de modo insatisfatório ao tratamento com betainterferona 1a e apresenta anticorpos neutralizantes, o médico deverá reavaliar a relação risco/benefício para decidir quanto à continuação do tratamento com betainterferona 1a.

Outras formas de esclerose múltipla

O uso de vários testes para detectar anticorpos séricos e as diferentes definições da positividade destes limitam a capacidade de comparação da antigenicidade de produtos diferentes. Os dados disponíveis relativos à eficácia e segurança são escassos em pacientes com esclerose múltipla tratados em regime não ambulatorial.

Excipientes

Álcool benzílico

Este medicamento contém álcool benzílico, que pode ser tóxico, principalmente para recém-nascidos e crianças de até 3 anos.

Bio-Manguinhos Betainterferona 1a contém álcool benzílico. O álcool benzílico pode causar reações alérgicas. Monitorar os pacientes menores de 3 anos de idade para sintomas respiratórios. O álcool benzílico pode causar reações alérgicas. Alertar pacientes grávidas ou amamentando sobre o risco potencial do álcool benzílico, que pode acumular-se ao longo do tempo e causar acidose metabólica. Utilizar com precaução em pacientes com insuficiência hepática ou renal devido ao risco potencial de acúmulo de álcool benzílico com o tempo, podendo levar a acidose metabólica.

Uso pediátrico

Betainterferona 1a não deve ser utilizado em crianças com menos de 12 anos de idade portadoras de esclerose múltipla.

Gravidez e lactação

Gravidez

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

Uma grande quantidade de dados (mais de 1.000 resultados de gravidez) provenientes de registros de gravidez e de experiência pós-comercialização não indicam nenhum efeito adverso na gravidez ou nos recém-nascidos após exposição à betainterferona antes da concepção e/ou durante a gravidez. Um registro prospectivo europeu na gravidez com betainterferona encerrou 948 desfechos conhecidos de gravidez com 573 exposições durante o primeiro trimestre, e dados limitados no segundo e terceiro trimestres. A taxa geral relatada de malformações congênitas em nascidos vivos e de abortos espontâneos foi compatível com as taxas observadas na população geral e em pacientes com esclerose múltipla que não receberam nenhum tratamento.

Em um estudo retrospectivo baseado em registros, foram analisados dados provenientes de 3.054 resultados de gravidez em mulheres com esclerose múltipla. Não foram encontradas evidências de um risco aumentado de resultados adversos graves sobre a gravidez, incluindo abortos espontâneos e anomalias congênitas graves após exposição à betainterferona antes e/ou durante a gestação, em comparação com mulheres com esclerose múltipla que não foram expostas a qualquer fármaco modificador da doença dentro do estudo. Além disso, verificou-se que a exposição à betainterferona não afeta o peso médio ao nascimento e o risco de parto prematuro.

Uma revisão abrangente da literatura sobre dados publicados suporta os resultados dos dois estudos. A betainterferona pode ser utilizada durante a gravidez, se clinicamente necessário.

Lactação

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período de lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Os dados da literatura são limitados sobre a transferência de betainterferona 1a para o leite materno. Contudo, estes sugerem que os níveis desta molécula se encontram baixos no leite humano. Não foram relatados efeitos nocivos em lactentes de mulheres tratadas com betainterferona 1a.

O benefício e o risco potencial da amamentação devem ser considerados juntamente com a necessidade médica da mãe para o tratamento com betainterferona 1a.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas

Efeitos adversos menos frequentemente relatados, relacionados com o sistema nervoso central e associados com o uso de betainterferonas, podem influenciar a capacidade do paciente em dirigir ou utilizar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram efetuados estudos de interações medicamentosas com betainterferona 1a em seres humanos. Tem sido relatado que as interferonas podem reduzir em seres humanos e animais a atividade das enzimas dependentes do citocromo P450. É necessário cautela ao se administrar betainterferona 1a em combinação com medicamentos que têm índice terapêutico estreito e que sejam em grande parte dependente do

sistema hepático citocromo P450 de depuração, por exemplo, antiepiléticos e algumas classes de antidepressivos.

