

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos

Bio-Manguinhos

ALFAINTERFERONA 2B

**INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLÓGICOS
BIO-MANGUINHOS / FIOCRUZ**

PÓ LIÓFILO INJETÁVEL + SOLUÇÃO DILUENTE

3.000.000 UI, 5.000.000 UI e 10.000.000 UI

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Alfainterferona 2b

FORMA FARMACÊUTICA

Pó liófilo injetável + solução diluente

APRESENTAÇÕES

- 1 Frasco-Ampola de vidro incolor de 3.000.000 UI, 5.000.000 UI ou 10.000.000 UI + 1 ampola com 1 mL de diluente.
- 3 Frascos-Ampola de vidro incolor de 3.000.000 UI, 5.000.000 UI ou 10.000.000 UI + 3 ampolas com 1 mL de diluente.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO

USO INTRAMUSCULAR, INTRAVENOSO, SUBCUTÂNEO, INTRAPERITONEAL E INTRATECAL.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola com liofilizado contém:

3.000.000 UI, 5.000.000 UI ou 10.000.000 UI de Alfainterferona 2b;
Excipientes: albumina sérica humana, cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico, fosfato de sódio monobásico, manitol, dextrana.
Diluente: água para injeção estéril e apirogênica (1,0 mL).

II) IDENTIFICAÇÃO AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de Hepatites B e C crônicas, infecções pelo papilomavírus humano (papilomatose respiratória recorrente e condiloma acuminado), aids, neoplasias do tecido hematopoiético (leucemia mielóide crônica, tricoleucemia), tumores sólidos (sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, carcinoma renal).

2. RESULTADO DE EFICÁCIA

Papilomatose Respiratória Recorrente (PRR)

O uso da alfainterferona 2b pode induzir remissão parcial ou completa dos papilomas e também prevenir recaídas após remoção cirúrgica dos tumores. O primeiro relato revelou que a enfermidade pode ser

controlada em 90% de 125 pacientes. Desde 1994 o estudo continuou com pacientes com lesões papilomatosas em todo o trato respiratório e tratamento com alfainterferona 2b. Foram incluídos pacientes com diagnóstico clínico e histológico de PRR. A alfainterferona 2b foi administrada por via intramuscular, depois da remoção cirúrgica dos papilomas, na dose de 100.000 UI/Kg 3 vezes por semana diminuindo-se gradativamente até 50.000 UI/Kg de peso, 1 vez por semana em crianças.

Em adultos a dose inicial foi de 6×10^6 UI/Kg, 3 vezes por semana, diminuindo-se gradativamente até 1 vez por mês. Doses mais altas foram utilizadas em alguns casos. Na ocorrência de recaída durante o tratamento retomava-se o nível imediatamente superior do esquema. Em pacientes com recaídas graves a dose poderia ser incrementada para até 150 000 UI/Kg ou 200 000 UI/Kg, 3 vezes por semana durante um mês em crianças. Em adultos este incremento poderia chegar até a 12×10^6 UI.

A avaliação da eficácia considerou: resposta satisfatória (RS) - sem recaídas durante todo o período de observação; resposta parcialmente satisfatória (RP) - menor frequência de recaídas do que antes do tratamento e não resposta (NR) - recaídas com frequência igual ou maior do que antes do tratamento.

Informe de dezembro de 1999 incluiu 83 crianças e 77 adultos. Os adultos responderam melhor. A enfermidade foi particularmente agressiva em crianças menores de 3 anos. A frequência total de recaídas reduziu-se significativamente tanto em crianças como em adultos (tabela1).

Tabela 1. Número (%) de pacientes com Papilomatose Respiratória Recorrente em cada categoria de avaliação depois do tratamento com Alfainterferona 2b.

	RS	RP	NR	Total
Adultos	48 (62 %)	16 (21 %)	13 (17 %)	77
Crianças	24 (29 %)	29 (35 %)	30 (36 %)	83
Total	72 (45 %)	45 (28 %)	43 (27 %)	160

RS: resposta satisfatória; RP: resposta parcialmente satisfatória; NR: não resposta.

Fonte:

Tabela 2. Média anual de recaídas \pm DP em pacientes com Papilomatose Respiratória Recorrente tratada com Alfainterferona 2b.

	Antes do tratamento	Depois do tratamento	p *
Crianças	2.96 ± 1.30	1.52 ± 0.60	0.011
Adultos	1.46 ± 0.61	0.63 ± 0.46	< 0.001

* (teste pareado de Wilcoxon)

Fonte:

Condiloma acuminado

Demonstrou-se a eficácia da alfainterferona 2b em condilomas acuminados em um ensaio controlado, duplo cego. Quarenta pacientes (ambos os sexos) com diagnóstico clínico e histológico foram incluídos e randomizados em dois grupos: alfainterferona 2b ou placebo. O tratamento consistiu em 6×10^6 UI de alfainterferona 2b por via intramuscular, três vezes por semana, combinado com a aplicação tópica de creme hidrófilo contendo 20 000 UI/g de alfainterferona 2b três vezes ao dia durante 6 semanas. O grupo controle recebeu 2 mL dos excipientes de alfainterferona 2b por via intramuscular e creme hidrófilo inerte topicalmente, segundo o mesmo esquema.

A taxa de resposta foi de 80% entre os pacientes tratados com alfainterferona 2b, incluindo melhora histológica, enquanto que somente 20% dos controles respondeu favoravelmente ($p = 0,0018$). Não houve reações adversas locais. Houve febre e calafrios em 70% dos pacientes que receberam alfainterferona 2b.

Estes resultados mostraram que pacientes com condiloma acuminado respondem favoravelmente ao tratamento com alfainterferona 2b, combinando as vias de administração tópica e parenteral [2].

Hepatite B crônica

Na hepatite B crônica com antígeno “e” positivo, pôde-se obter 50% de soroconversão (de HBe Ag positivo para anti-HBe positivo) depois de um esquema de 4 meses com alfainterferona 2b. O tratamento foi particularmente benéfico em pacientes imunossuprimidos. Relatou-se o resultado em 22 pacientes, em um estudo não controlado.

