



Science for a Better Life

Betaferon®

Bayer S.A.
Pó liófilo injetável + solução diluente
8 milhões de UI/mL (250 µg/mL)



Science for a Better Life

Betaferon® betainterferona 1b

APRESENTAÇÃO:

Cartucho com 15 cartuchos, cada um contendo 1 frasco-ampola com pó liófilo injetável + 1 seringa preenchida com solução diluente + 1 adaptador com agulha + 2 envelopes com lenço.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Princípio ativo: betainterferona 1b

Excipientes: albumina humana e manitol

Diluente: solução de cloreto de sódio 0,54%

Após a reconstituição, cada mL da solução contém 0,25 mg (8 milhões de UI) de betainterferona 1b recombinante.

Cada frasco-ampola com o liofilizado é formulado de maneira a conter 0,3 mg (9,6 milhões de UI) de betainterferona 1b recombinante mais os excipientes albumina humana e manitol.

Cada seringa preenchida com diluente contém 1,2 mL de solução de cloreto de sódio 0,54% para a reconstituição de Betaferon® (betainterferona 1b).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES:

Betaferon® é indicado para:

- Pacientes com um único evento clínico sugestivo de Esclerose Múltipla (Síndrome Clinicamente Isolada) - para retardar a progressão à Esclerose Múltipla definida.
- Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente (EMRR)

Redução da frequência e gravidade das exacerbações clínicas em pacientes ambulatoriais (p. ex., pacientes que podem andar por seus próprios meios) portadores de Esclerose Múltipla por surtos de exacerbação-remissão, caracterizada pela ocorrência de, pelo menos, dois episódios de disfunção neurológica durante o período precedente de 2 anos, seguidos de recuperação completa ou incompleta.

- Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP)

Redução da frequência e gravidade de exacerbações clínicas e diminuição da progressão da doença.

Pacientes portadores da forma secundária progressiva tratados com Betaferon® apresentaram retardamento de até 12 meses na progressão da incapacidade, mesmo considerando o período para atingir estágios altamente incapacitantes, ou seja, aqueles onde o paciente depende de cadeira de rodas para qualquer locomoção. Este retardamento no avanço da incapacidade foi observado em pacientes com ou sem exacerbações e em todos os níveis de incapacidade investigados (EDSS - escala expandida do grau de incapacidade - 3 a 6,5).

Tanto os pacientes portadores de Esclerose Múltipla recorrente-remitente quanto os portadores de Esclerose Múltipla secundária progressiva que receberam Betaferon®



Science for a Better Life

apresentaram redução na frequência (30%) e na gravidade das exacerbações clínicas, bem como um prolongamento do intervalo sem surtos. O número de hospitalizações e a utilização de esteroides devido à doença foram reduzidos.

Adicionalmente, tanto na Esclerose Múltipla recorrente-remitente, quanto na forma secundária progressiva, Betaferon® demonstrou efeito benéfico significativo sobre a extensão das lesões (avaliado por Imagem por Ressonância Magnética – IRM, ponderada em T2) e novas lesões ativas tanto em pacientes que apresentam EMRR (avaliado a cada 6 semanas por IRM) quanto em pacientes que apresentam EMSP (avaliado mensalmente por IRM ponderada em T1, realçada por gadolínio, do 1º ao 6º mês e do 19º ao 24º mês de tratamento). Sabe-se que existe correlação entre o aumento da extensão das lesões avaliadas por IRM e o aumento da incapacidade avaliada pela escala expandida do grau de incapacidade (EDSS).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:

Os resultados de eficácia estão descritos no item “Características farmacológicas - Farmacodinâmica”.

➤ Dados de segurança pré-clínica:

Não foram realizados estudos de toxicidade aguda. Uma vez que roedores não reagem à betainterferona humana, a avaliação do risco foi baseada em estudos de doses repetidas realizados em macacos *Rhesus*. Foi observada hipertermia transitória, assim como elevação transitória significativa nos linfócitos e diminuição transitória significativa em plaquetas e neutrófilos segmentados. Não foram conduzidos estudos de longa duração. Os estudos reprodutivos em macacos *Rhesus* mostraram toxicidade materna e aumento na taxa de abortamento. Não ocorreu malformação nos animais sobreviventes. Não foram conduzidas investigações sobre a fertilidade. Não foi observada influência no ciclo estral em macacos. Em um único estudo de genotoxicidade (teste de Ames) não foram observados efeitos mutagênicos. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade. Em um teste de transformação celular *in vitro* não houve indicação de potencial tumorigênico.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

➤ Farmacodinâmica

As interferonas pertencem à família das citocinas (proteínas naturais) e possuem pesos moleculares em torno de 15.000 a 21.000 daltons. Os três grupos principais de interferonas foram classificados em alfa, beta e gama. Alfainterferona, betainterferona e gammainterferona apresentam atividades biológicas que se sobrepõem, apesar de serem, também, distintas. As atividades biológicas da betainterferona 1b são restritas à espécie e, portanto, as informações farmacológicas mais pertinentes baseiam-se em estudos efetuados em culturas de células humanas ou em estudos *in vivo* em seres humanos.

Foi demonstrado que a betainterferona 1b possui atividade antiviral e imunorreguladora. Os mecanismos pelos quais a betainterferona 1b exerce sua ação na Esclerose Múltipla não estão totalmente esclarecidos. Entretanto, sabe-se que as propriedades da betainterferona 1b, como modificador de resposta biológica, são mediadas pela sua interação com receptores celulares específicos encontrados na superfície de células humanas. A ligação da betainterferona 1b a estes receptores induz a expressão de certo número de produtos de genes, os quais se acredita serem os mediadores das ações biológicas da betainterferona 1b. Alguns destes produtos foram avaliados no soro e em frações celulares de sangue colhido de pacientes tratados com betainterferona 1b. A betainterferona 1b diminui a afinidade de



Science for a Better Life

ligação e aumenta a interiorização e degradação do receptor de gamainterferona. A betainterferona 1b também aumenta a atividade supressora das células mononucleares do sangue periférico.

Não foram realizadas investigações isoladas com referência à influência de Betaferon® sobre o sistema cardiovascular, respiratório e sobre a função de órgãos endócrinos.

➤ **Farmacocinética**

Os níveis séricos de Betaferon® foram avaliados em pacientes e em voluntários por meio de ensaio biológico não completamente específico. Após a administração subcutânea da dose recomendada de 0,25 mg, as concentrações séricas de Betaferon® são baixas ou não-detectáveis. Portanto, não há informações disponíveis sobre a farmacocinética de Betaferon® em pacientes que apresentam EM (Esclerose Múltipla) tratados com a dose recomendada.