A interação da betainterferona 1a com corticosteroides ou hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) não foi estudada sistematicamente. Estudos clínicos indicam que pacientes com esclerose múltipla podem receber betainterferona 1a e corticosteroides ou ACTH durante os surtos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (de 2°C a 8°C). Não congelar. Manter nesta embalagem até o final do uso. Manter na embalagem original para proteger da luz.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Bio-Manguinhos Betainterferona 1a é apresentado na forma de solução límpida a opalescente, em seringa preenchida com agulha fixa. Cada seringa contém 0,5 mL de solução injetável pronta para uso para administração única. Não utilizar o medicamento caso detecte qualquer sinal visível de alteração, como se a solução não estiver límpida e/ou contenha partículas.

A seringa preenchida é de uso único e não deve ser reutilizada. Após a injeção, descarte a seringa utilizada em local apropriado.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico experiente no tratamento de esclerose múltipla.

Bio-Manguinhos Betainterferona 1a encontra-se disponível em duas dosagens: 22 mcg e 44 mcg.

Esclerose múltipla recidivante-remitente (uso adulto e pediátrico acima de 12 anos).

A posologia recomendada de Bio-Manguinhos Betainterferona 1a é de 44 mcg, três vezes por semana, por injeção subcutânea. Nos pacientes que não podem tolerar a dose mais elevada, recomenda-se a administração de Bio-Manguinhos Betainterferona 1a 22 mcg, três vezes por semana, por injeção subcutânea, de acordo com o critério médico.

Quando se inicia o tratamento com Bio-Manguinhos Betainterferona 1a, a dose deve ser escalonada gradualmente a fim de permitir o desenvolvimento de taquifilaxia, reduzindo assim as reações adversas. Recomenda-se a administração de 8,8 mcg (0,1 mL da seringa de 44 mcg ou 0,2 mL da seringa de 22 mcg) administrados por injeção subcutânea três vezes por semana durante as duas primeiras semanas de tratamento; 22 mcg (0,25 mL da seringa de 44 mcg ou a seringa de 22 mcg na sua totalidade) administrados por injeção subcutânea três vezes por semana nas semanas 3 e 4, e o conteúdo total da

seringa de 44 mcg três vezes por semana a partir da quinta semana, conforme demonstrado na tabela abaixo:

Titulação utilizando a seringa preenchida de Betainterferona 1a	1ª e 2ª semana de tratamento	3ª e 4ª semana de tratamento	5ª semana em diante
	Dose administrada de Betainterferona 1a em mcg e mL três vezes por semana	Dose administrada de Betainterferona 1a em mcg e mL três vezes por semana	Dose administrada de Betainterferona 1a em mcg e mL três vezes por semana
Betainterferona 1a 22 mcg	8,8 mcg (0,2 mL)	22 mcg (0,5 mL)	-----
Betainterferona 1a 44 mcg	8,8 mcg (0,1 mL)	22 mcg (0,25mL)	44 mcg (0,5 ml)

Uso pediátrico

Não foram efetuados estudos farmacocinéticos ou estudos clínicos formais em crianças ou adolescentes. No entanto, os dados publicados, embora limitados, sugerem que o perfil de segurança em adolescentes de 12 a 16 anos de idade, que receberam betainterferona 1a por via subcutânea três vezes por semana, é semelhante ao observado em adultos. Como são limitadas as informações sobre a utilização de betainterferona 1a em crianças com menos de 12 anos de idade, o produto não deve ser utilizado nessa população.

Evento clínico único sugestivo de esclerose múltipla (uso adulto)

Primeiro evento desmielinizante: A posologia para pacientes que tiveram o seu primeiro evento desmielinizante é de 44 microgramas de Betainterferona 1a, administrados três vezes por semana por injeção subcutânea.

