Biosintética
uma empresa **achê**

alfainterferona 2b recombinante

Pó liófilo injetável

USO SUBCUTÂNEO
USO ADULTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES
Pó liófilo injetável com 3 milhões UI. Embalagem contendo 5 frascos-ampola com pó liófilo injetável e 5 ampolas com 1 ml de diluente.
Pó liófilo injetável com 5 milhões UI. Embalagem contendo 5 frascos-ampola com pó liófilo injetável e 5 ampolas com 1 ml de diluente.
Pó liófilo injetável com 10 milhões UI. Embalagem contendo 5 frascos-ampola com pó liófilo injetável e 5 ampolas com 1 ml de diluente.

COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola de pó liófilo 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 injeção.
Cada frasco-ampola de pó liófilo injetável com 5milhões 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 injeção.
Cada frasco-ampola de pó liófilo 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 injeção.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE
Ação do medicamento
A alfainterferona 2b possui ação terapêutica antiviral, antiproliferativa e imunomoduladora. A alfainterferona 2b modifica a resposta do sistema imunológico, contribuindo para combater as infecções causadas por vírus e as doenças graves.
Indicação do medicamento
A alfainterferona 2b recombinante é indicada para o tratamento de hepatite C crônica.
Riscos do medicamento
Contra-indicações
Não utilize a alfainterferona 2b se:
- **tem alergia (hipersensibilidade) ao princípio ativo ou a qualquer outro componente da formulação.**
- **tem doença cardíaca grave.**
- **tem insuficiência renal ou hepática.**
- **tem doença hepática avançada, descompensada (não controlada).**
- **tem hepatite crônica e se estiver submetido, recentemente ou atualmente com medicamentos imunossupressores (excluindo casos de tratamentos de curta duração com corticóides).**
- **tem histórico de ataques epilépticos (convulsões) ou alteração da função do sistema nervoso central.**
- **tem histórico de doença auto-imune, ou se receber transplante de órgãos e se estiver tomando medicamentos que interferem no sistema imunológico (o seu sistema imunológico o protege contra as infecções).**
- **se tem doença da tiróide não controlada.**
- **se tem ou teve antecedente de doença psiquiátrica grave, particularmente depressão grave, ideação ou tentativa de suicídio.**

Advertências e Precauções
Tenha especial cuidado com a alfainterferona 2b:
- **se você estiver grávida ou planejar ficar grávida.**
- **se você teve alguma perturbação nervosa ou mental grave.**
- **se você alguma vez teve depressão ou desenvolveu sintomas associados a depressão (por exemplo: sentimentos de tristeza, desânimo, etc.) durante o tratamento com a alfainterferona 2b.**
- **se você tem psoríase, esta pode piorar durante o tratamento com a alfainterferona 2b.**
- **você pode ter temporariamente um maior risco de contrair uma infecção quando utilizar a alfainterferona 2b. Informe seu médico se você achar que contraiu uma infecção.**
- **informe seu médico se você desenvolver sintomas associados à gripe ou a outro tipo de infecção respiratória, tais como febre, tosse ou dificuldade para respirar.**
- **informe imediatamente seu médico se você notar hemorragias ou sangramentos mais pequenos habituais.**
- **se você desenvolver sintomas de uma reação alérgica grave (tais como, dificuldade para respirar, chiados respiratórios ou urticária) durante este tratamento, procure imediatamente ajuda médica.**
- **se você também está sendo tratado para o HIV, consulte o item Interações medicamentosas.**
- **se você recebeu um transplante de órgão, tanto de rim quanto de fígado, o tratamento com a alfainterferona pode aumentar o risco de rejeição. Discuta esse fato com seu médico.**