Realizou-se um estudo prospectivo, aberto, não controlado, unicêntrico. Incluiu-se um total de 30 pacientes (75% homens; 17 a 60 anos de idade, média: 35,5 anos) com hepatite crônica documentada histologicamente, alanina aminotransferase (ALT) sérica maior que 1,5 vezes em relação ao valor normal e HBsAg positivo no soro. O tratamento consistiu em alfainterferona 2b 5×10^6 UI, subcutâneo, em dias alternados, durante um período de 4 meses. Depois do esquema de tratamento, a ALT sérica normalizou em 18 pacientes (60%), diminuiu em 7 (23,3%) e não mudou em 5 (16,7%). Uma segunda biópsia hepática mostrou diminuição da inflamação hepática em 53,5% dos pacientes, não mudou em 36,7% e aumentou em 10% dos pacientes. Houve uma forte correlação entre a normalização da ALT sérica e a melhoria histológica. HBsAg negativou em 5 pacientes (16,6%). Dez pacientes tinham HBeAg positivo antes do tratamento, que negativou em 4 (40%). A maioria dos pacientes experimentou reações adversas, mas em nenhum caso estas foram motivo de suspensão do tratamento. Não houve eventos adversos graves ou inesperados. Observou-se trombocitopenia em 2 pacientes [3].

A alfainterferona 2b também tem sido utilizada em crianças. Realizou-se um estudo com um seguimento em longo prazo de um grupo de 22 crianças (17 meninos e 5 meninas; 3 a 15 anos de idade) com hepatite crônica ativa (HCA) por vírus B. Os critérios diagnósticos incluíram aumento de ALT durante 6 meses, marcadores virais positivos (HBeAg, HBsAg), laparoscopia e biópsia hepática. As crianças menores de 12 anos de idade receberam 3×10^6 UI de IFN alfa-2b recombinante (CIGB) enquanto os de 12 anos ou mais receberam 6×10^6 UI por via intramuscular, três vezes por semana durante 4 meses. Realizou-se uma análise de variância para avaliar a resposta da ALT após a administração de alfainterferona 2b e usou-se o teste de McNemar para analisar o comportamento do sistema HbeAg / anti-HBe. Dezessete dos 22 pacientes (77%) responderam ao tratamento (negativação de HBeAg e normalização do nível de ALT). A soroconversão de HBeAg positivo para anti-Hbe positivo ocorreu em 36% dos pacientes durante o primeiro ano ($p = 0,01$) e aumentou para 50% no terceiro ano de seguimento. Os níveis de ALT também diminuíram e a diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,01$). Os eventos adversos foram poucos, transitórios e toleráveis e somente apareceram durante a fase inicial do tratamento; os sintomas foram principalmente de tipo gripal [4,5]. Em outro estudo de fase IV, mais recente, trataram-se 34 crianças com hepatite B crônica demonstrada histologicamente (25 meninos, idade média 7,4 anos, 12 com antecedentes de transfusões de sangue) com alfainterferona 2b, $3 - 5 \times 10^6$ UI/m², por via intramuscular, 3 vezes por semana, durante 4 meses, e que foram seguidas durante 1 ano após o tratamento. A ALT sérica foi medida ao final do tratamento e a cada 4 meses durante o seguimento. Ao final do seguimento realizou-se uma segunda biópsia hepática. As biópsias foram comparadas de maneira “cega” segundo o índice de Knodell [6]. Ao final do tratamento 13 pacientes (38,2%) tiveram resposta enzimática completa (normalização de ALT). Ao final do seguimento a taxa de resposta alcançou 50%. Encontrou-se melhoria histológica em 20/29 pacientes nos quais se realizou a segunda biópsia (69%). Os eventos adversos foram febre (96%), calafrios e anorexia (37%), cefaléia (36%), vômitos (29%), mialgias (27%), artralgias (13%). Nenhum paciente teve leucopenia ou trombocitopenia. Três pacientes tiveram anemia leve [7].

Hepatite C crônica

Em estudo controlado, randomizado, foram incluídos 16 pacientes no grupo controle (sem tratamento) e 19 no grupo alfainterferona 2b, com as mesmas doses e esquemas anteriores. Aqueles pacientes que mantiveram ALT anormal ao final das 13 semanas de tratamento receberam dose dobrada de alfainterferona 2b até a semana 39. Houve 74% de resposta no grupo tratado com alfainterferona 2b e 33% nos controles ($p = 0,06$). 57% dos respondedores no grupo alfainterferona 2b e nenhum dos controles tiveram resposta sustentada ao

final do seguimento. Realizou-se uma segunda biópsia em 10 pacientes do grupo alfainterferona 2b: 9 tiveram melhoria no índice de Knodell e houve piora em um caso. Os eventos adversos principais foram febre e cefaléia (33%) e mialgias (29%). Um paciente teve trombocitopenia, da qual se recuperou depois da suspensão da administração de alfainterferona 2b. Nenhum paciente desenvolveu anticorpos anti-alfainterferona 2b [8].

Ao final, alcançou-se 80% de resposta enzimática (normalização de ALT) com monoterapia com alfainterferona 2b em hepatite crônica C vs. 22% no grupo controle. Em 41% dos casos estas respostas foram sustentadas depois de 9 meses de seguimento. Estes primeiros estudos, realizados nos primeiros anos da década de 1990, têm a limitação de que não tiveram avaliação virológica mediante a determinação do RNA viral no sangue. Não se contava com essa prova nesta época. É de se esperar que a taxa de resposta virológica seja inferior à resposta bioquímica encontrada. A boa resposta histológica em 68% (13/19) dos pacientes tratados com alfainterferona 2b demonstra efeito antifibrose e sugere eficácia antiviral.

