

biogen idec

AVONEX®
betainterferona 1a

Biogen Idec Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Solução Injetável

**30 mcg/0,5 mL
em seringa preenchida**

AVONEX®

betainterferona 1a

Formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações:

AVONEX® (betainterferona 1a) Solução injetável 30 mcg/0,5 mL: embalagem com 4 seringas preenchidas com dose única e 4 agulhas.

VIA INTRAMUSCULAR (IM).

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 16 ANOS.

Composição:

Cada 0,5 mL contém:

betainterferona 1a 30 mcg (6.000.000 UI)

Excipientes: acetato de sódio triidratado, ácido acético, cloridrato de arginina, polissorbato 20 e água para injetáveis.

1) INDICAÇÕES

AVONEX® (betainterferona 1a) é indicado para o tratamento ambulatorial de pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente, caracterizada por no mínimo duas crises recorrentes de disfunção neurológica (surtos) nos últimos 3 anos, sem evidência de progressão contínua entre os surtos. AVONEX® (betainterferona 1a) retarda a progressão da incapacidade e reduz a frequência dos surtos.

AVONEX® (betainterferona 1a) também é indicado para o tratamento de pacientes que tenham experimentado um único evento desmielinizante associado a um processo inflamatório ativo, grave o suficiente para justificar o tratamento com corticosteróides intravenosos, caso tenham sido excluídos os diagnósticos alternativos e apresentem um risco elevado de desenvolver EM clinicamente definida.

2) RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os efeitos de AVONEX® (betainterferona 1a) no tratamento da EM foram demonstrados num estudo controlado com placebo realizado em 301 pacientes (AVONEX® (betainterferona 1a) n=158, placebo n=143) com esclerose múltipla recorrente-remitente. Devido ao desenho do estudo os pacientes foram seguidos durante períodos de tempo variáveis. Cento e cinquenta pacientes tratados com AVONEX® (betainterferona 1a) completaram 1 ano de estudo e

85 completaram dois anos de estudo. Neste estudo, a porcentagem acumulativa de pacientes que desenvolveram progressão da incapacidade (pela análise da tabela de vida de Kaplan-Meier) no final de dois anos foram de 35% para pacientes tratados com placebo e de 22% para pacientes tratados com AVONEX. A progressão da incapacidade correspondia a um aumento de 1,0 ponto na Expanded Disability Status Scale - EDSS (Escala Expandida do Estado de Incapacidade), mantido durante um período mínimo de seis meses. Também foi demonstrado uma redução correspondente a um terço da taxa anual de recorrências. Este último efeito clínico foi observado após um tratamento superior a um ano.

Um estudo comparativo, duplo cego randomizado, realizado com 802 pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente (AVONEX® (betainterferona 1a) 30 microgramas n=402, AVONEX® (betainterferona 1a) 60 microgramas n=400) não demonstrou diferenças estatisticamente significativas ou tendências entre as dosagens de 30 microgramas e 60 microgramas de AVONEX® (betainterferona 1a) em parâmetros radiológicos (Ressonância Magnética Nuclear – RMN), clínico e geral.

Os efeitos de AVONEX® (betainterferona 1a) no tratamento da EM também foram demonstrados num estudo duplo cego randomizado, realizado em 383 pacientes (AVONEX® (betainterferona 1a) n= 193, placebo n=190) com um único evento desmielinizante associado a, pelo menos, duas lesões cerebrais com imagens de RMN compatíveis com EM. Foi observada uma redução do risco de ocorrência de um segundo evento no grupo tratado com AVONEX® (betainterferona 1a). Também foi observado um efeito sobre os parâmetros radiológicos através de RMN. O risco estimado de um segundo evento foi de 50% em 3 anos e de 39% em 2 anos no grupo do placebo e de 35% (3 anos) e 21% (2 anos) no grupo tratado com AVONEX® (betainterferona 1a). Uma análise post-hoc permitiu concluir que os pacientes em que o RMN basal revelava, pelo menos, 1 lesão realçada por Gadolinio (Gd) e 9 lesões evidenciadas em T2 apresentavam um risco de sofrer um segundo evento após 2 anos de 56% no grupo do placebo e de 21% no grupo tratado com AVONEX® (betainterferona 1a). Porém, o impacto de um tratamento inicial com AVONEX® (betainterferona 1a) é desconhecido, mesmo neste grupo de alto risco, uma vez que o estudo visava principalmente avaliar o tempo decorrido até à ocorrência do segundo evento e não a evolução da doença a longo prazo. Além disso, não existe no momento uma definição perfeitamente estabelecida de um paciente de alto risco, embora uma abordagem mais conservadora considere aceitável um mínimo de 9 lesões hiperintensas em T2 no exame inicial e pelo menos 1 nova lesão evidenciada em T2 ou 1 nova lesão realçada por Gd num exame de seguimento realizado pelo menos três meses após o exame inicial. Em qualquer dos casos, o tratamento deve ser considerado para pacientes classificados como de alto risco.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Jacobs, L. D., Cookfair, D. L., Rudick, R. A., Herndon, R. M., Richert, J. R., Salazar, A. M., Fischer, J. S., Goodkin, D. E., Granger, C. V., Simon, J. H., Alam, J. J., Bartoszak, D. M., Bourdette, D. N., Braiman, J., Brownscheidle, C. M., Coats, M. E., Cohan, S. L., Dougherty, D. S., Kinkel, R. P., Mass, M. K., Munschauer, F. E., Priore, R. L., Pullicino, P. M., Scherokman, B. J., Weinstock-Guttman, B. and Whitham, R. H. (1996), Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol.*, 39: 285–294, 1996 March.

Lawrence D. Jacobs, M.D., Roy W. Beck, M.D., Ph.D., Jack H. Simon, M.D., Ph.D., R. Phillip Kinkel, M.D., Carol M. Brownscheidle, Ph.D., Thomas J. Murray, M.D., Nancy A. Simonian, M.D., Peter J. Slasor, Sc.D., Alfred W. Sandrock, M.D., Ph.D., and the CHAMPS Study Group., N Engl J Med 2000; 343:898-90, 2000 Sep 28.

3) CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

Interferonas são uma família de proteínas que ocorrem naturalmente e que são produzidas por células eucarióticas em resposta a uma infecção viral e a outros indutores biológicos. As interferonas são citocinas que intervêm nas atividades antivirais, antiproliferativas e imunomoduladoras. As três formas principais de interferonas são: alfa, beta e gama. As interferonas alfa e beta são classificadas como interferonas de Tipo I enquanto que a interferona gama é classificada como uma interferona de Tipo II. Estas interferonas possuem atividades biológicas sobrepostas, mas claramente distinguíveis. Elas também podem diferir em relação aos seus locais de síntese celular.

A betainterferona é produzida por vários tipos de células, incluindo fibroblastos e macrófagos. A betainterferona natural e o AVONEX® (betainterferona 1a) são glicosilados e têm uma única porção de carboidrato complexo de ligação-N. Sabe-se que a glicosilação de outras proteínas é conhecida por afetar sua estabilidade, atividade, biodistribuição e meia-vida no sangue. Entretanto, os efeitos da betainterferona que são dependentes da glicosilação não estão completamente definidos.