Uma fase de titulação da dose também pode ser utilizada para evento clínico único sugestivo de esclerose múltipla: 8,8 mcg (0,1 mL da seringa de 44 mcg ou 0,2 mL da seringa de 22 mcg) administrados por injeção subcutânea três vezes por semana durante as duas primeiras semanas de tratamento; 22 mcg (0,25 mL da seringa de 44 mcg ou a seringa de 22 mcg na sua totalidade) administrados por injeção subcutânea três vezes por semana nas semanas 3 e 4, e o conteúdo total da seringa de 44 mcg três vezes por semana a partir da quinta semana, conforme demonstrado na tabela abaixo:

Titulação utilizando a seringa preenchida de Betainterferona 1a	1ª e 2ª semana de tratamento	3ª e 4ª semana de tratamento	5ª semana em diante
	Dose administrada de Betainterferona 1a em mcg e mL três vezes por semana	Dose administrada de Betainterferona 1a em mcg e mL três vezes por semana	Dose administrada de Betainterferona 1a em mcg e mL três vezes por semana
Betainterferona 1a 22 mcg	8,8 mcg (0,2 mL)	22 mcg (0,5 mL)	-----
Betainterferona 1a 44 mcg	8,8 mcg (0,1 mL)	22 mcg (0,25mL)	44 mcg (0,5 ml)

Modo de usar

Antes da injeção e nas 24 horas seguintes, a cada injeção é recomendado o uso de um analgésico/antipirético para diminuir os sintomas pseudogripais associados à administração da Betainterferona 1a.

Atualmente, ainda não se sabe qual deve ser a duração do tratamento. A segurança e a eficácia de betainterferona 1a não foram demonstradas além de quatro anos de tratamento. Recomenda-se a avaliação dos pacientes pelo menos de dois em dois anos após o período de quatro anos de tratamento com betainterferona 1a, devendo a decisão de prolongar o tratamento ser tomada pelo médico para cada paciente, individualmente.

A seringa preenchida é de uso único e não deve ser reutilizada. Após a injeção, descarte a seringa utilizada em local apropriado.

Se parar de utilizar Bio-Manguinhos Betainterferona 1a

Os efeitos de Bio-Manguinhos Betainterferona 1a podem não ser notados imediatamente. Portanto, oriente o paciente a não deixar de utilizar Bio-Manguinhos Betainterferona 1a, e sim continuar a usá-lo regularmente para obter o resultado desejado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Informações gerais

A incidência mais elevada de reações adversas associadas à terapêutica com betainterferona 1a está relacionada aos sintomas pseudogripais. Os sintomas tendem a ser mais significativos no início do tratamento e diminuem com o passar do tempo. Dependendo da formulação, aproximadamente 70% dos pacientes tratados com betainterferona 1a podem apresentar sintomas típicos da gripe nos primeiros seis meses de tratamento. De forma similar, aproximadamente 30% dos pacientes ou mais, dependendo da formulação, podem também apresentar reações no local da injeção, predominantemente inflamação leve ou eritema. Elevações assintomáticas nos parâmetros laboratoriais da função hepática e diminuição na contagem leucocitária também são frequentes.

Reações adversas por frequência

As reações adversas apresentadas a seguir foram identificadas em estudos clínicos, assim como a partir de relatos pós-comercialização (um asterisco [*] indica as reações adversas identificadas durante a vigilância pós-comercialização). As definições que se seguem aplicam-se à terminologia de frequência utilizada doravante.

Reação muito comum ($> 1/10$)

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$)

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$)

Reação rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$)

Reação muito rara ($< 1/10.000$)

Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Distúrbios do sangue e do sistema linfático

Muito comuns: neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia.

Raros: microangiopatia trombótica, incluindo púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome hemolítico-urêmica*, pancitopenia*.

Distúrbios endócrinos

Incomuns: disfunção da tireoide, geralmente se apresentando como hipo ou hipertireoidismo.

Distúrbios do sistema imunológico

Raros: reações anafiláticas*.

Distúrbios hepatobiliares

Muito comuns: elevação assintomática das transaminases.