Foram notificadas alterações nos dentes e gengivas, que podem provocar a perda de dentes, em pacientes que receberam a combinação de alfainterferona 2b e ribavirina. Adicionalmente, a boca seca pode danificar os dentes e as membranas mucosas da boca durante o tratamento prolongado com a associação de alfainterferona 2b e ribavirina. Você deve escovar cuidadosamente os dentes e ser submetido a exames odontológicos regulares. Adicionalmente, algumas pacientes sofrem de náuseas e vômitos. Se você tiver esta reação, deve lavar a boca cuidadosamente após o vômito.
Informe seu médico se você alguma vez teve um ataque cardíaco ou problema cardíaco; se você tem histórico de dificuldades respiratórias ou pneumonia, problemas de coagulação sanguínea, histórico de fígado, problemas na tireóide, diabetes ou pressão arterial alta ou baixa.
Informe seu médico se já recebeu tratamento para depressão ou qualquer outro transtorno psiquiátrico; confusão; perda de consciência; idéias suicidas ou tentativa de suicídio.
Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Condução de veículos e operação de máquinas
Você não deve dirigir veículos nem operar máquinas se sentir sonolência, cansaço ou confusão com este medicamento.
Gravidez e lactação
Em estudos realizados em animais prenhas foi comprovado que as alfainterferonas provocaram, algumas vezes, a ocorrência de abortos. Não se sabe qual é o efeito em humanos.
Se lhe foi recebido alfainterferona 2b em associação com ribavirina, a ribavirina pode prejudicar gravemente o feto antes do nascimento, portanto tanto os pacientes do sexo feminino quanto os do sexo masculino devem tomar precauções especiais durante a relação sexual caso exista qualquer possibilidade de ocorrer uma gravidez. Não se sabe se este produto está presente no leite materno. Assim, você não deve amamentar uma criança se está utilizando a alfainterferona 2b.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Interações medicamentosas
A alfainterferona 2b pode aumentar os efeitos de substâncias que deprimem o seu sistema nervoso, causando, possivelmente, sonolência. Assim, informe-se com seu médico sobre a possibilidade de ingerir bebidas alcoólicas, tomar medicamentos para dormir, sedativos ou medicamentos para dores intensas.
Informe seu médico se está tomando teofilina ou aminofilina para asma ou sobre todos os outros medicamentos que está tomando ou que tenha tomado recentemente, mesmo sem receita médica, visto que a dose de alguns medicamentos deve ser ajustada enquanto está utilizando a alfainterferona 2b.
Pacientes que também têm infecção por HIV: a acidose láctica e a deterioração da função do fígado são eventos adversos relacionados com a terapia anti-retroviral de alta atividade (HAART), um tratamento para o HIV. Se você está recebendo HAART, a adição da alfainterferona 2b e ribavirina pode aumentar o risco de ser acometido lática ou falência do fígado. Seu médico vigiará os sinais e sintomas destas situações.
Adicionalmente, os pacientes tratados com a terapia combinada de alfainterferona 2b e ribavirina e zidovudina poderão ter maior risco de desenvolver anemia (número reduzido de glóbulos vermelhos).
Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Interações com alimentos
Durante o tratamento com a alfainterferona 2b, seu médico poderá solicitar que você ingira uma quantidade de líquidos maior do a habitual para prevenir a redução da pressão arterial.