Níveis séricos máximos de aproximadamente 40 UI/mL foram encontrados após 1 a 8 horas de injeção subcutânea de 0,5 mg de Betaferon® em voluntários sadios. Pelos resultados de vários ensaios efetuados com administração intravenosa de betainterferona 1b, estimou-se que a média da taxa de depuração e da meia-vida da fase de eliminação do soro seriam de, no máximo, 30 mL/min/kg e de 5 horas, respectivamente.

As injeções de Betaferon® em dias alternados não promovem aumento no nível sérico e a farmacocinética não parece ser alterada durante a terapia.

Após administração subcutânea em voluntários sadios de 0,25 mg de Betaferon®, em dias alternados, os níveis de marcadores de resposta biológica (neopterina, microglobulina beta-2 e a citocina imunossupressora IL-10) aumentaram significativamente acima dos níveis da linha de base dentro de 6 a 12 horas após a primeira dose de Betaferon®. Os níveis de marcadores de resposta biológica alcançaram pico entre 40 e 124 horas e permaneceram elevados acima da linha de base durante os 7 dias (168 horas) do período de estudo. A relação entre os níveis séricos de betainterferona 1b ou os níveis de marcadores de resposta biológica induzida e o mecanismo pelo qual o Betaferon® exerce seus efeitos na Esclerose Múltipla é desconhecido.

4. CONTRAINDICAÇÕES:

Betaferon® é contraindicado em pacientes com história de hipersensibilidade à betainterferona natural ou recombinante ou a qualquer excipiente do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

➤ **Distúrbios no sistema nervoso**

Pacientes que venham a ser tratados com Betaferon® devem ser informados que podem ocorrer distúrbios depressivos e ideias suicidas como efeitos secundários do tratamento, devendo comunicar imediatamente ao médico a ocorrência destes sintomas. Em casos raros, estes sintomas podem resultar em tentativa de suicídio. Pacientes que apresentam depressão e ideias suicidas devem ser monitorados cuidadosamente e, nesses casos, deve-se considerar a interrupção do tratamento.



Science for a Better Life

Em dois estudos clínicos controlados envolvendo 1657 pacientes com Esclerose Múltipla secundária progressiva, não houve quaisquer diferenças significativas entre pacientes tratados com Betaferon® e aqueles tratados com placebo, com relação à depressão e ideias suicidas. Entretanto, como não se pode excluir que o tratamento com Betaferon® possa estar associado com a ocorrência de depressão e ideias suicidas em determinados pacientes, o medicamento deve ser administrado com cuidado aos pacientes com história ou diagnóstico de distúrbios depressivos ou com ideias suicidas. Deve-se considerar a interrupção do tratamento com Betaferon® se esses eventos se desenvolverem durante a terapia.

Este produto contém albumina humana, um derivado de sangue humano. Baseado em um mapeamento efetivo do doador e processos de fabricação do produto, existe um risco extremamente remoto para a transmissão de doenças virais. O risco teórico para a transmissão da doença de Creutzfeld-Jacob também é considerado extremamente remoto. Nenhum caso de transmissão de doença viral ou doença de Creutzfeld-Jacob foi identificado para a albumina.

Betaferon® deve ser administrado com cautela à pacientes com histórico de convulsões.

➤ **Testes laboratoriais**

Além dos testes de laboratório requeridos normalmente para o monitoramento de pacientes com Esclerose Múltipla, é recomendada a realização dos seguintes testes, antes do início e no período após a introdução do tratamento em intervalos regulares, e depois periodicamente na ausência de sintomas clínicos (ver “Reações Adversas”): hemograma completo e leucograma diferencial, contagem de plaquetas e bioquímica do sangue incluindo testes de função hepática (p. ex., ASAT (TGO), ALAT (TGP) e γ GT).

São recomendados testes periódicos da função tireoidiana nos pacientes com histórico de disfunção da tireoide ou com indicação clínica.

Pacientes com anemia, trombocitopenia, leucopenia (isolada ou em conjunto com outras alterações) podem requerer monitoramento mais intenso da contagem diferencial de células sanguíneas (completo) e contagem de plaquetas.

➤ **Distúrbios hepatobiliares**

Durante os ensaios clínicos, ocorreram casos muito frequentes de elevações assintomáticas de transaminases séricas, na maior parte das vezes leve e transitória, em pacientes tratados com Betaferon® (ver “Reações Adversas”).

Assim como para outras betainterferonas, foram relatados casos de lesão hepática grave, incluindo falência hepática. Os eventos mais graves frequentemente ocorreram em pacientes que utilizavam outros fármacos ou substâncias hepatotóxicas ou na presença de condições médicas graves concomitantes (p. ex.: doença maligna com metástase, infecção grave e septicemia, abuso de bebidas alcoólicas).

Os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais de lesão hepática. A ocorrência de elevação nos níveis de transaminases séricas deve ser investigada e monitorada minuciosamente. Se os níveis tornarem-se significativamente elevados ou se existirem sintomas clínicos associados, como desenvolvimento de icterícia, deve-se considerar a interrupção do tratamento com Betaferon®. Na ausência de evidência clínica de lesão hepática e após normalização das enzimas hepáticas, pode-se considerar a reintrodução do tratamento com acompanhamento apropriado da função hepática.



Science for a Better Life

➤ **Distúrbios cardíacos**

Deve ser utilizado com cuidado em pacientes com distúrbios cardíacos preexistentes significativos, como falência cardíaca congestiva, doença coronária arterial ou arritmias. Enquanto não há evidência de um potencial cardiotóxico direto de Bétaferon®, estes pacientes devem ser monitorados com relação ao agravamento de suas condições cardíacas. Isso se aplica particularmente durante o início do tratamento com Bétaferon®, onde sintomas parecidos com os da gripe, comumente associados com betainterferonas, exercem *stress* cardíaco por meio de febre, calafrios e taquicardia. Isto pode agravar os sintomas cardíacos em pacientes com significativas doenças cardíacas preexistentes.

Durante o período de pós-comercialização, relatos muito raros foram recebidos sobre o agravamento do status cardíaco em pacientes com doenças cardíacas significativas preexistentes, temporariamente associados ao início da terapia com Bétaferon®.

Foram relatados casos de cardiomiopatia: caso isto ocorra e haja suspeita de que esteja relacionado com o uso de Bétaferon®, o tratamento deve ser interrompido.

➤ **Distúrbios gastrintestinais**

Foram relatados casos de pancreatite, frequentemente associada à hipertrigliceridemia, com o uso de Bétaferon® (ver “Reações adversas”).

➤ **Investigações / Imunogenicidade**

Como todas as proteínas terapêuticas, há um potencial de imunogenicidade (ver “Reações adversas”). A decisão para continuar ou descontinuar o tratamento deve ser baseada mais em relação a todos os aspectos do status da doença do paciente que somente no status da atividade de neutralização.