A alfainterferona 2b deve ser usada em combinação com ribavirina para o tratamento da hepatite C crônica. Realizou-se um estudo randomizado, duplo cego, em 47 pacientes com diagnóstico histológico e sorológico. Os pacientes tinham pelo menos 1,5 vezes o valor normal de atividade de ALT, eram positivos para RNA-VHC e negativos para as infecções por hepatite B e HIV no soro. A avaliação foi feita logo depois do final do tratamento e 6 meses após o término. Ao final do tratamento 80% dos pacientes no grupo ribavirina + alfainterferona 2b tiveram ALT normal vs. 55% no grupo alfainterferona 2b + placebo ($p = 0,05$). Esta diferença persistiu depois dos 6 meses de seguimento. Neste momento 65% (17/26) dos pacientes no grupo ribavirina + alfainterferona 2b tiveram o RNA-HCV negativo. A resposta virológica foi de 33% (7/21) no grupo alfainterferona 2b + placebo ($p = 0,028$). A melhora histológica, medida pelo índice de Knodell (excluindo a fibrose) foi 73% no grupo alfainterferona 2b + ribavirina vs. 52% no grupo de monoterapia com alfainterferona 2b ($p = 0,046$). A proporção de pacientes com resposta completa (bioquímica, histológica e virológica) foi o dobro com o tratamento combinado (46,1% vs. 23,8%). Este estudo demonstrou a eficácia da combinação da alfainterferona 2b com ribavirina. Ademais, os resultados obtidos com o grupo controle de monoterapia com alfainterferona 2b também apontam para a eficácia deste produto, já que as taxas de resposta são comparáveis às de outros estudos.

Há dois estudos em curso nos quais se utiliza alfainterferona 2b em combinação com ribavirina em pacientes com hepatite C crônica, dos quais há resultados parciais. Em um deles, desenvolvido no Instituto de Pós-graduação "Shaikh Zaid", Lahore, Paquistão, de 26 pacientes avaliados, todos positivos ao RNA-HCV antes do tratamento, obteve-se resposta ao final do tratamento em 18 (69%), esta chega a 84% nos 19 pacientes portadores do genótipo 3.

O outro estudo em curso é de fase IV, multicêntrico, em vários hospitais cubanos. Até o mês de abril de 2004, iniciaram o tratamento com alfainterferona 2b e ribavirina 245 pacientes positivos ao RNA-HCV por PCR no soro, níveis de ALT pelo menos o dobro do valor normal e com dano histológico avaliado segundo o índice de Knodell. Ao terminar 12 meses de tratamento com alfainterferona 2b, 3×10^6 UI 3 vezes por semana, 42 pacientes de 77 (55%) tiveram negativação do RNA viral. De 45 que concluíram, 20 persistem negativos, 6 meses após o tratamento, com 44% de resposta virológica sustentada. A resposta bioquímica (normalização de ALT) foi de 82% depois do tratamento e 61% de resposta sustentada. Na avaliação histológica ao final do seguimento, incluíram-se 11 de 23 avaliados. Houve 48% de melhora, 26% não alteraram e outros 26% pioraram.

Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

A alfainterferona 2b tem efeito anti-retroviral e tem sido considerado como um fator limitante da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Realizou-se um ensaio randomizado com o propósito de prevenir ou retardar a progressão para a Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS) em indivíduos nas fases iniciais da infecção por HIV, anti-HIV soropositivas, confirmados por *Western blot*, assintomáticos ou com linfadenopatias generalizadas. A administração de alfainterferona 2b, 3×10^6 UI, por via intramuscular, 3 vezes por semana ($n=71$) comparou-se com não-tratamento ($N= 79$). O ensaio durou de outubro de 1987 a fevereiro de 1992. Nesta época ainda não estavam disponíveis em Cuba os fármacos anti-retrovirais. O tratamento prolongado com alfainterferona 2b reduziu significativamente a proporção de indivíduos que desenvolveram qualquer sintoma (controle 58%; alfainterferona 2b 19%; $p < 0,001$) ou desenvolveram AIDS

(controle 34 %; alfainterferona 2b 16 %; $p < 0,05$). O IFN alfa-2b recombinante (CIGB) também retardou a progressão a AIDS, de 67 - 83 meses desde a infecção no grupo controle a 116 - 180 meses nos tratados (IC - 95% do tempo até a progressão). Os indivíduos do grupo alfainterferona 2b tiveram significativamente menos infecções oportunistas assim como complicações não infecciosas relacionadas com a AIDS [10]. O seguimento posterior de até 10 anos dos mesmos pacientes permitiu a análise de sobrevida que foi mais prolongada no grupo que recebeu alfainterferona 2b (127 - 152 meses desde a infecção no grupo tratado vs. 101 - 120 no grupo controle. O grupo tratado com alfainterferona 2b teve uma taxa de sobrevida maior (61 - 77% vs. 24 - 54%, 10 anos desde a infecção e 53 - 69% vs. 34 - 52% aos 7 anos de seguimento). No entanto, as curvas de sobrevida não foram diferentes ao compará-las a partir do momento em que os pacientes desenvolveram AIDS e começaram a receber fármacos antivirais. Em conclusão, a administração de IFN alfa-2b recombinante (CIGB) é útil e prolonga a sobrevida durante os estágios iniciais da infecção por HIV, porém não após o desenvolvimento da AIDS [11].

Leucemia mielóide crônica (LMC)

Foi realizado um primeiro estudo com 8 pacientes. Depois de alcançar a remissão hematológica com bussulfan os pacientes receberam alfainterferona 2b em dias alternados na dose de 10×10^6 UI durante 10 semanas, depois 8×10^6 UI durante 10 semanas, 6×10^6 UI durante 10 semanas e esta mesma dose de 6×10^6 UI durante 30 semanas. Em cada ciclo a alfainterferona 2b foi administrada diariamente nas semanas 5 e 10. Em todos os casos se manteve a remissão hematológica durante o tratamento com alfainterferona 2b. Os períodos de seguimento variaram de 18 a 42 semanas. Em 8 pacientes conseguiu-se redução da proporção de células Ph + em até 30 - 88%, que nunca se observou com quimioterapia. Da mesma forma obtiveram-se reduções significativas de transcobalamina, LDH e muramidase, marcadores de massa celular.