AVONEX® (betainterferona 1a) exerce seus efeitos biológicos ligando-se a receptores específicos na superfície das células humanas. Esta ligação inicia uma cascata complexa de eventos intracelulares que conduzem à expressão de numerosos marcadores e produtos de gene induzidos pela interferona, que incluem a Classe I do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), proteína Mx, 2',5' - oligoadenilato sintetase, β_2 - microglobulina, e neopterina. Alguns destes produtos foram medidos no soro e em frações celulares de sangue coletado de pacientes tratados com AVONEX® (betainterferona 1a). Após uma única dose intramuscular de AVONEX® (betainterferona 1a), os níveis séricos destes produtos permanecem elevados durante um período mínimo de quatro dias e máximo de uma semana.

Não se sabe se o mecanismo de ação de AVONEX® (betainterferona 1a) em esclerose múltipla é mediado pela mesma via dos efeitos biológicos descritos acima, pois a fisiopatologia da esclerose múltipla não está bem estabelecida.

Propriedades Farmacocinéticas:

A farmacocinética de AVONEX® (betainterferona 1a) em pacientes com esclerose múltipla não foi avaliada. Seus perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos foram investigados em indivíduos saudáveis após doses de 30 a 75 mcg. Os níveis séricos de betainterferona 1a,

medidos por sua atividade antiviral, foram levemente acima dos limites detectáveis após uma dose intramuscular (IM) de 30 mcg, aumentando com doses maiores.

A tabela 1 compara os parâmetros farmacocinéticos gerais depois da administração de uma dose de 60 mcg por vias intramusculares (IM) e subcutâneas (SC) em indivíduos sadios. Depois de uma dose IM, os níveis séricos de betainterferona 1a alcançam um pico máximo entre 3 e 15 horas e logo declinam a uma velocidade coincidente com uma meia vida de eliminação de 10 horas. Os níveis séricos de betainterferona 1a podem ser mantidos após a administração IM devido à absorção prolongada a partir do local de aplicação.

A administração SC da betainterferona 1a não deve ser substituída pela administração IM. Tem-se observado que as administrações SC e IM não apresentam equivalência de parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos após administração em voluntários sadios.

Tabela 1

Parâmetros farmacocinéticos médios após administração de dose única de 60 mcg

Via de administração	AUC (UI.h/mL)	C _{máx} (UI/mL)	T _{máx} (intervalo) (h)	Meia-vida de eliminação (h)
IM	1352	45	9,8 (3 - 15)	10,0
SC	478	30	7,8 (3 - 18)	8,6

Os marcadores de resposta biológica (ex.: neopterina e β_2 - microglobulina) são induzidos pela betainterferona 1a após a administração de doses parenterais de 15 mcg até 75 mcg em indivíduos sadios e pacientes tratados. Os níveis de marcadores de resposta biológica aumentam dentro das primeiras 12 horas após a dose e permanecem elevados por pelo menos 4 dias. Os níveis máximos de marcadores de resposta biológica são observados tipicamente 48 horas após a dose. A relação entre os níveis séricos de betainterferona 1a ou dos níveis destes marcadores de resposta biológica induzidos para os mecanismos pelos quais AVONEX® (betainterferona 1a) exerce seus efeitos na esclerose múltipla é desconhecida.

4) CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade à betainterferona natural ou recombinante, ou qualquer outro componente da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes gestantes ou durante amamentação.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com depressão severa e/ou ideação suicida.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5) ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

AVONEX® (betainterferona 1a) deve ser administrado com precaução em pacientes com depressão ou com histórico de depressão prévia, principalmente aqueles com antecedentes de ideação suicida.

Sabe-se que depressão e a ideação suicida ocorrem com maior frequência na população com esclerose múltipla e em associação com o uso de betainterferona 1a. Os pacientes tratados com betainterferona 1a devem ser aconselhados a comunicar imediatamente ao seu médico qualquer sintoma de depressão e/ou idéias suicidas.

Se um paciente desenvolver depressão ou outros sintomas psiquiátricos graves, este deve ser rigorosamente monitorado durante a terapia com betainterferona 1a e tratado apropriadamente. A interrupção do tratamento com betainterferona 1a deve ser considerada.

AVONEX® (betainterferona 1a) deve ser administrado com cautela em pacientes com histórico de convulsões e em pacientes recebendo tratamento com antiepilepticos, principalmente se a epilepsia não for adequadamente controlada com antiepilepticos.

Recomenda-se um cuidadoso acompanhamento ao administrar AVONEX® (betainterferona 1a) a pacientes com insuficiência renal e hepática graves e a pacientes com mielossupressão grave.

Foram relatados casos de lesão hepática, incluindo hepatite com aumento dos níveis séricos de enzimas hepáticas, hepatite autoimune e insuficiência hepática, associados a betainterferona 1a em estudos pós-comercialização. Em alguns casos, estes eventos ocorreram na presença de outras drogas associadas à lesão hepática. O potencial de efeitos aditivos de drogas múltiplas ou outros agentes hepatotóxicos (por exemplo, álcool) não foram determinados. Os pacientes devem ser monitorados para sinais de lesão hepática e deve-se ter cuidado quando interferonas forem usadas concomitantemente com outros medicamentos associados a lesões hepáticas.

Pacientes com doença cardíaca, como angina, insuficiência cardíaca congestiva ou arritmia, devem ser cuidadosamente monitorados quanto ao agravamento de sua condição clínica durante tratamento com betainterferona 1a. Os sintomas gripais associados à terapia com AVONEX® (betainterferona 1a) podem ser estressantes para pacientes com problemas cardíacos subjacentes.

Anormalidades laboratoriais estão associadas ao uso de interferonas. Portanto, durante o tratamento com AVONEX® (betainterferona 1a) além dos exames laboratoriais normalmente solicitados para pacientes com esclerose múltipla, recomenda-se proceder a contagens totais e diferenciais de leucócitos, contagem de plaquetas e análise bioquímica, incluindo provas de

função hepática. Pacientes com mielossupressão podem requerer monitoramento mais intenso de hemograma completo, com contagem diferencial e plaquetária.

Pacientes podem desenvolver anticorpos para betainterferona 1a. Os anticorpos de alguns destes pacientes reduziram a atividade de betainterferona 1a in vitro (anticorpos neutralizantes). Os anticorpos neutralizantes estão associados a uma redução dos efeitos biológicos in vivo da betainterferona 1a e podem, potencialmente, ser associados a uma redução da eficácia clínica. Estima-se que o platô para a incidência da formação de anticorpo neutralizante seja alcançado após 12 meses de tratamento. Estudos clínicos recentes com pacientes tratados por até 3 anos com betainterferona 1a sugerem que aproximadamente 5% a 8% desenvolvem anticorpos neutralizantes.

O uso de vários ensaios para detectar anticorpos séricos para as interferonas limita a habilidade de comparar a antigenicidade entre diferentes produtos.