➤ **Distúrbios no sistema imunológico**

A administração de citocinas aos pacientes com gamopatia monoclonal preexistente foi associada com o desenvolvimento de síndrome de extravasamento capilar sistêmico, com sintomas que se assemelham ao choque e evolução fatal.

➤ **Distúrbios gerais e reações no local de aplicação**

Podem ocorrer reações graves de hipersensibilidade (reações agudas e graves tais como broncoespasmo, anafilaxia e urticária).

Foi observada necrose no local da injeção em pacientes tratados com Bétaferon® (ver “Reações adversas”). Esta necrose pode ser extensa e pode envolver a fáscia muscular, assim como tecido adiposo e, portanto, pode resultar em formação de cicatriz.

Ocasionalmente são necessários debridamento e, menos frequentemente, enxerto de pele; o restabelecimento pode levar até 6 meses.

O paciente deve ser orientado a consultar seu médico antes de continuar com as injeções de Bétaferon® se apresentar qualquer ruptura na pele que possa estar associada com edema ou drenagem do líquido no local da injeção.

Se o paciente apresentar lesões múltiplas, o tratamento com Bétaferon® deve ser interrompido até que o restabelecimento tenha ocorrido. Pacientes com lesões isoladas podem continuar com o uso do medicamento desde que a necrose não seja muito ampla, uma vez que alguns pacientes obtiveram cicatrização da necrose durante o uso de Bétaferon®.



Science for a Better Life

Para minimizar o risco de necrose no local da injeção os pacientes devem ser orientados a:

- utilizar técnica asséptica de injeção;
- alternar os locais de injeção a cada aplicação.

O procedimento de autoadministração deve ser revisto periodicamente, especialmente se houverem ocorrido reações no local da injeção.

Este medicamento contém menos que 1 mmol de sódio (23 mg) por mL, ou seja, é essencialmente livre de sódio.

➤ **Efeitos na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas**
Os efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas não foram investigados. Em pacientes suscetíveis, os efeitos adversos relacionados ao SNC associados com o uso de Betaferon® podem influenciar a habilidade de dirigir e utilizar máquinas.

➤ **Gravidez e lactação**

- Gravidez

Não é conhecido se Betaferon® pode causar lesão fetal quando administrado às mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva humana. Em estudos clínicos controlados, foram observados abortamentos espontâneos em pacientes com Esclerose Múltipla. Nos ensaios em macacos *Rhesus*, comprovou-se que a betainterferona 1b humana recombinante é embriotóxica, causando aumento na taxa de abortamento com as doses mais altas. Portanto, mulheres em idade fértil devem adotar medidas contraceptivas apropriadas. Se a paciente engravidar ou planejar engravidar durante a administração de Betaferon®, ela deve ser informada sobre os riscos potenciais e deve ser recomendada a suspensão do tratamento (para resultados pré-clínicos, ver “Dados de segurança Pré-Clínica”).

- Lactação

Não se sabe se a betainterferona 1b é excretada com o leite materno humano. Devido à ocorrência potencial de reações adversas graves em crianças sendo amamentadas, deve-se decidir entre a interrupção da amamentação ou do tratamento com Betaferon®.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Não foram realizados estudos sistematizados de interação de Betaferon® com outros medicamentos.

Não se conhece o efeito de Betaferon® no metabolismo de medicamentos em pacientes com Esclerose Múltipla. A terapêutica das recidivas com corticosteroides ou ACTH, por períodos de até 28 dias, tem sido bem tolerada nos pacientes em tratamento com Betaferon®.

Não foi estudada a administração concomitante de Betaferon® com outros imunomoduladores além dos corticosteroides ou ACTH.



Science for a Better Life

Foi relatado que as interferonas reduzem a atividade de enzimas hepáticas dependentes do citocromo P450 em seres humanos e nos animais. Deve-se ter cautela quando Betaferon® é administrado em combinação com medicamentos que apresentam estreita margem terapêutica e são largamente dependentes do sistema hepático citocromo P450 para a sua depuração.

Deve-se ter cuidado na administração concomitante de medicamentos que tenham efeito sobre o sistema hematopoiético.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO:

O medicamento, antes de ser reconstituído, deve ser guardado em sua embalagem original e mantido sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C). Não congelar. Variações na temperatura de armazenagem, que estejam dentro do intervalo de 2°C a 25°C também são permitidas, o que pode facilitar a utilização pelo paciente quando for necessário, como por exemplo, para transportar o medicamento, pois o produto é estável em temperatura de até 25°C durante seu prazo de validade (24 meses).

Este medicamento tem o prazo de validade de 24 meses.

“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.”

“Se após a reconstituição Betaferon® não for injetado imediatamente, a solução reconstituída pode ser guardada em refrigerador (não congelar) por até 3 horas.”

Betaferon® é formulado como um liofilizado, branco a quase branco, estéril. O diluente é composto por um líquido claro e incolor.

Não utilize Betaferon® se houver presença de material particulado ou alteração de cor após reconstituição.

“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
- Incompatibilidade

Na ausência de estudos de incompatibilidade, a solução de Betaferon® não deve ser misturada com outros medicamentos.

- Reconstituição

Para reconstituição do liofilizado, injetar 1,2 mL do diluente fornecido (cloreto de sódio 0,54%) no frasco-ampola de Betaferon®. Dissolver completamente o liofilizado sem agitar.

- Inspeção antes do uso



Science for a Better Life

Não utilize frascos-ampola que apresentarem rachaduras. Inspecionar visualmente a solução antes do uso. Se apresentar material particulado ou alteração de cor, a solução deve ser descartada.

➤ **Posologia**

- Método de administração: injeção subcutânea

- Adultos

O tratamento com Betaferon® deve ser iniciado com a supervisão de um médico experiente no tratamento da Esclerose Múltipla.

A dose recomendada de Betaferon® é de 0,25 mg (8 milhões de UI), contida em 1 mL da solução reconstituída (ver, em anexo, instruções detalhadas para preparação e administração), devendo ser injetada por via subcutânea, em dias alternados.

Geralmente, a titulação da dose é recomendada no início do tratamento.

Os pacientes devem iniciar o tratamento com 0,0625 mg (0,25 mL), por via subcutânea, em dias alternados, e aumentar a dose gradualmente para 0,25 mg (1,0 mL), em dias alternados. O período de titulação pode ser ajustado de acordo com a tolerabilidade individual.

No estudo em pacientes com um único evento clínico, a dose foi aumentada como mostra a Tabela A.

Tabela A: Esquema posológico de titulação *

Dia de Tratamento	Dose	Volume
1, 3, 5	0,0625 mg	0,25 mL
7, 9, 11	0,125 mg	0,5 mL
13, 15, 17	0,1875 mg	0,75 mL
≥ 19	0,25 mg	1,0 mL

* Esquema de titulação da dose como usado no estudo em pacientes com um único evento clínico sugestivo de Esclerose Múltipla. O período de titulação pode ser modificado de acordo com a tolerabilidade de cada paciente.