Em um ensaio clínico randomizado e aberto compararam-se os tratamentos de manutenção, depois da remissão hematológica com bussulfan, usando alfainterferona 2b leucocitário (20 pacientes), alfainterferona 2b (10 pacientes), um grupo sem tratamento de manutenção (11 pacientes) e um grupo onde se combinou a alfainterferona 2b com quimioterapia (8 pacientes). Os esquemas de tratamento com alfainterferona 2b foram de $3 - 6 \times 10^6$ UI/m²/dia, 5 vezes por semana durante 6 meses e depois 3×10^6 UI/m², 3 vezes por semana até nova recaída. Em pacientes em que se obteve a remissão clínico-hematológica com bussulfan, o tratamento com alfainterferona 2b durante a fase de manutenção prolongou o intervalo livre de recaídas a $72,5 \pm 5,5$ semanas, enquanto que no grupo não tratado foi de $24,6 \pm 4,2$ semanas. Não houve diferenças com o grupo que recebeu alfainterferona 2b leucocitário nem com o que recebeu a quimioterapia junto com a alfainterferona 2b. No total, os 18 pacientes que receberam alfainterferona 2b tiveram um intervalo livre de recaídas de 69,8 semanas, em média [12].

Sarcoma de Kaposi relacionado com AIDS

A alfainterferona 2b tem sido usada em séries de casos para o tratamento deste tumor. É possível obter remissões depois de 12 - 24 meses de tratamento. Também tem-se usado em aplicações intralesionais. Relatou-se um caso tratado, com bons resultados.

Carcinoma renal

O carcinoma renal metastático é uma das indicações aceitas internacionalmente para o IFN alfa-2b [13]. Há três séries de casos com carcinoma metastático ou operados de carcinoma renal tratados com alfainterferona 2b nos quais utilizou-se a alfainterferona 2b como tratamento adjuvante ou neoadjuvante de manutenção. No primeiro estudo obteve-se 5 respostas objetivas, 3 estabilizações da enfermidade e uma progressão em 9 casos. Em quatro deles a resposta ou estabilização foi de mais de 18 meses. No segundo estudo utilizou-se a alfainterferona 2b combinada com quimioterapia em 6 casos com tumor metastático ou avançado, não operáveis, obtendo-se sobrevida prolongada (42 meses) em um deles. Já em pós-nefrectomia (23 pacientes) ou cirurgia conservadora do tumor (3 pacientes) relatou-se uma sobrevida média de mais de 40 meses, com 15 pacientes vivos por mais de 5 anos.

A terceira série são 15 pacientes nefrectomizados (nefrectomia total sem linfadenectomia), desde 1992 até 2002, que receberam atendimento no Hospital Clínico-Cirúrgico “Manuel Fajardo” da Cidade de Havana, cujos diagnósticos clínicos e anatopatológicos (biópsia tumoral) foram de câncer de células renais, e que receberam como tratamento adjuvante alfainterferona 2b. Houve predomínio do sexo masculino, raça branca, e a idade média foi de 57 anos. Os sintomas referidos na consulta inicial foram predominantemente hematúria e dor. Em 53% dos pacientes a enfermidade estava no estágio I de acordo com a classificação de Robson, 33,3% no estágio II e 6,7 % no estágio III. A mediana da dose total de alfainterferona 2b recebida por esse grupo de pacientes foi de 216×10^6 UI em ciclos de tratamento de 10×10^6 UI semanais divididos em duas ou três doses durante 6 meses. Em 64,3 % dos pacientes houve resposta total e em 35,7% houve progressões, que corresponderam aos óbitos. O tempo médio de sobrevida foi de 104 meses (8,7 anos). Aos dois anos a sobrevida foi de 92,9 % e aos 5 anos 78,6%. Em 93,3% dos pacientes vivos o estado geral 0 da escala da OMS foi mantido (assintomático). A maior resposta ao tratamento relacionou-se de maneira significativa com o hábito de não fumar, estágios I-II da enfermidade e ao tamanho tumoral < 80 mm.

Tricoleucemia

Esta foi a primeira indicação aprovada para a alfainterferona 2b no mundo [14]. Ainda que não se tenham feito estudos nem relatado casos tratados com alfainterferona 2b, incluiu-se a indicação, dada a equivalência entre estas preparações, demonstrada em suas propriedades fisico-químicas, biológicas e a eficácia em outras indicações, assim como os dados de segurança acumulados. Produz-se regressão da enfermidade ou estabilização clínica significativa mesmo que o paciente tenha sido esplenectomizado previamente.

Melanoma maligno

Esta é também uma indicação aprovada para a alfainterferona 2b pela literatura internacional, como terapia adjuvante à cirurgia. Semelhantemente à sua indicação na tricoleucemia, ainda que não se tenham feito estudos nem relatado casos tratados com alfainterferona 2b, incluiu-se a indicação, dada a equivalência entre estas preparações, demonstrada em suas propriedades fisico-químicas, biológicas e a eficácia em outras indicações, assim como os dados de segurança acumulados.

3. CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACODINÂMICA

Alfainterferona 2b é um modificador da resposta imunobiológica, com efeitos antiviral, antiproliferativo e imunomodulador. Todas estas propriedades biológicas descritas foram encontradas na alfainterferona 2b. O efeito antiviral do produto, através da inibição da replicação do DNA e RNA, foi demonstrado em testes realizados em vários sistemas de cultura de células infectadas por vírus. No caso de retrovírus, a reunião de partículas virais é inibida. Em células infectadas por Papilomavírus Humano (HPV), o produto tem demonstrado inibir a expressão dos genes virais.

Quanto à atividade antiproliferativa, os Interferons são as primeiras proteínas naturais observadas com ação reguladora negativa sobre células em crescimento, tendo ação antagônica a todos os fatores de crescimento conhecidos. O efeito é citostático (mais do que citotóxico) e reversível.

O efeito imunomodulador do produto inclui ações sobre vários elementos do sistema imune, tais como: estimulação das atividades líticas das células *natural killer*, linfócitos T citotóxicos e macrófagos sobre as células tumorais infectadas, modificação da produção de anticorpos pelas células B, regulação da expressão de抗ígenos MHC na membrana celular, e a estimulação da produção do Interferon Alfa.