Gravidez e lactação:

As informações sobre o uso de betainterferona 1a durante a gravidez são limitadas. Os dados disponíveis indicam que pode haver um aumento no risco de aborto espontâneo.

Mulheres em idade fértil devem ser instruídas a utilizar métodos contraceptivos adequados.

Se uma paciente engravidar ou planeja engravidar enquanto estiver recebendo AVONEX® (betainterferona 1a), ela deve ser informada dos riscos potenciais para o feto e deverá ser recomendada a interrupção do tratamento. Em pacientes com alto grau de recorrências antes do início do tratamento, o risco de surto grave após a descontinuação de AVONEX® (betainterferona 1a) deve ser avaliado frente a um possível risco aumentado de aborto espontâneo.

Não se sabe se a betainterferona 1a é excretada no leite humano. Devido ao potencial para reações adversas graves em lactentes, deve-se avaliar a interrupção da amamentação ou da terapia com AVONEX® (betainterferona 1a).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Idosos:

Os estudos clínicos realizados com AVONEX® (betainterferona 1a) não incluíram um número suficiente de pacientes com idade igual ou superior a 65 anos para permitir determinar se a resposta ao tratamento é diferente da verificada em pacientes mais jovens. Contudo, com base no perfil de eliminação do princípio ativo, não existem razões teóricas que justifiquem a necessidade de um ajuste de dose.

Uso pediátrico

Não há estudos clínicos ou de farmacocinética formais em crianças e adolescentes. Apesar de existirem dados limitados de estudos não controlados e de relatos de caso, sugerindo que o perfil de segurança em adolescentes entre 12 anos e 16 anos tratados com AVONEX®

(betainterferona 1a) é semelhante ao observado em adultos, não há dados sobre a posologia adequada a ser utilizada ou sobre o uso a longo prazo em pacientes entre 12-16 anos de idade. O uso nesta população deve ser feito com precaução.

Não há informação sobre o uso de AVONEX® (betainterferona 1a) em crianças menores de 12 anos de idade e, portanto, o produto não deve ser utilizado por esta população.

Habilidade de dirigir e utilizar máquinas:

Alguns efeitos indesejáveis relatados, como tonturas, podem afetar a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Dados de segurança pré-clínica:

Carcinogênese: não existem dados disponíveis sobre o potencial carcinogênico da betainterferona 1a em animais ou em seres humanos.

Toxicidade crônica: em um estudo de toxicidade de doses repetidas com a duração de 26 semanas realizado com macacos Rhesus por via intramuscular uma vez por semana, administrado em combinação com outro agente modulador autoimune, um anticorpo monoclonal anti-CD40, não foram demonstradas respostas imunes a betainterferona 1a, nem sinais de toxicidade.

Tolerância local: irritação intramuscular não foi avaliada em animais após a administração repetida no mesmo local de injeção.

Mutagênese: testes de mutagênese foram realizados. Os resultados foram negativos.

Redução da fertilidade: foram realizados estudos de fertilidade e desenvolvimento em macacos Rhesus com uma forma relacionada de betainterferona 1a. Em altas doses, efeitos anovulatórios e abortivos foram observados. Efeitos reprodutivos semelhantes relacionados à dosagem também foram observados com outras formas de interferonas alfa e beta. Não foram observados efeitos teratogênicos ou efeitos sobre o desenvolvimento fetal, mas as informações disponíveis sobre os efeitos da betainterferona 1a nos períodos peri e pós-natal são limitadas.

Não há informação disponível sobre os efeitos da betainterferona 1a na fertilidade masculina.

6) INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos formais de interações medicamentosas com AVONEX® (betainterferona 1a) em seres humanos.

A interação de AVONEX® (betainterferona 1a) com corticosteróides ou hormônios adrenocorticotrópicos (ACTH) não foi sistematicamente estudada. Os estudos clínicos indicam que os pacientes com esclerose múltipla podem ser medicados com AVONEX® (betainterferona 1a) e corticosteróides durante os surtos.

Foi relatado que as interferonas reduzem a atividade das enzimas hepáticas dependentes do citocromo P-450 em humanos e em animais. Avaliou-se o efeito da administração de doses elevadas de AVONEX® (betainterferona 1a) sobre o metabolismo dependente do citocromo P-450 em macacos Rhesus, não se observando alterações sobre a atividade do metabolismo hepático.

Recomenda-se precaução quando AVONEX® (betainterferona 1a) for administrado em combinação com medicamentos que apresentem índice terapêutico estreito (índice ou número que reflete a segurança relativa de um medicamento) e sejam muito dependentes do sistema citocromo hepático P-450 para o clearance como, por exemplo, antiepilepticos e algumas classes de antidepressivos.

O uso de interferonas também está associado à ocorrência de alterações laboratoriais: diminuição da contagem de sangue periférico em todas as linhagens celulares.

7) CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

AVONEX® (betainterferona 1a) deve ser conservado sob refrigeração (2°C a 8°C). Não congelar.

Validade do medicamento: 24 meses a partir da data de fabricação desde que observados os cuidados de conservação do produto Avonex® (betainterferona 1a).

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8) POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método e via de administração:

AVONEX® (betainterferona 1a) é destinado para injeção intramuscular (IM). O local da injeção deve ser alternado semanalmente.

O médico poderá prescrever uma agulha de 25 mm, calibre 25 para pacientes os quais este tipo de agulha é o mais adequado à administração de injeção intramuscular.

Instruções para injeção:

AVONEX® (betainterferona 1a) deve ser usado sob a orientação e supervisão de um médico. O paciente poderá fazer a auto-injeção somente se o médico determinar que este procedimento é apropriado, e após um treinamento adequado em técnicas de administração de injeção intramuscular.

As seguintes instruções devem ser fornecidas para os pacientes que administram AVONEX® (betainterferona 1a):

Retire um suporte plástico do refrigerador e assegure-se que a seringa preenchida e a agulha estejam no suporte plástico selado antes do procedimento. Deixe que a solução atinja a temperatura ambiente (15 a 30°C) por aproximadamente 30 minutos antes da injeção. Isto tornará a administração mais confortável.

Não utilize fontes de aquecimento externas, como água quente, para aquecer a solução.

Lave as mãos e coloque todos os itens necessários para a administração em uma superfície limpa. Prepare chumaços de algodão umedecidos em álcool e curativos adesivos (não fornecidos).

Os restos de solução na injeção devem ser descartados.

Posologia:

A dose recomendada de AVONEX® (betainterferona 1a) para o tratamento de esclerose múltipla recorrente-remitente é de 30 mcg, administrada por via intramuscular, uma vez por semana. Essa dose corresponde ao conteúdo de uma seringa preenchida com 0,5mL de solução injetável.

Não foi demonstrado qualquer benefício adicional quando se administra uma dose mais elevada (60 mcg) uma vez por semana.

Titulação da dose:

A titulação da dose de AVONEX® (betainterferona 1a) pode ser realizada no início do tratamento para reduzir a incidência e a severidade de sintomas do tipo gripal. Esta titulação pode ser feita iniciando-se a terapia com incrementos de $\frac{1}{4}$ de dose por semana, atingindo a dose completa (30 microgramas/semana) na quarta semana de tratamento.