Dose máxima diária recomendada: 0,25 mg.

- Duração do Tratamento

Até o momento, não se sabe por quanto tempo o paciente deve ser tratado. A eficácia do tratamento para períodos de até 3 anos foi demonstrada em um ensaio clínico controlado. Existem dados de acompanhamento de estudos clínicos realizados sob condições controladas em pacientes com Esclerose Múltipla recorrente-remitente de até 5 anos e em pacientes com Esclerose Múltipla secundária progressiva de até 3 anos. Existem dados de acompanhamento não-controlado de pacientes com Esclerose Múltipla secundária progressiva de até 4,5 anos.

Para Esclerose Múltipla recorrente-remitente, os dados disponíveis de até 5 anos sugerem que a eficácia é mantida durante todo o período de tratamento com Betaferon®.



Science for a Better Life

Para Esclerose Múltipla secundária progressiva, a eficácia do tratamento durante um período de 2 anos, com dados limitados para um período de até 3 anos de tratamento, foi demonstrada em estudos clínicos sob condições controladas.

Em pacientes com um único evento clínico sugestivo de Esclerose Múltipla, a eficácia foi demonstrada por um período de 5 anos.

- Crianças e adolescentes

A eficácia e a segurança de Bétaferon® não foram investigadas sistematicamente em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Portanto, Bétaferon® não deve ser administrado a este grupo etário.

9. REAÇÕES ADVERSAS:

Frequentemente foram observados sintomas semelhantes aos gripais (febre, calafrios, artralgia, indisposição geral, sudorese, cefaleia ou mialgia). A ocorrência destes sintomas diminuiu com o passar do tempo.

De modo geral, recomenda-se a titulação da dose no início do tratamento, a fim de aumentar a tolerabilidade ao Bétaferon® (ver item “Posologia”). Sintomas semelhantes aos gripais também podem ser reduzidos com a administração de um anti-inflamatório não esteroidal.

Reações no local de injeção (p. ex.: vermelhidão, inchaço, alteração de cor, inflamação, dor, hipersensibilidade, necrose e reações não específicas) ocorreram frequentemente após a administração de Bétaferon®. De modo geral, a incidência de reações no local de injeção diminuiu com o passar do tempo. A incidência de reações no local de injeção pode ser reduzida com o uso de um autoinjetor.

Os termos das reações adversas aos medicamentos foram baseados no MedDRA (versão 9.1).

Foi utilizado o termo MedDRA (versão 9.1) mais apropriado para descrever uma determinada reação. Sinônimos ou condições relacionadas não foram listadas mas devem também ser consideradas.

As frequências são definidas como muito comum ($\geq 1/10$) e comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). As reações adversas identificadas somente durante a vigilância na pós-comercialização, e para as quais uma frequência não pode ser estimada, estão listadas abaixo de “frequência desconhecida”.

Reação muito comum ($\geq 1/10$): contagem de linfócitos diminuída ($< 1500/\text{mm}^3$)^x, contagem de células brancas diminuída ($< 3000/\text{mm}^3$)^x, contagem absoluta de neutrófilos diminuída ($< 1500/\text{mm}^3$)^x, cefaleia, insônia, descoordenação, dor abdominal, aumento de alanina aminotransferase (ALAT > 5 vezes a linha basal)^x, erupção cutânea, distúrbio na pele, mialgia, hipertonia, incontinência urinária, reações no local de injeção (vários tipos^o), sintomas semelhantes aos gripais (complexo[§]), dor, febre, calafrios, edemas periféricos, astenia.



Science for a Better Life

Reação comum ($\geq 1/100$ a $<1/10$): linfoadenopatia, hipertensão, dispneia, aumento de aspartato aminotransferase (ASAT > 5 vezes a linha basal)^x, impotência^b, metrorragia^a, necrose no local de injeção, dor no peito, indisposição.

Reação de frequência desconhecida: anemia, trombocitopenia, leucopenia, reações anafiláticas, síndrome do extravasamento capilar sistêmico em gamopatia monoclonal preexistente, distúrbios na tireoide, hipertireoidismo, hipotireoidismo, aumento de triglicírides no sangue, anorexia, redução de peso, aumento de peso, depressão, tentativa de suicídio, confusão, ansiedade, instabilidade emocional, convulsão, tontura, cardiomiopatia, taquicardia, palpitação, vasodilatação, broncoespasmo, náusea, vômito, pancreatite, diarreia, aumento de bilirrubina no sangue, aumento da gama-glutamiltransferase, lesão hepática (incluindo hepatite), falência hepática, urticária, alopecia, prurido, alteração de cor na pele, artralgia, distúrbio menstrual, menorragia, sudorese.

* “Reações adversas ao medicamento” foram definidas baseadas em incidências comparativas: qualquer evento adverso que ocorreu em pacientes tratados com Bétaferon® com uma frequência de pelo menos 2% acima do observado em pacientes tratados com placebo, este foi considerado possivelmente relacionado à Bétaferon®, independente da causalidade originalmente associada nos relatórios de caso individuais.

^x anormalidade laboratorial

^a mulheres na pré-menopausa

^b homens

^o “Reação no local de injeção (vários tipos)” compreende todos os eventos adversos que ocorrem no local da injeção (exceto necrose no local da injeção), p. ex. os seguintes termos: reação no local de injeção, hemorragia no local de injeção, hipersensibilidade no local de injeção, inflamação no local de injeção, intumescimento no local de injeção, dor no local de injeção, edema no local de injeção e atrofia no local de injeção.

[§] “Complexo de sintomas semelhantes aos gripais” denota a síndrome gripal e/ou uma combinação de pelo menos duas reações adversas de febre, calafrios, mialgia, indisposição e sudorese.

➤ Investigações / Imunogenicidade

Como ocorre com todas as proteínas com finalidade terapêutica, há um potencial para imunogenicidade. Em estudos clínicos controlados, foram coletadas amostras de soro a cada 3 meses (no estudo com pacientes com um único evento clínico sugestivo de Esclerose Múltipla, a cada 6 meses) para monitorar o desenvolvimento dos anticorpos ao Bétaferon®.

Em diferentes estudos clínicos controlados, observou-se que entre 23% e 41% dos pacientes desenvolveram atividade neutralizante à betainterferona 1b do soro, confirmada ao menos por dois títulos positivos consecutivos; destes pacientes, entre 43% e 55% foram convertidos, de maneira estável, ao status negativo para anticorpo, baseado em dois títulos negativos consecutivos, durante o período de observação subsequente do estudo respectivo.

Em estudo com pacientes com um único evento clínico sugestivo de Esclerose Múltipla, a atividade neutralizante medida a cada 6 meses foi observada pelo menos uma vez em 32% (89 pacientes) dos pacientes imediatamente tratados com Bétaferon®; destes, 60% (53 pacientes) retornaram ao status negativo baseado na última análise.