FARMACOCINÉTICA

O metabolismo da alfainterferona 2b não é diferente do encontrado para os Interferons Alfa em geral. Os Interferons alfa são filtrados totalmente nos glomérulos e degradados por proteases durante a reabsorção tubular, de maneira que não reaparecem na circulação sistêmica nem na urina. O metabolismo hepático não parece ser importante neste caso.

A concentração sérica de alfainterferona 2b tem uma grande variação individual. Os níveis máximos de atividade antiviral no soro são alcançados 3-8 horas depois de uma injeção intramuscular ou subcutânea. Este nível é dose dependente (entre 50 e 200 UI/mL quando se administraram 6 milhões UI por essa via). A vida média de eliminação no soro é de cerca de 4 horas.

Contudo, os efeitos biológicos persistem depois que o interferon extracelular foi eliminado. *In vitro*, o efeito protetor induzido por alfainterferona 2b contra a infecção por vírus Mengo ou Herpes em células Hep-2 persiste por pelo menos 30 horas depois de lavar o produto do meio de cultivo. Em voluntários sadios e em indivíduos infectados com hepatite B detecta-se a ativação da 2'5'-oligoadenilato sintetase em linfócitos periféricos até 4 dias após uma administração intramuscular de alfainterferona 2b.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

O produto é contra-indicado para pacientes com reconhecida hipersensibilidade a quaisquer componentes da formulação. Pacientes com alterações no sistema nervoso, como distúrbios epilépticos, desordens psiquiátricas graves, doenças cardíacas graves, doenças autoimunes, alterações do estado imunológico e da coagulação sanguínea, doenças renais e hepáticas graves, alterações da função da tireoíde, diabetes não controlada e doenças pulmonares, devem ter estrita avaliação médica do risco-benefício que o tratamento pode trazer.

Gravidez e lactação

Não está estabelecido o emprego seguro da alfainterferona 2b durante a gravidez e a lactação e o médico deve fazer uma análise de risco versus benefício em cada caso antes de usá-lo.

Informe seu médico a ocorrência de gravidez ou lactação na vigência do tratamento

5. ADVERTENCIAS E PRECAUÇÕES

A monitorização hematológica (hemograma e plaquetas), das transaminases hepáticas, da creatinina e TSH poderá ser realizada a critério médico.

A alfainterferona 2b deve ser administrada com precaução em pacientes com antecedentes de doença cardíaca grave, alterações renais ou hepáticas graves, convulsões ou outra alteração funcional do sistema nervoso central e doenças autoimunes ou alérgicas.

Embora não se tenha demonstrado nenhum efeito cardiotóxico direto, é possível que algum dos efeitos secundários (por exemplo, febre, calafrios, mal-estar geral), freqüentemente associados com a administração de alfainterferona 2b, exacerbarem uma alteração cardíaca anterior.

Devido a que um dos efeitos tóxicos associados com o uso de alfainterferona 2b pode ser a leucopenia, deve-se ser muito cuidadoso ao administrá-lo a pacientes com mielossupressão.

Como o rim é o sítio onde a alfainterferona 2b é excretado, deve-se ter cuidado ao usar alfainterferona 2b em pacientes com função renal comprometida, devendo-se considerar a possibilidade de redução de dose se necessário.

O uso de diferentes preparações de alfainterferona 2b tem sido associado a um aumento de manifestações alérgicas ou autoimunes como broncoconstricção, lúpus eritematoso, psoríase, dermatite atópica ou tiroidite. Embora estes fenômenos tenham ocorrido com muito baixa freqüência com o uso de alfainterferona 2b, deve-se ser cuidadoso.

As reações adversas produzidas por alfainterferona 2b são reversíveis. No caso de ocorrerem, deve-se reduzir a dose ou interromper o tratamento, conforme cada caso, e tomar-se as medidas apropriadas de acordo com a situação do paciente. Embora a experiência geral seja de que os efeitos colaterais diminuam à medida que a terapêutica com alfainterferona 2b prossiga, sua continuação ou reinício nestes casos deve ser monitorada cuidadosamente.

Gravidez e lactação.

Não está estabelecido o emprego seguro da alfainterferona 2b durante a gravidez e a lactação e o médico deve fazer uma análise de risco versus benefício em cada caso antes de usá-lo.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco.

Não há estudos clínicos realizados especificamente em idosos. Entretanto, o produto tem sido usado neste grupo etário com igual perfil de segurança que em outras idades nas mesmas indicações, particularmente as neoplasias.

A alfainterferona 2b tem sido usada em crianças com hepatite viral dos tipos B e C, papilomatose laríngea e respiratória recorrente e em neoplasias malignas. Os efeitos secundários foram semelhantes aos encontrados em adultos, fundamentalmente febre e mal-estar geral. Não foram relatados transtornos do crescimento ou do desenvolvimento psicossomático, mesmo após vários meses de tratamento contínuo.

Carcinogenese, Teratogenese e Mutagenese.

Não há evidência, nem experimental nem da literatura, que sugira algum potencial carcinogênico. Nenhuma das provas realizadas demonstrou ou sugeriu que a alfainterferona 2b possa ser mutagênica ou causar dano cromossômico. As provas realizadas em camundongos não demonstraram nenhum efeito teratogênico ou sobre a fertilidade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A interação do IFN alfa-2b recombinante (CIGB) com outros fármacos não foi ainda completamente avaliada. Recomenda-se cautela na administração concomitante com outros medicamentos.

Pode-se usar o paracetamol durante o tratamento com a alfainterferona 2b, pois além de combater os sintomas de febre e cefaléia, o seu mecanismo de ação não afeta os mecanismos específicos da alfainterferona 2b.

Recomenda-se a administração de paracetamol, como terapia concomitante, em doses de 500mg a 1g, 30 minutos antes da aplicação da alfainterferona 2b. A dose máxima de paracetamol é de 1g, 4 vezes ao dia. A alfainterferona 2b tem ação sinérgica com algumas drogas antitumorais quanto ao efeito antiproliferativo, o que se deve ter em conta ao aplicar a combinação no tratamento de algumas neoplasias, pois pode potencializar o efeito mielossuppressor de ambos os medicamentos. Também tem ação sinérgica, tanto no efeito antiviral como no antiproliferativo, com o interferon gama.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM DO MEDICAMENTO

O biofármaco alfainterferona 2b deve ser conservado sob refrigeração entre 2 e 8°C ao abrigo da luz e umidade.