Um esquema de titulação alternativo pode ser realizado iniciando-se a terapia com aproximadamente $\frac{1}{2}$ da dose de AVONEX® (betainterferona 1a) uma vez por semana antes de aumentar para a dose completa. Após o período inicial de titulação, a dose completa de 30 mcg uma vez por semana deve ser atingida e mantida de modo a obter a eficácia adequada.

Antes da injeção e durante as 24 horas que se seguem a cada injeção, aconselha-se a administração de um analgésico antipirético para reduzir os sintomas do tipo gripal associados à administração de AVONEX® (betainterferona 1a). Estes sintomas estão geralmente presentes durante os primeiros meses de tratamento.

Não se conhece, atualmente, qual deverá ser a duração do tratamento. Os pacientes devem ser submetidos a uma avaliação clínica após dois anos de tratamento; a continuidade do tratamento deve ser decidida pelo médico em função da especificidade de cada caso. O tratamento deve ser interrompido se o paciente desenvolver esclerose múltipla secundariamente progressiva.

9) REAÇÕES ADVERSAS

Frequência das Reações Adversas	
> 1/10 pacientes-ano (> 10%)	Muito comum
> 1/100 e < 1/10 pacientes-ano (> 1% e < 10%)	Comum (frequente)
> 1/1.000 e < 1/100 pacientes-ano (> 0,1% e < 1%)	Incomum (infrequente)
> 1/10.000 e < 1/1.000 pacientes-ano (> 0,01% e < 0,1%)	Rara
< 1/10.000 pacientes-ano (< 0,01%)	Muito rara

Pacientes-ano é a soma de indivíduos por unidade de tempo no qual o paciente foi exposto ao AVONEX® (betainterferona 1a) antes de apresentar reações adversas no estudo. Por exemplo: 100 pacientes-ano podem ser observados em 100 pacientes que estiveram em tratamento por um ano, ou em 200 pacientes em tratamento por meio ano.

Os efeitos adversos estão apresentados em seus grupos de frequência em ordem decrescente, de acordo com a sua severidade.

Reação muito comum (> 1/10 pacientes-ano):

Gerais: cefaléia, febre, calafrios (ocorrem com maior frequência no início do tratamento), sintomas de tipo gripal (inespecíficos).

A titulação da dose de AVONEX® (betainterferona 1a) no início do tratamento demonstrou uma redução na gravidade e na incidência dos sintomas de tipo gripal.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10 pacientes-ano):

Gerais: astenia (ocorre com maior frequência no início do tratamento), dor.

Sistema digestivo: náusea (ocorre com maior frequência no início do tratamento), diarréia, vômitos.

Sistema músculo-esquelético: mialgia (ocorre com maior frequência no início do tratamento), artralgia, dor músculo-esquelética, hipertonia.

Sistema nervoso: depressão, insônia.

Sistema hematológico e linfático: equimoses no local da injeção.

Metabólicos e nutricionais: anorexia.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100 pacientes-ano):

Pele e anexos: alopecia.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000 pacientes-ano):

Sistema respiratório: dispneia.

Durante os estudos clínicos e pós-marketing:

Outros efeitos adversos identificados em estudos (estudos clínicos e de observação, com um período de acompanhamento de 2 a 6 anos) ou através de relatos espontâneos pós-marketing, com frequência desconhecida, estão listados abaixo:

Gerais: reação ou inflamação no local da injeção (incluindo dor, inflamação e casos raros de abscesso ou celulite que possam requerer intervenção cirúrgica), dor torácica, dor abdominal, dor de dente, infecção.

Sistema cardiovascular: vasodilatação, arritmia, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca congestiva, dor torácica, palpitações, taquicardia.

Sistema endócrino: hiper e hipotireoidismo.

Sistema hematológico e linfático: pancitopenia, trombocitopenia, anemia.

Sistema músculo-esquelético: artrite, fraqueza muscular severa.

Sistema nervoso: parestesia, síncope (um episódio de síncope pode ocorrer após injeção de AVONEX® (betainterferona 1a), normalmente no início do tratamento sem repetição nas injeções subsequentes), enxaqueca, vertigem.

Sistema respiratório: infecção no trato respiratório superior, sinusite, bronquite.

Pele e anexos: prurido, erupção cutânea (incluindo erupção vesicular).

Órgão dos sentidos: distúrbios oculares.

Urogenital: infecção do trato urinário, constituintes urinários anormais.

Disfunção do sistema imune: anafilaxia, reação alérgica, urticária.

Disfunção psiquiátrica: ideação suicida, ansiedade, confusão, labilidade emocional, psicose.

Disfunção hepatobiliar: anormalidade na função hepática, hepatite, hepatite auto-imune.

Desordens do sistema reprodutivo: metrorragia, menorragia.

Nenhum paciente tratado com betainterferona 1a tentou suicídio nos dois estudos controlados com placebo. Em um estudo clínico com pacientes que apresentaram eventos de desmielinização, os pacientes tratados com betainterferona 1a foram mais suscetíveis à depressão do que os pacientes tratados com placebo (20% do grupo com betainterferona 1a vs. 13% do grupo placebo). Em um estudo clínico com pacientes em surto, tendências suicidas foram observadas com maior frequência em pacientes tratados com betainterferona 1a (4% do grupo com betainterferona 1a vs. 1% do grupo placebo).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10) SUPERDOSE

Nenhum caso de superdosagem foi relatado. Entretanto, em caso de superdosagem, o paciente deve ser hospitalizado para observação e deve ser fornecido tratamento de suporte.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.6993.0001.002-0

Farm. Resp.: Milton Castro - CRF GO nº 8.070

Fabricado e embalado por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG - Langenargen, Alemanha

Embalado por (embalagem secundária):

Biogen Idec Allé 1 - Hillerød, Dinamarca

ou

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG - Mooswiesen, Ravensburg, Alemanha

Registrado por:

Biogen Idec Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Avenida Doutor Cardoso de Melo, 1184 - 17º andar - Vila Olímpia

CEP 04548-004 - São Paulo - SP

biogen idec

CNPJ 07.986.222/0001-74

Importado e comercializado por:

Biogen Idec Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia BR-153, SN, Km 42 - Parte B, Subparte R - Zona Urbana
Parque Calixtópolis
CEP 75135-040 - Anápolis - GO
CNPJ 07.986.222/0003-36

Biogen Idec Atendimento ao Cliente: 0800 7240055

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Nº de lote, data de fabricação e validade: vide rótulo e cartucho.

Esta bulha foi aprovada pela Anvisa em 22/12/2014.