Science for a Better Life

disponível dentro do período de 5 anos. Dentro do período de estudo de 5 anos, o desenvolvimento da atividade neutralizante não foi associado com redução da eficácia clínica (no que diz respeito ao tempo para chegar a Esclerose Múltipla clinicamente definida – EMCD, tempo para a progressão confirmada da escala expandida do grau de incapacidade – EDSS e índice de remissão).

Não foi demonstrado qualquer efeito atenuador consistente nos resultados clínicos, relacionado à presença de anticorpos neutralizantes no decorrer dos estudos, parâmetros de eficácia, diferentes abordagens estatísticas e diversas definições de status positivo para o anticorpo neutralizante. Os eventos adversos não foram associados com o desenvolvimento da atividade neutralizante.

A decisão para continuar ou interromper o tratamento deve ser baseada em todos os aspectos do status da doença do paciente do que somente no status da atividade neutralizante.

“Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”

10. SUPERDOSE:

A betainterferona 1b foi administrada em pacientes adultos com câncer, em doses individuais de até 5,5 mg (176 milhões de UI), por via IV, 3 vezes por semana, sem que fossem observados eventos adversos graves que comprometessesem as funções vitais.

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

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura
CRF-SP nº 16532

MS-1.7056.0053

Fabricado por:
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co. KG
Viena – Austria
e
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Biberach An Der Riss – Alemanha

Embalado por:
Embalagem primária:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Biberach An Der Riss – Alemanha

Embalagem secundária:
Bayer Pharma AG
Berlim – Alemanha

Diluente fabricado por:
Bayer Pharma AG
Berlim - Alemanha



Science for a Better Life

Importado por:

Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1100
04779-900 – Socorro – São Paulo – SP
C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15
www.bayerhealthcare.com.br

SAC 0800 7021241
sac@bayer.com

Venda sob prescrição médica.

VE0114-CCDS11 (15c)





Science for a Better Life

INSTRUÇÃO PARA AUTOADMINISTRAÇÃO:

Estas instruções destinam-se a explicar como preparar Betaferon® (betainterferona 1b) para a administração e como proceder para injetá-lo em si próprio(a). Leia as instruções cuidadosamente e siga-as passo a passo. Seu médico(a) ou o(a) assistente devem instruí-lo(a) e auxiliá-lo(a) na aprendizagem do procedimento e da técnica de autoadministração. Não tente fazer a autoadministração antes de se certificar de ter entendido corretamente como preparar a solução injetável e como injetá-la em si mesmo(a).

As instruções incluem as seguintes etapas principais:

- Como usar Betaferon®;
- Preparação para aplicação;
- Processo de reconstituição, passo a passo;
- Preparação da injeção;
- Revisão do processo;
- Escolha e preparação do local para a injeção e administração da solução de Betaferon® (1 mL) por via subcutânea (debaixo da pele);
- Rotação dos locais de aplicação;
- Registro de aplicação de Betaferon®.

➤ Como usar Betaferon®

Passos para aplicação de Betaferon®:

- Reconstituição de Betaferon® com o diluente;
- Escolha do local de injeção;
- Preparação da injeção;
- Injeção da solução de Betaferon®.

Dentro de poucas semanas, a terapia irá tornar-se parte natural da sua rotina. Assim que iniciada, siga as seguintes recomendações:

- Manter o produto armazenado sempre no mesmo local de maneira adequada, fora do alcance das crianças. Assim, Betaferon® e os demais itens necessários estarão sempre fáceis de encontrar (para detalhes da condição de armazenagem ver “Cuidados de armazenamento”).
- Tentar administrar a injeção sempre no mesmo horário. Isso facilitará lembrar e programar um período de tempo em que você não será interrompido.
- Preparar cada dose apenas quando você estiver pronto para a injeção. Após reconstituir Betaferon®, deve-se administrar a injeção imediatamente. Se Betaferon® não for utilizado imediatamente, ver cuidados de armazenamento.

- Dicas importantes

- Utilizar Betaferon® conforme orientação de seu médico. Verificar sempre a dosagem.
- Manter as seringas e o descarte de seringa fora do alcance de crianças; manter o acesso restrito, se possível.
- Nunca reutilizar seringas e agulhas.
- Utilizar sempre as técnicas descritas para assepsia.



Science for a Better Life

- Descartar as seringas usadas somente em unidades de descarte apropriado.

➤ **Preparação para aplicação**

- Escolha do local de aplicação

Decidir o local de aplicação que será usado antes de preparar a injeção. Betaferon® deve ser injetado na camada gordurosa entre a pele e o músculo (isso é, por via subcutânea, aproximadamente 8 a 12 mm abaixo da pele). Os melhores locais de injeção são onde a pele é frouxa e macia, e afastado das articulações, nervos, ossos e outras estruturas importantes ou sensíveis.

O local de aplicação deve ser trocado a cada injeção. Se algumas áreas forem muito difíceis de alcançar, você pode precisar de alguém para ajudá-lo com as aplicações. Seguindo a sequência descrita no esquema abaixo, você irá voltar ao primeiro local de injeção após 8 aplicações (16 dias). Isso dará chance de recuperação completa da área de aplicação antes de receber a próxima injeção.

Consultar o esquema de rotação apresentado no diagrama abaixo para aprender como escolher o local de aplicação.

- Medicação

Você vai precisar de:

- 1 frasco de Betaferon® (com pó liofilizado);
- 1 seringa preenchida com diluente (solução de cloreto de sódio 0,54% (p/v)) para Betaferon®;

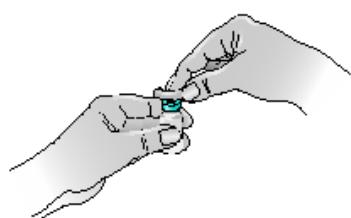
(certifique-se que o protetor da agulha está firmemente preso à seringa diluente)

- 1 adaptador de frasco com uma agulha acoplada;
- 2 envelopes com lenço com álcool para limpeza da pele e frasco;

Adicionalmente você irá precisar de uma unidade de descarte para as seringas e agulhas utilizadas.

➤ **Processo de reconstituição, passo a passo**

1 - Lave cuidadosamente as mãos com água e sabão antes de começar.

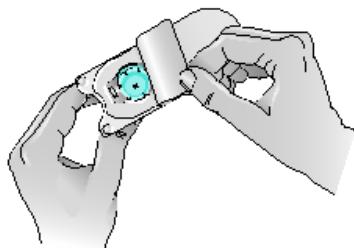


2 - Abra o frasco de Betaferon® e coloque-o sobre a mesa. É melhor não utilizar suas unhas pois elas podem quebrar – use os dedos.