Alterações nos testes laboratoriais
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.
Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.
Modo de uso
Seu médico receitou a alfainterferona 2b somente para você e para a sua situação atual; não compartilhe este medicamento com ninguém.
Seu médico indicou a dose correta para você tomar a alfainterferona 2b, de acordo com as suas necessidades individuais. A dose poderá variar de acordo com a doença a ser tratada.
Nos casos em que o tratamento deve ser administrado 3 vezes por semana, as doses devem ser administradas, de preferência, em dias alternados.
Siga abaixo a dose inicial que é normalmente utilizada em cada situação; as doses individuais podem, no entanto, variar de acordo com as suas necessidades específicas:
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.
Seu médico poderá prescrever uma dose diferente de alfainterferona 2b administrada isoladamente ou em associação com outros medicamentos (por exemplo citarabina ou ribavirina).
Instruções de uso:
Deve-se reconstituir o medicamento, antes do uso, misturando-se o pó liófilo do frasco-ampola com a água para injeção, 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.
Administração pela via subcutânea:
Introduzir 1 ml de água para injeção 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 repetí-lo mais de uma vez a cada mês e meio.
Esquecimento da dose:
Caso você tenha esquecido de tomar alfainterferona 2b, tome a dose que esqueceu assim que lembrar e prossiga o tratamento de acordo com as instruções. Não dobre a dose para compensar a dose que esqueceu. Se você toma este produto diariamente e esqueceu, acidentalmente, de tomar a dose diária completa, prossiga o tratamento na dose seguinte utilizando a dose habitual. Se necessário, consulte seu médico.
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.
Reações adversas
Como os demais medicamentos, a alfainterferona 2b pode causar eventos adversos. No entanto, estes eventos não se manifestam em todas as pessoas. Embora seja possível que nem todos estes eventos adversos ocorram, alguns destes eventos podem requerer cuidados médicos.
Algumas pessoas ficam deprimidas quando recebem um tratamento com alfainterferona 2b sozinha ou associada a ribavirina e em algum casos pessoas tiveram idéias suicidas ou comportamento agressivo. Alguns pacientes cometeram suicídio. Assegure-se que você irá procurar atendimento médico se notar que está deprimido ou que tem idéias suicidas ou alterações no comportamento.
Se ocorrer algum dos seguintes eventos adversos, pare de utilizar a alfainterferona 2b e informe seu médico imediatamente ou dirija-se ao hospital mais próximo:
inchaço das mãos, pés, tornozelos, face, lábios, boca ou garganta que podem causar dificuldade para engolir ou respirar; rash; sensação de desmaio.
Eventos adversos que podem ocorrer com a alfainterferona 2b incluem:
Eventos adversos notificados muito frequentemente (pelo menos 1 em cada 10 pacientes): **dor, inchaço e vermelhidão ou feridas no local da aplicação, perda de cabelo, tontura, alterações no apetite, dores no estômago ou dores abdominais, diarréia, náuseas (enjôo), infecção causada por vírus, depressão, insônia, irritabilidade, ansiedade, dor de garganta e dor para engolir, fadiga, arrepiados/calafrios, febre, sintomas semelhantes a gripe, sensação de desconforto, dores de cabeça, perda de peso, vômito, irritabilidade, fraqueza, alterações do humor, tosse (algumas vezes intensa), dificuldade para respirar, nariz escorrendo ou entupido, erupção, dor muscular, subita e grave, dor nas articulações, dor musculoesquelética, alterações dos valores laboratoriais no exame de sangue incluindo contagem de glóbulos brancos diminuída.**
Eventos adversos notificados frequentemente (pelo menos 1 em cada 100 pacientes, mas menos de 1 em cada 10 pacientes): **sede, desidratação, pressão arterial elevada, enxaqueca, aumento de volume das glândulas, rubor, alterações no ciclo menstrual, diminuição do apetite sexual, disfunções vaginais, dor nas mamas, dor nos testículos, disfunções na tireóide, rubor (ondas), boca seca, coceira, inchaço na boca ou na língua, dor ou disfunções dentárias, infecção por herpes simples, alteração do paladar, distensão gástricas, dispepsia (azia), obstipação (prisão de ventre), aumento no volume do fígado (doenças no fígado, algumas vezes graves), fezes moles, sinusite, bronquite, dor nos olhos, problemas nos canais lacrimais, dispnéia, agitação, sonolência, sonambulismo, alterações no comportamento, nervosismo, nariz entupido ou escorrendo, espirros, respiração rápida, palidez ou vermelhidão da pele, machas negras, aumento de sensibilidade ao frio nos dedos dos pés e das mãos, problemas na pele ou nas unhas, psoríase (início ou agravamento), aumento da sudorese, aumento da necessidade de urinar, pequenos tremores, sensibilidade diminuída ao toque, artrite.**
Eventos adversos notificados raramente (pelo menos 1 em cada 10.000 pacientes, mas menos de 1 em cada 1.000 pacientes): **pneumonia**
Eventos adversos notificados muito raramente (menos de 1 em cada 10.000 pacientes): **pressão arterial baixa, face inchada, diabetes, cálibras nas pernas, dor nas costas, problemas nos rins, lesões nos nervos, hemorragia nas gengivas, anemia aplástica. Foi notificada aplasia pura de série vermelha, uma situação em que o organismo para/ou reduziu a produção de células vermelhas do sangue. Esta situação causa anemia grave, cujos sintomas podem incluir cansaço e falta de energia.**
Muito raramente, tem sido relatada sarcoidose (doença caracterizada por febre persistente, perda de peso, dor e inchaço nas articulações, lesões na pele e inchaço das glândulas). Muito raramente ocorreu perda de consciência, principalmente em pacientes idosos tratados com doses elevadas. Foram relatados casos de AVC (acidente vascular cerebral). Informe imediatamente seu médico se tiver algum destes sintomas. Foram relatadas afecções periodontárias (afetando as gengivas) e dentárias, alteração do estado mental, perda de consciência, reações de hipersensibilidade aguda incluindo urticária, angioedema (inchaço das mãos, pés, tornozelos, face, lábios, boca ou garganta que podem causar dificuldade para engolir ou respirar), bronconocstrição e anafilaxia (uma reação alérgica grave em todo o corpo), mas a sua frequência é desconhecida.
Adicionalmente, foi relatada síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (uma doença inflamatória auto-imune que afeta olhos, pele e membranas dos ouvidos, cérebro e medula espinhal) com o uso de alfainterferona 2b.
Em alguns pacientes também podem ocorrer outros eventos adversos não descritos acima. Se algum dos eventos adversos se agravar ou se detectar qualquer eventos adversos não mencionados nesta bula, informe seu médico.
Conduta em caso de superdose
Informe seu médico imediatamente.
Cuidados de conservação
Conservar sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C). Não congelar o medicamento, já que a ampola de água para injeção 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. Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
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, polímeros, 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 o gene de alfainterferona 2b de leucócitos humanos. Produziu-se um salto quantitativo se 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 comportar 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 protetolítica 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.