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/4/2013	0281634/13-2	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/4/2013	0281634/13-2	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12		• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução injetável 30 mcg/0,5 mL(caneta preenchida) Solução injetável 30 mcg/0,5 mL(seringa preenchida)
25/4/2013	0321282/13-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/4/2013	0321282/13-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		• RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	Solução injetável 30 mcg/0,5 mL(caneta preenchida) Solução injetável 30 mcg/0,5 mL(seringa preenchida)
20/2/2014	0131921/14-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/3/2011	257775/11-5	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	13/2/2014	• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO • QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • CONTRAINDICAÇÕES • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução injetável 30 mcg/0,5 mL(caneta preenchida) Solução injetável 30 mcg/0,5 mL(seringa preenchida)
13/1/2015		10456 -	07/12/2011	614802/11-6	1532 –	22/12/2014	• POSOLOGIA E MODO	VP/VPS	Solução injetável



		PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Posologia		DE USAR <ul style="list-style-type: none">• REAÇÕES ADVERSAS• COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?		30 mcg/0,5 mL(seringa preenchida)
--	--	--	--	--	---	--	--	--	---

biogen idec

AVONEX®
betainterferona 1a

Biogen Idec Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Solução Injetável

**30 mcg/0,5 mL
em caneta preenchida**

AVONEX®

betainterferona 1a

Formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações:

AVONEX® (betainterferona 1a) Solução injetável 30 mcg/0,5 mL: embalagem com 4 canetas contendo 4 seringas preenchidas com dose única, 4 agulhas e 4 capas de proteção para a caneta.

VIA INTRAMUSCULAR (IM).

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 16 ANOS.

Composição:

Cada 0,5 mL contém:

betainterferona 1a 30 mcg (6.000.000 UI)

Excipientes: acetato de sódio triidratado, ácido acético, cloridrato de arginina, polissorbato 20 e água para injetáveis.

1) INDICAÇÕES

AVONEX® (betainterferona 1a) é indicado para o tratamento ambulatorial de pacientes com Esclerose Múltipla recorrente-remitente, caracterizada por no mínimo duas crises recorrentes de disfunção neurológica (surtos) nos últimos 3 anos, sem evidência de progressão contínua entre os surtos. AVONEX® (betainterferona 1a) retarda a progressão da incapacidade e reduz a frequência dos surtos.

AVONEX® (betainterferona 1a) também é indicado para o tratamento de pacientes que tenham experimentado um único evento desmielinizante associado a um processo inflamatório ativo, grave o suficiente para justificar o tratamento com corticosteróides intravenosos, caso tenham sido excluídos os diagnósticos alternativos e apresentem um risco elevado de desenvolver EM clinicamente definida.

2) RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os efeitos de AVONEX® (betainterferona 1a) no tratamento da EM foram demonstrados em um estudo controlado com placebo realizado em 301 pacientes (AVONEX® (betainterferona 1a) n=158, placebo n=143) com esclerose múltipla recorrente-remitente. Devido ao desenho do estudo os pacientes foram seguidos durante períodos de tempo variáveis. Cento e

cinquenta pacientes tratados com AVONEX® (betainterferona 1a) completaram 1 ano de estudo e 85 completaram dois anos de estudo. Neste estudo, a porcentagem acumulativa de pacientes que desenvolveram progressão da incapacidade (pela análise da tabela de vida de Kaplan-Meier) no final de dois anos foram de 35% para pacientes tratados com placebo e de 22% para pacientes tratados com AVONEX®. A progressão da incapacidade correspondia a um aumento de 1,0 ponto na Expanded Disability Status Scale - EDSS (Escala Expandida do Estado de Incapacidade), mantido durante um período mínimo de seis meses. Também foi demonstrada uma redução correspondente a um terço da taxa anual de recorrências. Este último efeito clínico foi observado após um tratamento superior a um ano.

Um estudo comparativo, duplo cego randomizado, realizado com 802 pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente (AVONEX® (betainterferona 1a) 30 microgramas n=402, AVONEX® (betainterferona 1a) 60 microgramas n=400) não demonstrou diferenças estatisticamente significativas ou tendências entre as dosagens de 30 microgramas e 60 microgramas de AVONEX® (betainterferona 1a) em parâmetros radiológicos (Ressonância Magnética Nuclear – RMN), clínico e geral.

Os efeitos de AVONEX® (betainterferona 1a) no tratamento da EM também foram demonstrados num estudo duplo cego randomizado, realizado em 383 pacientes (AVONEX® (betainterferona 1a) n= 193, placebo n=190) com um único evento desmielinizante associado a, pelo menos, duas lesões cerebrais com imagens de RMN compatíveis com EM. Foi observada uma redução do risco de ocorrência de um segundo evento no grupo tratado com AVONEX® (betainterferona 1a). Também foi observado um efeito sobre os parâmetros radiológicos através de RMN. O risco estimado de um segundo evento foi de 50% em 3 anos e de 39% em 2 anos no grupo do placebo e de 35% (3 anos) e 21% (2 anos) no grupo tratado com AVONEX® (betainterferona 1a). Uma análise post-hoc permitiu concluir que os pacientes em que o RMN basal revelava, pelo menos, 1 lesão realçada por Gadolinio (Gd) e 9 lesões evidenciadas em T2 apresentavam um risco de sofrer um segundo evento após 2 anos de 56% no grupo do placebo e de 21% no grupo tratado com AVONEX® (betainterferona 1a). Porém, o impacto de um tratamento inicial com AVONEX® (betainterferona 1a) é desconhecido, mesmo neste grupo de alto risco, uma vez que o estudo visava principalmente avaliar o tempo decorrido até à ocorrência do segundo evento e não a evolução da doença a longo prazo. Além disso, não existe no momento uma definição perfeitamente estabelecida de um paciente de alto risco, embora uma abordagem mais conservadora considere aceitável um mínimo de 9 lesões hiperintensas em T2 no exame inicial e pelo menos 1 nova lesão evidenciada em T2 ou 1 nova lesão realçada por Gd num exame de seguimento realizado pelo menos três meses após o exame inicial. Em qualquer dos casos, o tratamento deve ser considerado para pacientes classificados como de alto risco.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Jacobs, L. D., Cookfair, D. L., Rudick, R. A., Herndon, R. M., Richert, J. R., Salazar, A. M., Fischer, J. S., Goodkin, D. E., Granger, C. V., Simon, J. H., Alam, J. J., Bartoszak, D. M., Bourdette, D. N., Braiman, J., Brownscheidle, C. M., Coats, M. E., Cohan, S. L., Dougherty, D. S., Kinkel, R. P., Mass, M. K., Munschauer, F. E., Priore, R. L., Pullicino, P. M., Scherokman, B. J., Weinstock-Guttman, B. and Whitham, R. H. (1996), Intramuscular

interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol., 39: 285–294, 1996 March.

Lawrence D. Jacobs, M.D., Roy W. Beck, M.D., Ph.D., Jack H. Simon, M.D., Ph.D., R. Phillip Kinkel, M.D., Carol M. Brownscheidle, Ph.D., Thomas J. Murray, M.D., Nancy A. Simonian, M.D., Peter J. Slasor, Sc.D., Alfred W. Sandrock, M.D., Ph.D., and the CHAMPS Study Group., N Engl J Med 2000; 343:898-90, 2000 Sep 28.

3) CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

Interferonas são uma família de proteínas que ocorrem naturalmente e que são produzidas por células eucarióticas em resposta a uma infecção viral e a outros indutores biológicos. As interferonas são citocinas que intervêm nas atividades antivirais, antiproliferativas e imunomoduladoras. As três formas principais de interferonas são: alfa, beta e gama. As interferonas alfa e beta são classificadas como interferonas de Tipo I enquanto que a interferona gama é classificada como uma interferona de Tipo II. Estas interferonas possuem atividades biológicas sobrepostas, mas claramente distinguíveis. Elas também podem diferir em relação aos seus locais de síntese celular.

A betainterferona é produzida por vários tipos de células, incluindo fibroblastos e macrófagos. A betainterferona natural e o AVONEX® (betainterferona 1a) são glicosilados e têm uma única porção de carboidrato complexo de ligação-N. Sabe-se que a glicosilação de outras proteínas é conhecida por afetar sua estabilidade, atividade, biodistribuição e meia-vida no sangue. Entretanto, os efeitos da betainterferona que são dependentes da glicosilação não estão completamente definidos.

AVONEX® (betainterferona 1a) exerce seus efeitos biológicos ligando-se a receptores específicos na superfície das células humanas. Esta ligação inicia uma cascata complexa de eventos intracelulares que conduzem à expressão de numerosos marcadores e produtos de gene induzidos pela interferona, que incluem a Classe I do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), proteína Mx, 2',5' - oligoadenilato sintetase, β_2 - microglobulina, e neopterina. Alguns destes produtos foram medidos no soro e em frações celulares de sangue coletado de pacientes tratados com AVONEX® (betainterferona 1a). Após uma única dose intramuscular de AVONEX® (betainterferona 1a), os níveis séricos destes produtos permanecem elevados durante um período mínimo de quatro dias e máximo de uma semana.

Não se sabe se o mecanismo de ação de AVONEX® (betainterferona 1a) em esclerose múltipla é mediado pela mesma via dos efeitos biológicos descritos acima, pois a fisiopatologia da esclerose múltipla não está bem estabelecida.

Propriedades Farmacocinéticas:

A farmacocinética de AVONEX® (betainterferona 1a) em pacientes com esclerose múltipla não foi avaliada. Seus perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos foram investigados em indivíduos sadios após doses de 30 a 75 mcg. Os níveis séricos de betainterferona 1a, medidos por sua atividade antiviral, foram levemente acima dos limites detectáveis após uma dose intramuscular (IM) de 30 mcg, aumentando com doses maiores.

A tabela 1 compara os parâmetros farmacocinéticos gerais depois da administração de uma dose de 60 mcg por vias intramusculares (IM) e subcutâneas (SC) em indivíduos sadios. Depois de uma dose IM, os níveis séricos de betainterferona 1a alcançam um pico máximo entre 3 e 15 horas e logo declinam a uma velocidade coincidente com uma meia vida de eliminação de 10 horas. Os níveis séricos de betainterferona 1a podem ser mantidos após a administração IM devido à absorção prolongada a partir do local de aplicação.

A administração SC da betainterferona 1a não deve ser substituída pela administração IM. Tem-se observado que as administrações SC e IM não apresentam equivalência de parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos após administração em voluntários sadios.

Tabela 1

Parâmetros farmacocinéticos médios após administração de dose única de 60 mcg

Via de administração	AUC (UI.h/mL)	C _{máx} (UI/mL)	T _{máx} (intervalo) (h)	Meia-vida de eliminação (h)
IM	1352	45	9,8 (3 - 15)	10,0
SC	478	30	7,8 (3 - 18)	8,6

Os marcadores de resposta biológica (ex.: neopterina e β_2 - microglobulina) são induzidos pela betainterferona 1a após a administração de doses parenterais de 15 mcg até 75 mcg em indivíduos sadios e pacientes tratados. Os níveis de marcadores de resposta biológica aumentam dentro das primeiras 12 horas após a dose e permanecem elevados por pelo menos 4 dias. Os níveis máximos de marcadores de resposta biológica são observados tipicamente 48 horas após a dose. A relação entre os níveis séricos de betainterferona 1a ou dos níveis destes marcadores de resposta biológica induzidos para os mecanismos pelos quais AVONEX® (betainterferona 1a) exerce seus efeitos na esclerose múltipla é desconhecida.

4) CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade à betainterferona natural ou recombinante, ou qualquer outro componente da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes gestantes ou durante amamentação.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com depressão severa e/ou ideação suicida.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5) ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

AVONEX® (betainterferona 1a) deve ser administrado com precaução em pacientes com depressão ou com histórico de depressão prévia, principalmente aqueles com antecedentes de ideação suicida.

Sabe-se que depressão e a ideação suicida ocorrem com maior frequência na população com esclerose múltipla e em associação com o uso de betainterferona 1a. Os pacientes tratados com betainterferona 1a devem ser aconselhados a comunicar imediatamente ao seu médico qualquer sintoma de depressão e/ou idéias suicidas.

Se um paciente desenvolver depressão ou outros sintomas psiquiátricos graves, este deve ser rigorosamente monitorado durante a terapia com betainterferona 1a e tratado apropriadamente. A interrupção do tratamento com betainterferona 1a deve ser considerada.

AVONEX® (betainterferona 1a) deve ser administrado com cautela em pacientes com histórico de convulsões e em pacientes recebendo tratamento com antiepilepticos, principalmente se a epilepsia não for adequadamente controlada com antiepilepticos.

Recomenda-se um cuidadoso acompanhamento ao administrar AVONEX® (betainterferona 1a) a pacientes com insuficiência renal e hepática graves e a pacientes com mielossupressão grave.

Foram relatados casos de lesão hepática, incluindo hepatite com aumento dos níveis séricos de enzimas hepáticas, hepatite autoimune e insuficiência hepática, associados à betainterferona 1a em estudos pós-comercialização. Em alguns casos, estes eventos ocorreram na presença de outras drogas associadas à lesão hepática. O potencial de efeitos aditivos de drogas múltiplas ou outros agentes hepatotóxicos (por exemplo, álcool) não foram determinados. Os pacientes devem ser monitorados para sinais de lesão hepática e deve-se ter cuidado quando interferonas forem usadas concomitantemente com outros medicamentos associados a lesões hepáticas.

Pacientes com doença cardíaca, como angina, insuficiência cardíaca congestiva ou arritmia, devem ser cuidadosamente monitorados quanto ao agravamento de sua condição clínica durante tratamento com betainterferona 1a. Os sintomas gripais associados à terapia com

AVONEX® (betainterferona 1a) podem ser estressantes para pacientes com problemas cardíacos subjacentes.

Anormalidades laboratoriais estão associadas ao uso de interferonas. Portanto, durante o tratamento com AVONEX® (betainterferona 1a) além dos exames laboratoriais normalmente solicitados para pacientes com esclerose múltipla, recomenda-se proceder a contagens totais e diferenciais de leucócitos, contagem de plaquetas e análise bioquímica, incluindo provas de função hepática. Pacientes com mielossupressão podem requerer monitoramento mais intenso de hemograma completo, com contagem diferencial e plaquetária.