3 - Limpe o topo do frasco com o lenço com álcool, movendo o lenço apenas em uma direção e deixe-o

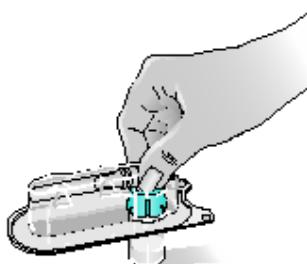
no topo do frasco.

4 - Abra a embalagem do adaptador de frasco, sem retirá-lo de dentro da embalagem. Não remova o adaptador do frasco de dentro da embalagem. Tenha cuidado para não tocar no adaptador do frasco. Isto é importante para mantê-lo estéril.



5 - Apóie o frasco numa superfície plana enquanto o adaptador é acoplado.

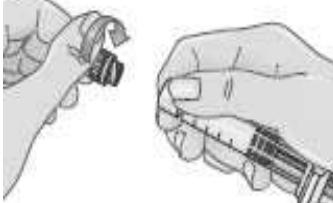
6 - Remova o lenço com álcool de cima do frasco de Bétaferon®. Coloque a embalagem contendo o adaptador de frasco, em cima do frasco. Pressione com o polegar e o indicador ou a palma da mão até que se perceba que o adaptador foi encaixado.



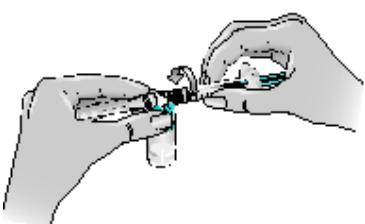
7 - Remova a embalagem do adaptador, segurando-a pelas laterais. Agora pode acoplar a seringa preenchida com diluente ao adaptador.



8 - Pegue a seringa. Remova a tampa laranja da seringa preenchida, girando-a. Descarte a tampa.

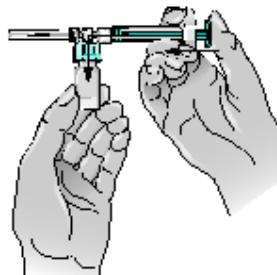


9 - Conecte a seringa na abertura lateral do adaptador inserindo a ponta da seringa e apertando cuidadosamente, girando-a no sentido horário (ver a seta) para encaixar a seringa no adaptador.

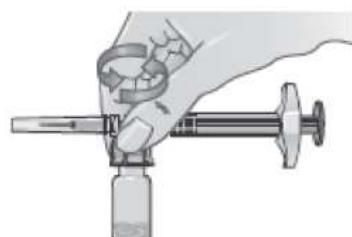




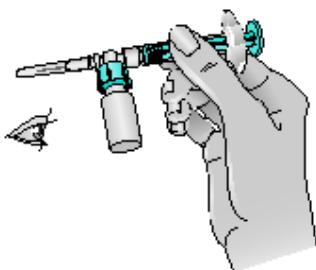
Science for a Better Life



10 - Segure a seringa montada por baixo do frasco. Pressione lentamente o êmbolo de toda a seringa para transferir todo o diluente ao frasco. Solte o êmbolo. O êmbolo deve retornar à sua posição original.

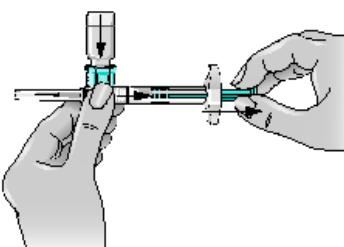


11 - Com a seringa ainda encaixada, movimente o frasco gentilmente para dissolver completamente o pó liofilizado de Betaferon®. Não agite o frasco.



12 - Examine a solução cuidadosamente. Deve ser clara e não deve conter partículas. Se a solução contiver partículas ou apresentar alteração de cor, descarte-a e inicie novamente o processo com uma nova seringa e um novo frasco retirados da embalagem. Se o frasco apresentar espuma, o que pode acontecer se for agitado ou misturado vigorosamente, deixe-o em repouso até que a espuma desapareça.

➤ Preparação da Injeção



1 - No caso do êmbolo voltar à sua posição original, pressione-o novamente e mantenha-o assim. Para preparar a injeção, vire o conjunto seringa-adaptador-frasco de forma que o frasco fique em cima. Isso faz com que a solução flua para dentro da seringa.

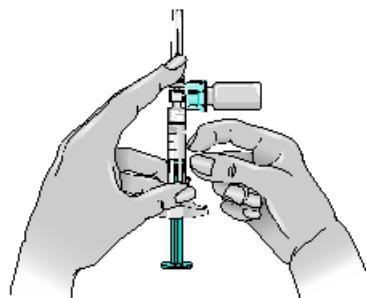
Mantenha a seringa na horizontal.

Puxe lentamente o êmbolo para trás, a fim de encher a seringa com a solução.

2 - Vire a seringa de forma que a agulha aponte para cima. Isso faz com que as bolhas de ar subam ao topo da solução.

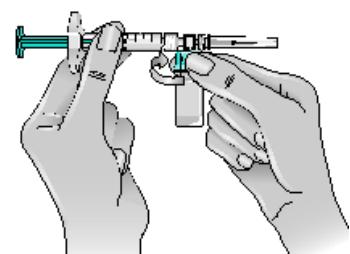


Science for a Better Life

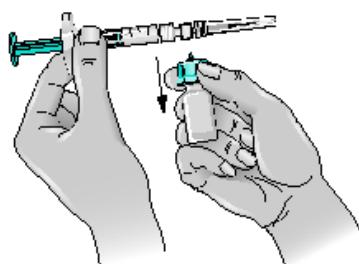


3 - Remova as bolhas de ar batendo gentilmente na seringa e empurrando o êmbolo até a marca de 1 mL, ou o volume receitado pelo seu médico. Se a solução for expelida para dentro do frasco junto com as bolhas de ar, puxe o êmbolo um pouco para trás para voltar a solução do frasco para dentro da seringa. Faça isso até que as bolhas sumam e contenha 1 mL de solução na seringa, ou o volume prescrito por seu médico.

Importante: retorne a seringa encaixada à posição horizontal com o frasco no topo quando for retirar a solução novamente.



4 - Então, segure o adaptador azul do frasco e remova-o da seringa girando-o na direção de seu corpo e puxando-o no sentido contrário da seringa. Segure apenas o adaptador plástico azul para remover. Mantenha a seringa na posição horizontal com o frasco abaixo da seringa.



5 - A remoção do frasco e do adaptador da seringa garante que a solução fluirá pela agulha quando for aplicada.

6 - Agora a solução de Betaferon® está pronta para ser aplicada. Se por alguma razão você não aplicar Betaferon® imediatamente, você pode manter sob refrigeração a solução reconstituída na seringa por até 3 horas antes do uso. Tenha certeza que o protetor da agulha está adequadamente fixado enquanto a seringa é armazenada na geladeira. Não congele a solução e não espere mais de 3 horas para aplicá-la. Se passar mais de 3 horas, descarte a medicação e prepare uma nova injeção.