O prazo de validade deste biofármaco é de 36 meses a partir da data de fabricação. Devem ser seguidos os devidos cuidados de armazenamento.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original

O pó liofilizado deverá ser reconstituído com a quantidade total de diluente da ampola. O diluente é água para injeção estéril e apirogênica. Recomenda-se que o medicamento seja utilizado imediatamente após a reconstituição.

"Depois de aberto, este medicamento deve ser utilizado imediatamente".

O biofármaco alfainterferona 2b é uma pastilha compacta e branca. Após a reconstituição, a solução é transparente, livre de partículas, estéril e com pH entre 6,8 e 7,2 à 25°C.

O diluente é água para injetáveis estéril e apirogênica. É um líquido incolor, inodoro, insípido e com pH entre 5,0 e 7,0 à 25°C.

Deve entrar em contacto com o produtor se encontrar qualquer anormalidade na qualidade do produto.

"Antes de usar, observe o aspecto do medicamento".

"Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças".

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O conteúdo do frasco-ampola deve ser reconstituído com 1 mL de água para injeção estéril e apirogênica, adicionando-se suavemente para evitar a formação de espuma. Deve ser facilmente reconstituído e não conter sólidos em suspensão nem turvação.

Uma vez que o conteúdo do frasco-ampola esteja reconstituído, o produto está pronto para uso. Para assegurar o máximo de atividade, deve ser administrado imediatamente depois de reconstituído. O produto não deve ser usado se após a reconstituição ocorrer formação de precipitado, turvação ou coloração.

A concentração do biofármaco reconstituído pode ser de 3.000.000 UI, 5.000.000 UI ou 10.000.000 UI.

Em adultos a dose é de 3.000.000 a 6.000.000 UI. Em algumas situações particulares de pacientes com câncer podem usar-se doses maiores, levando-se em consideração que os efeitos secundários serão também mais intensos. Em crianças a dose usual é de 3.000.000 a 6.000.000 UI / m² de superfície corporal.

A freqüência de administração varia entre uma vez por dia e, uma, duas ou três vezes por semana. As duas últimas opções são as mais usadas em esquemas prolongados de tratamento.

A via de administração é intramuscular ou subcutânea.

As vias intravenosa, intratecal e intraperitoneal pressupõem a administração por profissional de saúde treinado.

Alguns dos esquemas de tratamento úteis são os seguintes:

Papilomatose Respiratória Recorrente:

Período	Crianças (UI/Kg peso corporal)	Adultos (UI)
1º mês	100.000 3x/semana	6.000.000 3x/semana
2º mês	75.000 3x/semana	3.000.000 3x/semana
3º mês	50.000 3x/semana	3.000.000 3x/semana
4º mês	50.000 2x/semana	3.000.000 3x/semana
5º ao 12º mês	50.000 1x/semana	3.000.000 2x/semana
Após 1 ano	50.000/mês	6.000.000/ mês

Se ocorrer alguma recaída, deve-se regressar ao nível de dose ou freqüência imediatamente superior.

Condiloma Acuminado

6.000.000 UI 3 vezes por semana por via intramuscular durante 6 semanas.

Hepatite B Crônica

Em adultos: 6.000.000 UI Diárias por via intramuscular durante 2 semanas; depois 3 vezes por semana durante 4 semanas e 2 vezes por semana durante 16 semanas, num total de 22 semanas.

Em crianças: 3.000.000 a 6.000.000 UI/m² por via intramuscular 3 vezes por semana durante 16 semanas. Se a criança tiver mais de 12 anos, a dose deve ser de 6.000.000 UI.

Hepatite C Crônica

3.000.000 UI por via intramuscular ou subcutânea, 3 vezes por semana, durante 24 a 48 semanas. A eficácia do tratamento aumenta quando o interferon é combinado, sempre que seja possível, com ribavirina 1000-1250 mg/dia, em 2 tomadas, durante o mesmo período de tempo.

Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

Durante o período assintomático, deve-se utilizar 3.000.000 UI, 3 vezes por semana. Este tratamento deve continuar durante um tempo prolongado, com controle hematológico e monitoramento do possível desenvolvimento de anticorpos anti-alfainterferona 2b.

Em pacientes com Sarcoma de Kaposi recomenda-se a dose de 30.000.000 UI/m² por dia até a obtenção da resposta total, ou durante 12 a 24 meses, dependendo da tolerância. Entretanto, nos casos em que o diagnóstico foi feito precocemente, Interferon alfa induziu remissões totais com uma dose de 6.000.000 UI /dia durante 6 semanas.

Leucemia Mielóide Crônica

Uma vez que se obtenha a remissão hematológica, pode-se administrar alfainterferona 2b em dias alternados. A dose recomendada é de 3.000.000 UI/m² por dia. O tratamento deverá ser interrompido se houver progressão da doença.

Melanoma Maligno

Como adjuvante à cirurgia em pacientes sem lesões residuais, mas em risco de desenvolver recorrências, deve-se empregar alfainterferona 2b 20.000.000 UI, 5 vezes por semana, por via intravenosa ou intramuscular, durante 4 semanas. Posteriormente, 10.000.000 UI, 3 vezes por semana, por via subcutânea ou intramuscular, até um ano de tratamento

Tricoleucemia

Recomenda-se a administração de alfainterferona 2b 2.000.000 UI/ m² de superfície corporal 3x/semana durante 6 meses.