Pacientes podem desenvolver anticorpos para betainterferona 1a. Os anticorpos de alguns destes pacientes reduziram a atividade de betainterferona 1a in vitro (anticorpos neutralizantes). Os anticorpos neutralizantes estão associados a uma redução dos efeitos biológicos in vivo da betainterferona 1a e podem, potencialmente, ser associados a uma redução da eficácia clínica. Estima-se que o platô para a incidência da formação de anticorpo neutralizante seja alcançado após 12 meses de tratamento. Estudos clínicos recentes com pacientes tratados por até 3 anos com betainterferona 1a sugerem que aproximadamente 5% a 8% desenvolvem anticorpos neutralizantes.

O uso de vários ensaios para detectar anticorpos séricos para as interferonas limita a habilidade de comparar a antigenicidade entre diferentes produtos.

Gravidez e lactação:

As informações sobre o uso de betainterferona 1a durante a gravidez são limitadas. Os dados disponíveis indicam que pode haver um aumento no risco de aborto espontâneo.

Mulheres em idade fértil devem ser instruídas a utilizar métodos contraceptivos adequados.

Se uma paciente engravidar ou planeja engravidar enquanto estiver recebendo AVONEX® (betainterferona 1a), ela deve ser informada dos riscos potenciais para o feto e deverá ser recomendada a interrupção do tratamento. Em pacientes com alto grau de recorrências antes do início do tratamento, o risco de surto grave após a descontinuação de AVONEX® (betainterferona 1a) deve ser avaliado frente a um possível risco aumentado de aborto espontâneo.

Não se sabe se a betainterferona 1a é excretada no leite humano. Devido ao potencial para reações adversas graves em lactentes, deve-se avaliar a interrupção da amamentação ou da terapia com AVONEX® (betainterferona 1a).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Idosos:

Os estudos clínicos realizados com AVONEX® (betainterferona 1a) não incluíram um número suficiente de pacientes com idade igual ou superior a 65 anos para permitir determinar se a resposta ao tratamento é diferente da verificada em pacientes mais jovens.

Contudo, com base no perfil de eliminação do princípio ativo, não existem razões teóricas que justifiquem a necessidade de um ajuste de dose.

Uso pediátrico:

Não há estudos clínicos ou de farmacocinética formais em crianças e adolescentes. Apesar de existirem dados limitados de estudos não controlados e de relatos de caso, sugerindo que o perfil de segurança em adolescentes entre 12 anos e 16 anos tratados com AVONEX® (betainterferona 1a) é semelhante ao observado em adultos, não há dados sobre a posologia adequada a ser utilizada ou sobre o uso a longo prazo em pacientes entre 12-16 anos de idade. O uso nesta população deve ser feito com precaução.

Não há informação sobre o uso de AVONEX® (betainterferona 1a) em crianças menores de 12 anos de idade e, portanto, o produto não deve ser utilizado por esta população.

Habilidade de dirigir e utilizar máquinas:

Alguns efeitos indesejáveis relatados, como tonturas, podem afetar a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Dados de segurança pré-clínica:

Carcinogênese: não existem dados disponíveis sobre o potencial carcinogênico da betainterferona 1a em animais ou em seres humanos.

Toxicidade crônica: em um estudo de toxicidade de doses repetidas com a duração de 26 semanas realizado com macacos Rhesus por via intramuscular uma vez por semana, administrado em combinação com outro agente modulador autoimune, um anticorpo monoclonal anti-CD40, não foram demonstradas respostas imunes a betainterferona 1a, nem sinais de toxicidade.

Tolerância local: irritação intramuscular não foi avaliada em animais após a administração repetida no mesmo local de injeção.

Mutagênese: testes de mutagênese foram realizados. Os resultados foram negativos.

Redução da fertilidade: foram realizados estudos de fertilidade e desenvolvimento em macacos Rhesus com uma forma relacionada de betainterferona 1a. Em altas doses, efeitos anovulatórios e abortivos foram observados. Efeitos reprodutivos semelhantes relacionados à dosagem também foram observados com outras formas de interferonas alfa e beta. Não foram observados efeitos teratogênicos ou efeitos sobre o desenvolvimento fetal, mas as informações disponíveis sobre os efeitos da betainterferona 1a nos períodos peri e pós-natal são limitadas.

Não há informação disponível sobre os efeitos da betainterferona 1a na fertilidade masculina.

6) INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos formais de interações medicamentosas com AVONEX® (betainterferona 1a) em seres humanos.

A interação de AVONEX® (betainterferona 1a) com corticosteróides ou hormônios adrenocorticótropicos (ACTH) não foi sistematicamente estudada. Os estudos clínicos indicam que os pacientes com esclerose múltipla podem ser medicados com AVONEX® (betainterferona 1a) e corticosteróides durante os surtos.

Foi relatado que as interferonas reduzem a atividade das enzimas hepáticas dependentes do citocromo P-450 em humanos e em animais. Avaliou-se o efeito da administração de doses elevadas de AVONEX® (betainterferona 1a) sobre o metabolismo dependente do citocromo P-450 em macacos Rhesus, não se observando alterações sobre a atividade do metabolismo hepático.

Recomenda-se precaução quando AVONEX® (betainterferona 1a) for administrado em combinação com medicamentos que apresentem índice terapêutico estreito (índice ou número que reflete a segurança relativa de um medicamento) e sejam muito dependentes do sistema citocromo hepático P-450 para o clearance como, por exemplo, antiepilepticos e algumas classes de antidepressivos.

O uso de interferonas também está associado à ocorrência de alterações laboratoriais: diminuição da contagem de sangue periférico em todas as linhagens celulares.

7) CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

AVONEX® (betainterferona 1a) deve ser conservado sob refrigeração (2°C a 8°C). Não congelar.

Validade do medicamento: 24 meses a partir da data de fabricação desde que observados os cuidados de conservação do produto AVONEX® (betainterferona 1a).

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8) POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método e via de administração:

AVONEX® (betainterferona 1a) é destinado para injeção intramuscular (IM). O local da injeção deve ser alternado semanalmente.

Instruções para injeção:

AVONEX® (betainterferona 1a) deve ser usado sob orientação médica.

As seguintes instruções devem ser fornecidas para os pacientes:

Retire um cartucho do refrigerador. Assegure-se do conteúdo do cartucho antes do início do procedimento: uma caneta, uma agulha e uma capa de proteção para a caneta. Deixe que o produto atinja a temperatura ambiente (15 a 30°C) por aproximadamente 30 minutos antes da injeção. Isto tornará a administração mais confortável.

Não utilize fontes de aquecimento externas, como água quente, para aquecer o produto.

Lave as mãos e coloque os itens necessários para a administração em uma superfície limpa. Prepare chumaços de algodão umedecidos em álcool e curativos adesivos (não fornecidos).

A caneta utilizada para a injeção deve ser descartada em um recipiente apropriado para eliminar materiais injetáveis com segurança.