RESULTADOS DE EFICÁCIA
Hepatite C crônica:
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.

INDICAÇÕES
Hepatite C crônica: 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 método para utilizar a alfainterferona 2b nesta indicação é associada à ribavirina.

CONTRA-INDICAÇÕES
- **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 imunossupressores, 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 do suicídio.**

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO
Instruções de uso:
Deve-se reconstituir o medicamento, antes do uso, misturando-se o pó liófilo do frasco-ampola com a água para injeção. 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.
Administração pela via subcutânea:
Introduzir 1 ml de água para injeção 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 repetí-lo mais de uma vez a cada mês e meio.

POSOLOGIA
O tratamento deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento da doença.
Nem todas as apresentações e dosagens são adequadas para todas as indicações. Por favor, 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, em caso de progressão da doença. É dever do médico decidir se o paciente pode se auto-administrar 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.

ADVERTÊNCIAS
Para todos os pacientes:
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 quando da tratamento, 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, bronconcostrição, 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 a 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 *diabetis mellitus* com tendência para cetoacidose. Deve-se também ter precaução em pacientes com transtornos da coagulação (por exemplo, tromboflebite, embolia pulmonar) ou enfermidades graves.
Foram observados raros casos de infiltrados pulmonares, pneumonite e pneumonia em pacientes tratados com a alfainterferona 2b, que ocasionaram, 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 sibaskirin, 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 medicados 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 e medicamentos), incluindo hemorragias da retina, manchas algodonosas e obstrução das artérias ou das veias da retina, foram raramente relatados após o tratamento com a alfainterferona 2b. Todos os pacientes devem se submetar 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 com retinopatia, tais como *diabetis mellitus* ou hipertensão. Deve ser ponderada a suspensão do tratamento com a alfainterferona 2b em pacientes que desenvolvam novas patologias oftalmológicas ou que manifestaram um agravamento de patologias existentes.