Comuns: elevação grave das transaminases.

Incomuns: hepatite com ou sem icterícia*.

Raros: Insuficiência hepática*, hepatite autoimune*.

Distúrbios psiquiátricos

Comuns: depressão, insônia.

Raros: tentativa de suicídio*.

Distúrbios do sistema nervoso

Muito comuns: cefaleia.

Incomuns: convulsões*.

Frequência desconhecida: sintomas neurológicos transitórios (como hipoestesia, espasmos musculares, paraestesia, dificuldade para caminhar, rigidez músculo-esquelética), que podem parecer exacerbações da esclerose múltipla*.

Distúrbios oculares

Incomuns: distúrbios da vascularização retiniana (como retinopatia, exsudato algodonoide, obstrução da artéria ou veia retiniana*).

Distúrbios vasculares

Incomuns: distúrbios tromboembólicos*.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Incomuns: dispneia*.

Distúrbios gastrintestinais

Comuns: diarreia, vômitos, náuseas*.

Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo

Comuns: prurido, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção máculo-papulosa, alopecia*.

Incomuns: urticária*.

Raros: edema de Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reações cutâneas do tipo eritema multiforme*, Síndrome de Stevens-Johnson*.

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo

Comuns: mialgias, artralgias.

Raros: Lúpus eritematoso induzido por medicamentos*.

Distúrbios gerais e alterações no local de administração

Muito comuns: inflamação no local da injeção, reações no local da injeção (como inchaço, hematomas, vermelhidão), sintomas do tipo gripal.

Comuns: dor no local da injeção, fadiga, calafrios, febre.

Incomuns: necrose no local da injeção, massa no local da injeção, abscesso no local da injeção, infecção no local da injeção (que pode ser grave)*, aumento da sudorese*.

Raros: celulite no local da injeção, que pode ser grave*.

A maioria das reações adversas observadas com a betainterferona 1a são habitualmente leves e reversíveis, regredindo com a redução da dose. No caso de efeitos indesejáveis graves ou persistentes, a dose de betainterferona 1a pode ser temporariamente reduzida ou interrompida, segundo critério médico.

A betainterferona 1a, como qualquer outra betainterferona, apresenta potencial para induzir lesão hepática grave. O mecanismo da rara disfunção hepática sintomática é desconhecido. A maioria dos casos de lesão hepática grave ocorre durante os primeiros seis meses de tratamento. Não foram identificados fatores de risco específicos. O tratamento com betainterferona 1a deve ser suspenso caso ocorra icterícia ou outros sintomas clínicos de disfunção hepática.

A administração de interferonas tem sido associada à anorexia, tonturas, ansiedade, arritmias, vasodilatação e palpitações, menorragia e metrorragia. Durante o tratamento com betainterferona, pode ocorrer um aumento da formação de autoanticorpos.

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

10. SUPERDOSE

Em caso de superdose, os pacientes devem ser hospitalizados para observação e tratamento de suporte apropriado.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1063.0145

Responsável Técnico: Maria da Luz F. Leal - CRF-RJ nº 3726

Registrado por:

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - BIO-MANGUINHOS | Fundação Oswaldo Cruz

Av. Brasil, 4365 - Manguinhos - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.781.055/0001-35

SAC.: 0800 021 0310

Produzido por:

Merck Serono S.p.A. - Bari - Itália

ou

Bionovis S. A. – Companhia Brasileira de Biotecnologia Farmacêutica

Valinhos - São Paulo

Embalado por:

Bionovis S. A. – Companhia Brasileira de Biotecnologia Farmacêutica

Valinhos - São Paulo

ou

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - BIO-MANGUINHOS | Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro – RJ