“Siga a orientação do 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”.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas são dependentes da dose e reversíveis. Sua intensidade é geralmente leve (não requer tratamento) ou moderada (responde ao tratamento sintomático). Os pacientes que recebem doses de 6.000.000 UI de alfainterferona 2b podem ter reações adversas graves que requerem medidas adicionais, hospitalização, prolongamento da hospitalização, ou suspensão do tratamento. As reações muito comuns ($>1/10$) foram: fadiga, cefaléia, mialgia, artralgias (dor nas articulações), dor nas pernas, dor nas costas, febre, calafrios, anorexia, pele seca, alopecia, secura nos olhos, diarréia, prurido, ressecamento nasal, disgeusia (distorção ou diminuição do senso do paladar), ageusia (ausência de paladar), sonolência, secura na boca, enjôo, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarréia, tosse, tontura, sonolência, irritabilidade, perda da memória, ansiedade, insônia, depressão, alteração da visão). As reações comuns ($> 1/100$ e $< 1/10$) foram: fraqueza, dispneia, mal estar geral, astenia, fraqueza muscular, síncope, constipação, aftas, dispepsia, flatulência, perda da motivação, sede, aumento do apetite, dor de garganta, dor de ouvido, epistaxe transpiração excessiva, alergia, diminuição da libido, irritação ocular, choro anormal, dispepsia, dor óssea, cistite, atenção diminuída confusão mental, dormência, instabilidade emocional, enxaqueca, formigamento, tremor, melancolia, aumento da pressão arterial, distúrbios da bexiga, dor no peito, dor nos mamilos, eritema, dermatite instabilidade emocional, micose, pesadelos, taquicardia. As reações incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$) foram: Abscesso, agitação, alterações no olfato, alucinações, amputação, ascite, asma, atraso menstrual, candidíase, coriza, dificuldade para conversar, dor ocular, dor testicular, eczema, edema, erupção cutânea, fotofobia, aumento da freqüência urinária, gastroenterite, hemorragia vaginal, hemorróidas, herpes simples, hipoglicemia, hiponatremia, hipotensão, hipotermia, impotência, intolerância a lactose, labirintite, laringite, neuropatia, petequias, pneumonia, rubor súbito de pele, sangramento na gengiva, sangue na urina, sangue nas fezes, sinusite, vaginite, rompimento de varizes esofágicas, zunido nos ouvidos. Também foram relatados casos muito raros ($< 1/10.000$) de reações alérgicas leves (exantema, prurido), e toxicidade cardiovascular.

Tabela 3. Freqüência das principais reações adversas após o uso de alfainterferona 2b. .

Reação Adversa	Freq (%)	Reação Adversa	Freq (%)	Reação Adversa	Freq (%)
Fadiga	84,4	Dor nas pernas	45,4	Prurido	28,4
Cefaléia	79,4	Xerostomia	45,4	Ressecamento nasal	26,2
Mialgia	75,2	Náuseas	42,6	Disgeusia	25,5
Febre	61,7	Tontura	42,6	Sonolência	24,8
Irritabilidade	61,0	Calafrios	39,7	Vômitos	20,6
Anorexia	53,2	Insônia	36,9	Ageusia	19,9
Pele seca	51,1	Xeroftalmia	31,2	Dor abdominal	20,6
Artralgia	48,9	Depressão	29,1	Dorsalgia	19,1
Alopecia	46,8	Diarréia	29,1	Tosse	18,4
Náuseas	4,1	Dores ósseas	1,9	Febrícula	0,9

Fonte: Estudo de vigilância ativa de ventos adversos associados a alfainterferona 2b produzida por Bio-Manguinhos /Fiocruz em pacientes com Hepatite Viral crônica tratados em serviço da SES /RS.

Por outro lado, relatou-se a farmacovigilância do uso de alfainterferona 2b em pacientes com doenças hematológicas, fundamentalmente leucemia mielóide crônica, com um padrão de reações adversas semelhante ao anterior. Nestes grupos relatou-se também um caso de anemia hemolítica aparentemente posterior ao desenvolvimento de auto-anticorpos antieritrocitários.

Um estudo de vigilância ativa da alfainterferona 2b produzida por Bio-Manguinhos realizado no Brasil envolvendo 141 pacientes portadores de hepatite C crônica revelou ao Setor de Farmacovigilância reações adversas no local de aplicação relacionadas a seguir (Tabela 5).

Tabela 4. Freqüência das principais reações adversas no local de aplicação após o uso de Alfainterferona 2b em um total de 7658 aplicações.

Reação Adversa	Freq (%)	Reação Adversa	Freq (%)
Eritema	13,9	Hiperemia	0,3
Dor	4,6	Manchas	0,2
Prurido	1,3	Endurecimento	0,1
Ardência	2,2	Abscesso	0,03
Equimose	1,3	Microvascularização	0,01
Sangramento	0,5		

Fonte:

Outros estudos com alfainterferona 2b de outros fabricantes evidenciaram reações adversas no local de aplicação como ardência, dor, edema, eritema, hematoma, inflamação e sangramento [15], ulceração [16], e necrose cutânea [17].

As reações adversas produzidas por alfainterferona 2b são reversíveis. No caso de ocorrerem, deve-se reduzir a dose pela metade ou interromper o tratamento, conforme cada caso, e tomar-se as medidas apropriadas de acordo com a situação do paciente. Embora a experiência geral seja de que os efeitos colaterais diminuem à medida que a terapêutica com alfainterferona 2b prossiga, sua continuação ou reinício nestes casos deve ser monitorada cuidadosamente.

Imunogenicidade da alfainterferona 2b

As preparações de alfainterferona 2b podem ser imunogênicas em uma proporção variável de pacientes tratados com elas. Os anticorpos gerados podem neutralizar a atividade do interferon e, portanto, impedir ou reverter a resposta ao tratamento. A imunogenicidade da alfainterferona 2b tem sido monitorada nos diferentes ensaios clínicos feitos com este produto. De um total de 563 pacientes tratados com alfainterferona 2b cujos soros foram avaliados, 14 (2,5%) tiveram atividade neutralizante anti-alfainterferona 2b.

Em resumo, os estudos realizados e o monitoramento das reações adversas aos tratamentos com alfainterferona 2b mostram resultados semelhantes quanto ao tipo, apresentação e intensidade, aos relatados para outras preparações que contêm como princípio ativo a alfainterferona 2b.