Pd 7186 - 6/10 - 04/4054203/09/10

630 mm

150 mm

A bula deve ter 4 dobras horizontais ao texto finalizando aproximadamente 40 mm

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 séricos.
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 auto-anticorpos e doenças autoimunes 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 auto-imunes devem ser cuidadosamente monitorados, e a relação custo-benefício do tratamento prolongado com a alfainterferona 2b deverá ser novamente avaliado (ver Reações adversas medicamentosas).
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.
Co-infecção VHC/HIV:
Os pacientes co-infectados com HIV e tratados com terapia antiretroviral de alta atividade (HAART) podem apresentar maior risco de desenvolver acidose lática. 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 apresentam que receberam 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, doxorrubicina 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, diarréia, 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 associado 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.
Exames laboratoriais:
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 o alfainterferona 2b.
Durante o tratamento das hepatites B ou 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.
Efeito sobre a fertilidade: **a alfainterferona 2b pode afetar a fertilidade (ver Gravidez e lactação).**
Efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e operar máquinas:
Deve-se advertir os pacientes que 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.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO
Categoria de risco na gravidez: C.
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.

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.

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

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS
Os eventos adversos relatados com maior frequência foram febre, fadiga, cefaléias e mialgia. A febre e a fadiga foram geralmente reversíveis após 72 horas da interrupção do tratamento.
As reações adversas listadas na Tabela 1 basearam-se na experiência em estudos clínicos e pós-comercialização. A seguinte convenção foi utilizada para classificar as frequências: muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100, <1/10); raros (≥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 frequentes:	**Faringite, infecção viral**
Frequentes:	**Bronquite, sinusite, herpes simples (resistente), rinite**
Raros:	**Pneumonia**
Afecções hematológicas e do sistema linfático	
Muito frequentes:	**Leucopenia**
Frequentes:	**Trombocitopenia, linfoadenopatia, linfopenia**
Muito raros:	**Anemia aplástica**
Desconhecido:	**Aplasia pura da série vermelha, púrpura trombocitopênica idiopática, púrpura trombocitopênica trombótica**
Afecções do sistema imunológico	
Muito raros:	**Sarcoidose, exacerbação da sarcoidose**
Desconhecido:	**Lúpus eritematoso sistêmico, vasculite, artrite reumatóide (início ou agravamento), síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, reações de hipersensibilidade aguda incluindo urticária, angioedema, bronconstricção e anafilaxia**
Afecções do sistema endócrino	
Frequentes:	**Hipotireoidismo, hipertireoidismo**
Muito raros:	**Diabetes, agravamento do diabetes**
Afecções do metabolismo e nutrição	
Muito frequentes:	**Anorexia**
Frequentes:	**Hipocalcemia, desidratação, hiperuricemia, sede**
Muito raros:	**Hiperglicemia, hipertrigliceridemia, aumento do apetite**
Afecções psiquiátricas	
Muito frequentes:	**Depressão, insônia, ansiedade, instabilidade emocional, agitação, nervosismo**
Frequentes:	**Confusão, perturbação do sono, redução da libido**
Raros:	**Idéias suicidas**
Muito raros:	**Suicídio, tentativa de suicídio, comportamento agressivo, psicose incluindo alucinações**
Desconhecido:	**Alteração do estado mental**
Afecções do sistema nervoso	
Muito frequentes:	**Tonturas, cefaléias, diminuição da capacidade de concentração, sonolência**
Frequentes:	**Tremor, parestesia, hipoestesia, enxaqueca, rubor, sonolência, perversão do paladar**