USO SOB PRESCRIÇÃO

PROIBIDA A VENDA



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 30/09/2025.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da Notificação/petição que altera a bula				Dados das alterações de Bula		
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
04/01/2017	0016261172	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12.	NA	1150394/16-7	PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO (Parceria de Desenvolvimento Produtivo).	NA	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	- 22 MCG / ML SOL INJ CT 3 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML - 22 MCG / ML SOL INJ CT 12 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML - 44 MCG / ML SOL INJ CT 3 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML - 44 MCG / ML SOL INJ CT 12 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
05/01/2017	0022543176	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/09/2016	2261849/16-0	1922 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE NOVA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA	12/12/2016	VP: Para que este medicamento é indicado? Como devo usar este medicamento? VPS: Indicações/Resultados de eficácia/Cuidados de armazenamento do medicamento/Posologia e modo de usar.	VP/VPS	- 44 MCG / ML SOL INJ CT 3 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML - 44 MCG / ML SOL INJ CT 12 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML

16/10/2017	2119735171	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	- 22 MCG / ML SOL INJ CT 3 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML - 22 MCG / ML SOL INJ CT 12 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML - 44 MCG / ML SOL INJ CT 3 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML - 44 MCG / ML SOL INJ CT 12 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
03/10/2018	0959565181	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/08/2018 e 24/08/2018	0817665/18-5 e 0836383/18-8	1509 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração do local de fabricação em sua embalagem secundária e 1688 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão do local de fabricação em sua embalagem secundária	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- 22 MCG / ML SOL INJ CT 3 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML - 22 MCG / ML SOL INJ CT 12 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML - 44 MCG / ML SOL INJ CT 3 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML - 44 MCG / ML SOL INJ CT 12 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML

27/02/2020	0594687205	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/11/2019	3039336/19-1	1692- PRODUTO BIOLOGICO – Ampliação de Uso	26/02/2020	ITEM 3 CARACTERÍSTI CAS FARMACOLÓGIC AS Item 4 CONTRAINDICA ÇÕES: ITEM 5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ITEM 8 POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	- 22 MCG / ML SOL INJ CT 3 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML - 22 MCG / ML SOL INJ CT 12 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML - 44 MCG / ML SOL INJ CT 3 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML - 44 MCG / ML SOL INJ CT 12 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
27/11/2020	4194320201	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP/VPS: COMPOSIÇÃO (DCB EXCIPIENTE) VPS: REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	- 22 MCG / ML SOL INJ CT 3 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML - 22 MCG / ML SOL INJ CT 12 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML - 44 MCG / ML SOL INJ CT 3 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML - 44 MCG / ML SOL INJ CT 12 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML

18/12/2020	4478285203	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/12/2020	4321609/20-9	11343 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula relacionada a dados clínicos.	17/12/2020	VP: 3. Quando não devo usar esse medicamento VPS: 4. contraindicações	VP/VPS	- 22 MCG / ML SOL INJ CT 3 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML - 22 MCG / ML SOL INJ CT 12 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML - 44 MCG / ML SOL INJ CT 3 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML - 44 MCG / ML SOL INJ CT 12 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
28/10/2021	4274057216	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP: O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: Resultados de eficácia / Advertências e precauções	VP/VPS	- 22 MCG / ML SOL INJ CT 3 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML - 22 MCG / ML SOL INJ CT 12 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML - 44 MCG / ML SOL INJ CT 3 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML - 44 MCG / ML SOL INJ CT 12 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML

30/09/2025		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/07/2025 22/08/2025	0906745251 1134239251	11979 - PRODUTOS BIOLÓGICO S - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Menor (*) 11930 - PRODUTOS BIOLÓGICO S - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Maior	NA 08/09/2025	VP: 4. O que devo saber antes de usar esse medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Dizeres Legais VPS: 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento Dizeres Legais	VP/VPS	- 22 MCG / ML SOL INJ CT 3 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML - 22 MCG / ML SOL INJ CT 12 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML - 44 MCG / ML SOL INJ CT 3 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML - 44 MCG / ML SOL INJ CT 12 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
------------	--	---	--------------------------	--------------------------	---	------------------	---	--------	---