Posologia:

A dose recomendada de AVONEX® (betainterferona 1a) para o tratamento de Esclerose Múltipla recorrente-remitente é de 30 mcg, administrada por via intramuscular, uma vez por semana. Essa dose corresponde ao conteúdo de uma caneta com a seringa preenchida com 0,5 mL de solução injetável.

Não foi demonstrado qualquer benefício adicional quando se administra uma dose mais elevada (60 mcg) uma vez por semana.

Antes da injeção e durante as 24 horas que se seguem a cada injeção, aconselha-se a administração de um analgésico antipirético para reduzir os sintomas gripais associados à administração de AVONEX® (betainterferona 1a). Estes sintomas estão geralmente presentes durante os primeiros meses de tratamento.

Não se conhece, atualmente, qual deverá ser a duração do tratamento. Os pacientes devem ser submetidos a uma avaliação clínica após dois anos de tratamento; a continuidade do tratamento deve ser decidida pelo médico em função da especificidade de cada caso. O tratamento deve ser interrompido se o paciente desenvolver esclerose múltipla secundariamente progressiva.

9) REAÇÕES ADVERSAS

Frequência das Reações Adversas	
> 1/10 pacientes-ano (> 10%)	Muito comum
> 1/100 e < 1/10 pacientes-ano (> 1% e < 10%)	Comum (frequente)
> 1/1.000 e < 1/100 pacientes-ano (> 0,1% e < 1%)	Incomum (infrequente)
> 1/10.000 e < 1/1.000 pacientes-ano (> 0,01% e < 0,1%)	Rara
< 1/10.000 pacientes-ano (< 0,01%)	Muito rara

Pacientes-ano é a soma de indivíduos por unidade de tempo no qual o paciente foi exposto ao AVONEX® (betainterferona 1a) antes de apresentar reações adversas no estudo. Por exemplo: 100 pacientes-ano podem ser observados em 100 pacientes que estiveram em tratamento por um ano, ou em 200 pacientes em tratamento por meio ano.

Os efeitos adversos estão apresentados em seus grupos de frequência em ordem decrescente, de acordo com a sua severidade.

Reação muito comum (> 1/10 pacientes-ano):

Gerais: cefaléia, febre, calafrios (ocorrem com maior frequência no início do tratamento), sintomas de tipo gripal (inespecíficos).

Reação comum (> 1/100 e < 1/10 pacientes-ano):

Gerais: astenia (ocorre com maior frequência no início do tratamento), dor.

Sistema digestivo: náusea (ocorre com maior frequência no início do tratamento), diarréia, vômitos.

Sistema músculo-esquelético: mialgia (ocorre com maior frequência no início do tratamento), artralgia, dor músculo-esquelética, hipertonia.

Sistema nervoso: depressão, insônia.

Sistema hematológico e linfático: equimoses no local da injeção.

Metabólicos e nutricionais: anorexia.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100 pacientes-ano):

Pele e anexos: alopecia.

Reação rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$ pacientes-ano):

Sistema respiratório: dispneia.

Durante os estudos clínicos e pós-marketing:

Outros eventos adversos identificados em estudos (estudos clínicos e de observação, com um período de acompanhamento de 2 a 6 anos) ou através de relatos espontâneos pós-marketing, com frequência desconhecida, estão listados abaixo:

Gerais: reação ou inflamação no local da injeção (incluindo dor, inflamação e casos raros de abscesso ou celulite que possam requerer intervenção cirúrgica), dor torácica, dor abdominal, dor de dente, infecção.

Sistema cardiovascular: vasodilatação, arritmia, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca congestiva, dor torácica, palpitações, taquicardia.

Sistema endócrino: hiper e hipotireoidismo.

Sistema hematológico e linfático: pancitopenia, trombocitopenia, anemia.

Sistema músculo-esquelético: artrite, fraqueza muscular severa.

Sistema nervoso: parestesia, síncope (um episódio de síncope pode ocorrer após injeção de AVONEX® (betainterferona 1a), normalmente no início do tratamento sem repetição nas injeções subsequentes), enxaqueca, vertigem.

Sistema respiratório: infecção no trato respiratório superior, sinusite, bronquite.

Pele e anexos: prurido, erupção cutânea (incluindo erupção vesicular).

Órgão dos sentidos: distúrbios oculares.

Urogenital: infecção do trato urinário, constituintes urinários anormais.

Disfunção do sistema imune: anafilaxia, reação alérgica, urticária.

Disfunção psiquiátrica: ideação suicida, ansiedade, confusão, labilidade emocional, psicose.

Disfunção hepatobiliar: anormalidade na função hepática, hepatite, hepatite auto-imune.

Desordens do sistema reprodutivo: metrorragia, menorragia.

Nenhum paciente tratado com betainterferona 1a tentou suicídio nos dois estudos controlados com placebo. Em um estudo clínico com pacientes que apresentaram eventos de desmielinização, os pacientes tratados com betainterferona 1a foram mais suscetíveis à depressão do que os pacientes tratados com placebo (20% do grupo com betainterferona 1a vs. 13% do grupo placebo). Em um estudo clínico com pacientes em surto, tendências

suicidas foram observadas com maior frequência em pacientes tratados com betainterferona 1a (4% do grupo com betainterferona 1a vs. 1% do grupo placebo).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10) SUPERDOSE

Nenhum caso de superdosagem foi relatado. Entretanto, em caso de superdosagem, o paciente deve ser hospitalizado para observação e deve ser fornecido tratamento de suporte.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.6993.0001.003-9

Farm. Resp.: Milton Castro - CRF GO nº 8.070

Fabricado e embalado por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG - Langenargen, Alemanha

Embalado por (embalagem secundária):

Biogen Idec Allé 1 - Hillerød, Dinamarca

Registrado por:

Biogen Idec Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Avenida Doutor Cardoso de Melo, 1184 - 17º andar - Vila Olímpia

CEP 04548-004 - São Paulo - SP

CNPJ 07.986.222/0001-74

Importado e comercializado por:

Biogen Idec Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia BR-153, SN, Km 42 - Parte B, Subparte R - Zona Urbana

Parque Calixtópolis

CEP 75135-040 - Anápolis - GO

CNPJ 07.986.222/0003-36

Biogen Idec Atendimento ao Cliente: 0800 7240055

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Nº de lote, data de fabricação e validade: vide rótulo e cartucho.

biogen idec

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 13/02/2014.



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/4/2013	0281634/13-2	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/4/2013	0281634/13-2	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12		• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução injetável 30 mcg/0,5 mL(caneta preenchida) Solução injetável 30 mcg/0,5 mL(seringa preenchida)
25/4/2013	0321282/13-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/4/2013	0321282/13-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		• RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	Solução injetável 30 mcg/0,5 mL(caneta preenchida) Solução injetável 30 mcg/0,5 mL(seringa preenchida)
20/2/2014	0131921/14-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/3/2011	257775/11-5	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	13/2/2014	• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO • QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • CONTRAINDIÇÕES • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução injetável 30 mcg/0,5 mL(caneta preenchida) Solução injetável 30 mcg/0,5 mL(seringa preenchida)