Muito raros:	**Hemorragia cerebrovascular, isquemia cerebrovascular, convulsões, alterações da consciência, encefalopatia, neuropatia, polineuropatia**
Desconhecido:	**Mononeuropatia, coma**
Afecções oculares	
Muito frequentes:	**Visão turva**
Frequentes:	**Conjuntivite, alteração da visão, afecção da glândula lacrimal, 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, manchas algodonosas**
Afecções do ouvido e do labirinto	
Frequentes:	**Vertigem, zumbido**
Muito raros:	**Perda de audição, transtornos da audição**
Cardiopatias	
Frequentes:	**Palpitações, taquicardia**
Raros:	**Cardiomiopatia**
Muito raros:	**Infarto do miocárdio, isquemia cardíaca**
Desconhecido:	**Arritmia**
Vasculopatias	
Frequentes:	**Hipertensão**
Muito raros:	**Isquemia periférica, hipotensão**
Afecções respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito frequentes:	**Dispnéia, tosse**
Frequentes:	**Epistaxe, perturbação respiratória, congestão nasal, rinorréia, tosse não produtiva**
Muito raros:	**Infiltrados pulmonares, pneumonite**
Afecções gastrintestinais	
Muito frequentes:	**Náuseas/vômitos, dor abdominal, diarréia, estomatite, dispepsia**
Frequentes:	**Estomatite ulcerativa, dor no quadrante superior direito, glossite, gengivite, obstipação, fezes moles**
Muito raros:	**Pancreatite, colite isquêmica, colite ulcerosa, gengivorragia**
Desconhecido:	**Doença peridental, afecção dentária**
Afecções hepato-biliares	
Frequentes:	**Hepatomegalia**
Muito raros:	**Hepatotoxicidade (incluindo morte)**
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes:	**Alopécia, prurido, pele seca, rash cutâneo, hipersudorese**
Frequentes:	**Psoríase (início ou agravamento), rash maculopapular, rash eritematoso, eczema, eritema, alteração cutânea**
Muito raros:	**Síndrome de Stevens Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme**
Afecções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes:	**Mialgia, artralgia, dor músculo-esquelética**
Frequentes:	**Artrite**
Muito raros:	**Rabdomiólise, miosite, câibras nas pernas, dorsalgia**
Afecções renais e urinárias	
Frequentes:	**Polaciúria**
Muito raros:	**Falência renal, insuficiência renal, síndrome nefrótica**
Afecções dos órgãos genitais e da mama	
Frequentes:	**Amenorréia, dor nas mamas, dismenorréia, menorragia, alteração no ciclo menstrual, transtomos vaginais**
Afecções gerais e no local de administração	
Muito frequentes:	**Inflamação no local da injeção, reação no local da injeção, fadiga, arrepios, febre, sintomas semelhantes à gripe, astenia, irritabilidade, dor torácica, mal-estar**
Frequentes:	**Dor no local da injeção**
Muito raros:	**Necrose no local da injeção, edema facial**
Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequentes:	**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 cardiotóxicos (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).
Foram notificadas uma grande variedade de doenças auto-imunes 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, LDH, 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 DNAp viral.

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.

ARMAZENAGEM
Conservar sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C). Não congelar o medicamento, já que a ampola de água para injeção 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.
Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS - 1.1213.0088

Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães
CRF-SP nº 12.449

Produzido por:
Bio Sidus S.A.
Av. De los Quilmes, 137 - Bernal - Província de Buenos Aires - Argentina

Importado e embalado por:
BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA.
Av. das Nações Unidas, 22.428
São Paulo - SP
CNPJ 53.162.095/0001-06
Indústria Brasileira

Diluente
Fabricador por:
Mantecorp Indústria Química e Farmacêutica Ltda.
Estrada dos Bandeirantes, 3.091
Rio de Janeiro - RJ
CNPJ 33.060.740/0001-72
Indústria Brasileira

Número de Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho.

CAC
Central de Atendimento ao Consumidor
0800 701 6900
Ligue de 2ª a 6ª feira
8:00 h às 17:00 h seg. a qui.
8:00 h às 12:00 h sex.)

PH 1766 - BU - 30 CT - SAP 4054203(D) 03/10

630 mm
150 mm