É melhor aquecer em suas mãos antes de aplicá-la para evitar dor.

➤ **Revisão do processo**

1. Retirar os materiais de dentro da embalagem;
2. Encaixar o adaptador ao frasco;
3. Encaixar a seringa ao adaptador do frasco;
4. Pressionar o êmbolo da seringa para transferir o diluente;
5. Virar a seringa encaixada, então puxe o êmbolo;
6. Remover o frasco da seringa – a solução de Betaferon® está pronta para a aplicação;



Science for a Better Life

Nota: A injeção deve ser administrada imediatamente após a mistura (se houver demora, a solução deve ser mantida sob refrigeração e injetada dentro do intervalo máximo de 3 horas). A solução não deve ser congelada.

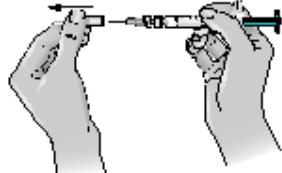
➤ **Escolha e preparação do local de injeção e aplicação da solução de Betaferon® (1,0 mL) por via subcutânea (debaixo da pele)**

1 - Escolha um local para aplicação (ver diagrama abaixo).

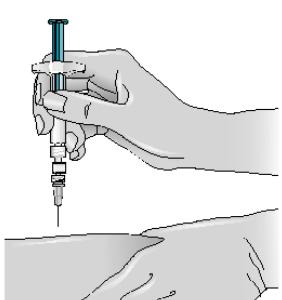
Importante: Não aplique em áreas que apresentem inchaços, protuberâncias, nódulos sólidos, dor, alteração de cor, depressões, formação de crostas ou rachaduras. converse com seu médico(a) ou o(a) profissional de saúde sobre estas ou qualquer outra anormalidade encontrada.

2 - Use um lenço com álcool para limpar a pele no local da aplicação. Deixe secar. Descarte o lenço

3 - Retire o protetor da agulha: puxe-o, não torça.



4 - Suavemente, aperte entre os dedos a pele ao redor do local desinfetado (para levantá-la um pouco).



5 - Introduza a agulha na pele em um ângulo de 90°, com um gesto rápido e firme. Segure a agulha como se fosse um lápis ou um dardo.

6 - Injete o produto, pressionando o êmbolo lenta e continuamente, até a seringa ficar vazia.

7 - Descarte a seringa em uma unidade de descarte.

➤ **Rotação dos locais de aplicação (veja o desenho abaixo)**

A mudança dos locais ajuda a prevenir infecções, pois assim o local tem tempo para recuperar-se da última injeção. É conveniente saber, antes da preparação da sua seringa, qual será o local da aplicação. O esquema apresentado no diagrama abaixo irá auxiliá-lo a variar os locais adequadamente. Por exemplo, se você administrar a primeira aplicação no lado direito do abdômen, escolha o lado esquerdo do abdômen para a segunda aplicação, alterne para a coxa direita para a terceira aplicação e assim por diante, de acordo com o esquema, até que todas as possíveis áreas adequadas do corpo tenham sido utilizadas.



Science for a Better Life

Mantenha um registro de quando e onde você aplicou cada injeção. Uma maneira de realizar esta operação é anotar essas informações em um calendário.

Seguindo este esquema, você retornará à primeira área utilizada (por exemplo, o lado direito do abdômen) após 8 aplicações (16 dias). Isso é chamado de um Ciclo de Rotação. No exemplo de esquema abaixo cada área é dividida novamente em 6 locais de aplicação (todos juntos totalizam 48 locais de aplicação), parte esquerda, direita, superior, central e inferior da respectiva área. Se você voltar para uma área depois de um Ciclo de Rotação, escolha a área de aplicação mais distante da anteriormente utilizada. Se alguma área começar a ficar sensível, fale com o seu médico ou enfermeira sobre escolher outro local de aplicação.

- Esquema de Rotação

Para ajudá-lo a alternar o local de aplicação, recomendamos que você mantenha um registro da data e local da sua aplicação. Você pode usar o esquema de rotação a seguir:

Ciclo de Rotação 1: as primeiras 8 aplicações devem seguir a sequência da área 1 para a área 8, utilizando apenas a seção esquerda superior de cada área.

Ciclo de Rotação 2: As próximas 8 aplicações devem iniciar novamente na área 1 mas devem ser aplicadas na seção direita inferior de cada área.

Ciclo de Rotação 3: As seguintes 8 aplicações das próximas séries devem iniciar na área 1 e alternar para o centro esquerdo de cada área.

Seguindo esta sequência, cada área terá a oportunidade de se recuperar totalmente antes de receber uma nova aplicação.