Em caso 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

As reações adversas a alfainterferona 2b são dose-dependentes. Em doses acima de 10.000.000 UI/m² de superfície corporal são induzidas as mesmas reações adversas, embora com maior intensidade. Foram descritos estados de astenia intensa e depressão em doses muito altas. Estes efeitos são reversíveis. Em caso de superdosagem está indicado tratamento sintomático, com monitorização freqüente dos sinais vitais e observação cuidadosa do paciente.

III) DIZERES LEGAIS

Registro no M.S. nº 1.1063.0111

Responsável Técnico: Maria da Luz F. Leal CRF /RJ Nº 3726.

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos / Bio-Manguinhos

Av. Brasil, 4365 – Rio de Janeiro – RJ.

CEP: 21040-900

CNPJ: 33.781.055/0001-35

SAC.: 0800210310

Indústria Brasileira

PROIBIDA A VENDA NO COMÉRCIO

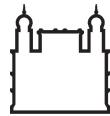
USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



IV) REFERÊNCIAS

1. Deuñas L, Alcantaud V, Alvarez F, et al. Use of Interferon alpha in Laryngeal Papillomatosis: eight years of the national program in Cuba. *J Laryngol Otol* 1997;111:134-140.
2. Díaz de la Rocha A, María J. Alvarez MJ, Sagaró-Delgado B, Guillama E, López-Saura P. Tratamiento combinado tópico y sistémico de condiloma acuminado con interferón alfa-2b o factor de transferencia. Estudio aleatorizado, a doble ciegas, controlado con placebo. *Biotecnología Aplicada* 1997;14(4):248-252.
3. Froutan Pishbijary H, Alamdar Sh, Mirmomen Sh. The efficacy and safety of Interferon Alfa (Heberon) for the treatment of chronic hepatitis B infected subjects in Iran. Report from the Tehran University of Medical Science, Digestive Disease Research Center of "Emam Khomeini" Hospital. Abstract in . *Biotecnología Aplicada* 2001;18(Special number – additional abstracts):E6.
4. Castañeda C, Fragoso T, Limonta M et al. Treatment with human interferon alpha in children and adolescents with chronic active hepatitis. *Arch Arg Pediatría* 1987;85:350-359.

5. Castañeda-Guillot C, Escoba-Capote MP, García-Bacallao E, and Borbolla-Bousquets E. Long-term study of treatment with recombinant alfa-2b interferon in the chronic active hepatitis B virus in children and adolescents. *G.E.N.* 1994;48:219-225.
6. Knodell R.G. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-435.
7. Castañeda C, García E, Grá B, et al. Interferon alfa 2b humano recombinante treatment decreases histological activity in children with chronic hepatitis B. *Acta Gastroenterologica Latinoamericana* 2002;32:35-42.
8. Arus-Soler E, Rivera-Reimón L, Fernández-Naranjo A, Infante-Velázquez M, Jorge-Díaz R, Soto-Argüelles G, López-Saura P, Grá-Oramas B. Tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón alfa-2b recombinante. Estudio clínico controlado, aleatorizado. *Rev Cubana Med* 2000; 39(1):12-20.
9. Francis ML, Meltzer MS, Gendelman HE. Interferons in the persistence, pathogenesis and treatment of HIV infection. *AIDS Res Human Retroviruses* 1992;8:199-207.
10. Rivero J, Limonta M, Aguilera A, Fraga M, López-Saura P. Use of recombinant interferon α in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected individuals. *Biotherapy* 1995;8:23-31.
11. Rivero J, Fraga M, Cancio I, Cuervo J, López-Saura, P. Long-term Treatment with Recombinant Interferon alpha-2b prolongs Survival of Asymptomatic HIV-infected Individuals. *Biotherapy* 1997; 10:107-113.
12. Svarch e, González Otero A, Vergara Domínguez B, et al. Tratamiento de las leucemias en Cuba (1973 – 1995). *Rev Cub Hematología Inmunología Hemoterapia* 1996; 12(2):112-117.
13. Flanigan RC. Advances in immunotherapy and chemotherapy for renal cell carcinoma. In: Rous SN, ed. *Urology annual*. Vol. 11. Malden, Mass., Blackwell Science, 1997:95-105.
14. Quesada JR, Guterman JU, Hersh EM. Treatment of hairy cell leukemia with alpha interferons. *Cancer*. 1986; 57(8 Suppl):1678-80.
15. Disponível [em:
http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/9906A1/DUPLICATIONS_HIELDSYNC/0BE3C5/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/1/ND_P/Main/PFPUI/KFY1fJ2BSonwT/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/11419-t/ContentSetId/30/SearchTerm/interferon/Search Option/BeginWith](http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/9906A1/DUPLICATIONS_HIELDSYNC/0BE3C5/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/1/ND_P/Main/PFPUI/KFY1fJ2BSonwT/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/11419-t/ContentSetId/30/SearchTerm/interferon/Search Option/BeginWith) Acesso em: 28 out.
16. Azagury M, Pauwels C, Kornfeld S, Bataille N, Perie G. Severe cutaneous reactions following interferon injections. *European Journal of Cancer*. 1996; 32A (10): 1821.
17. Plurien F, Le Lostec Z, Pauwels C, Welter Y, Glaser C, de Mazancourt, P, Peltier JY, Mornet P. Nécrose cutanée après injection d'interféron alpha révélant une résistance à la protéine C activée: rapport d'un cas. *Rev Med Interne*. 2000; 21:791-4.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da Notificação/petição que altera a bula				Dados das alterações de Bula		
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
			15/07/2010	601943/10-9	Alteração de texto de bula – adequação RDC 47/2009.	Deferido Ofício nº 0443257146/2014/CPBIH /ANVISA de 04/06/2014.	Apresentações Advertências e Precauções Interações Medicamentosas Modo de Uso Posologia Cuidados de conservação	VP/VPS	- 1 Frasco-Ampola de vidro incolor de 3.000.000 UI, 5.000.000 UI ou 10.000.000 UI + 1 ampola com 1 mL de diluente. - 3 Frascos-Ampola de vidro incolor de 3.000.000 UI, 5.000.000 UI ou 10.000.000 UI + 3 ampolas com 1 mL de diluente.