➤ **Registro das aplicações de Betaferon®**

- Instruções para manter registro dos locais e datas de aplicação

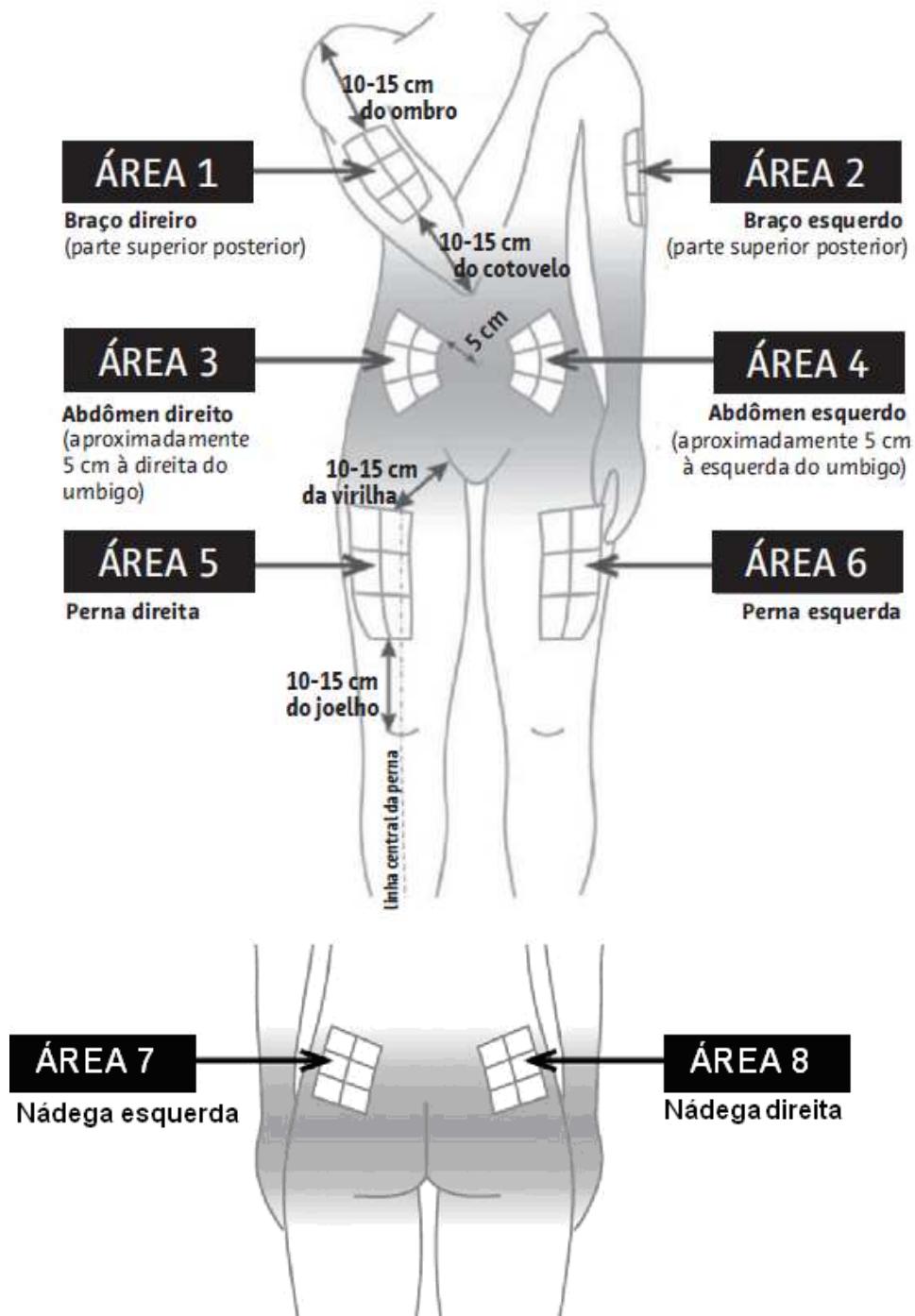
Comece com a primeira aplicação (ou a última se você já for usuário de Betaferon®).

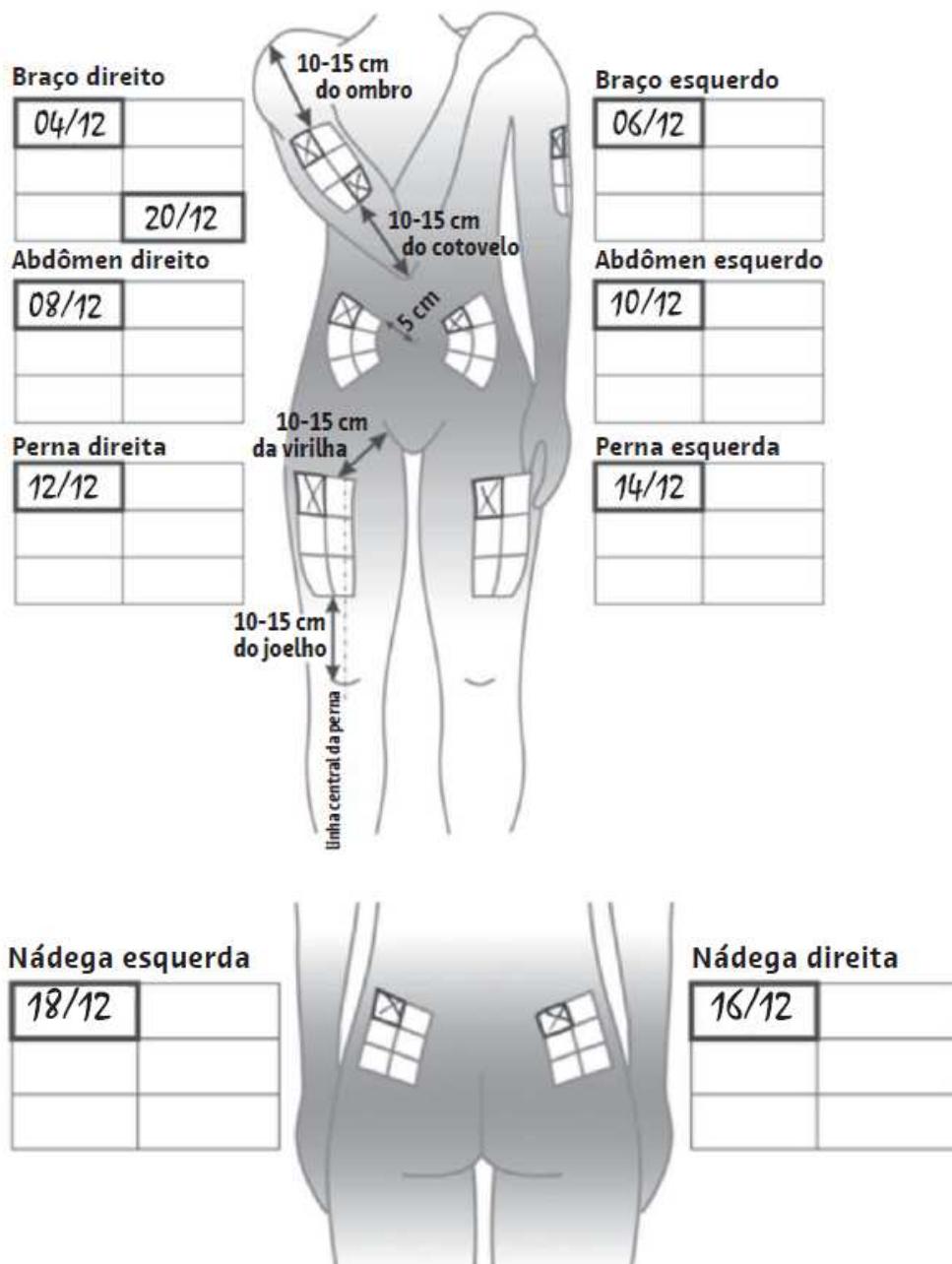
Selecione a área de aplicação. Se você já está utilizando Betaferon® comece com a área que não foi utilizada durante o último Ciclo de Rotação (por exemplo nos últimos 16 dias).

Depois da aplicação preencha em seu registro de medicação a área utilizada e a data (ver exemplo de registro das aplicações de Betaferon®).

VE0114-CCDS11 (15c)

Locais de aplicação:



Exemplo de registro das aplicações de Bétaferon®:



Histórico de alteração para a 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
10/06/2014	0460838/14-1	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VP /VPS	8 milhões de UI/mL (250 µg/mL) Pó liófilo injetável + solução diluente
27/10/2014		Notificação da Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/11/2013	0976513/13-1	Alteração nos cuidados de conservação	29/09/2014	5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VP /VPS	8 milhões de UI/mL (250 µg/mL) Pó liófilo injetável + solução diluente