

INTERFERON ALFA 2A HUMANO RECOMBINANTE

CHRON EPIGEN INDÚSTRIA E COMERCIO CNPJ 04.415.365/0001-38

PÓ LIÓFILO INJETÁVEL

Pó Liófilo Injetável, 1.000.000 UI: Embalagem contendo 1, 6, 10 e 20 frascos ampola

Pó Liófilo Injetável, 3.000.000 UI: Embalagem contendo 1, 6, 10 e 20 frascos ampola

Pó Liófilo Injetável, 5.000.000 UI: Embalagem contendo 1, 6, 10 e 20 frascos ampola

Pó Liófilo Injetável, 9.000.000 UI: Embalagem contendo 1, 6, 10 e 20 frascos ampola

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

INTERFERON ALFA 2A RECOMBINANTE

APRESENTAÇÕES

1. Pó Liófilo Injetável, 1.000.000 UI: Embalagem contendo 1, 6, 10 e 20 frascos-ampola com pó liófilo injetável.
2. Pó Liófilo Injetável, 3.000.000 UI: Embalagem contendo 1, 6, 10 e 20 frascos-ampola com pó liófilo injetável.
3. Pó Liófilo Injetável, 5.000.000 UI: Embalagem contendo 1, 6, 10 e 20 frascos-ampola com pó liófilo injetável.
4. Pó Liófilo Injetável, 9.000.000 UI: Embalagem contendo 1, 6, 10 e 20 frascos-ampola com pó liófilo injetável.

USO INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Componentes	Quantidade por apresentação			
interferon alfa 2A humano recombinante	1,0 MUI	3,0 MUI	5,0 MUI	9,0 MUI
albumina humana	5,0mg	5,0mg	5,0mg	5,0mg
manitol	50mg	50mg	50mg	50mg

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O interferon alfa 2a humano recombinante é indicado para o tratamento de leucemia de células pilosas, mieloma múltiplo, linfoma não-Hodgkin, leucemia mielóide crônica, hepatite B crônica, hepatite C aguda e crônica e condiloma acuminado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos têm demonstrado que interferon alfa-2a humano recombinante pode:

- Normalizar níveis séricos da Alanina Transaminase(ALT), melhorar a histologia hepática e reduzir a carga viral em pacientes com hepatite C.
- Produzir a regressão clinicamente significativa de tumor ou estabilizar a doença em pacientes com leucemia de células pilosas.
- Em leucemia mielóide crônica (LMC), o interferon alfa-2a humano recombinante em conjunto com a quimioterapia tem demonstrado o retardar da progressão da doença em comparação com pacientes tratados apenas com a quimioterapia, além de sustentar respostas citogenéticas completas em um pequeno subgrupo de pacientes com LMC. A atividade de interferon alfa-2a humano recombinante em Ph-negativas LCM não foi determinada.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O mecanismo pelo qual o interferon alfa 2a humano recombinante e os demais interferons exercem a atividade anti-tumoral e antiviral não é completamente conhecido. Porém, acredita-se que uma ação antiproliferativa direta sobre células tumorais, inibição da replicação viral e modulação da resposta imune do hospedeiro exercem importante papel na atividade anti-tumoral e antiviral.

A atividade biológica do interferon alfa 2a humano recombinante é observada em um número muito limitado de espécies além da humana. Consequentemente, estudos pré-clínicos do interferon alfa 2a humano recombinante tem envolvido experimentos in vitro com cultura de células humanas e alguns experimentos in vivo. Em cultura de células humanas, o interferon alfa 2a humano recombinante tem demonstrado atividade antiproliferativa e imunomoduladora muito similar à observada com uso de mistura de subtipos de interferon alfa produzida por leucócitos humanos. A administração do interferon alfa 2a humano recombinante tem demonstrado inibição do crescimento in vivo de vários tumores humanos crescidos em camundongos imunodeprimidos.

Farmacocinética

- Absorção: é descrito que a fração aparente da dose absorvida após injeção intramuscular é maior que 80%. Após administração intramuscular e subcutânea de 36 MUI, o pico de concentração plasmática observado varia de 1500 a 2580pg/mL (média 2020 pg/mL) em um tempo médio de 3,8 horas e de 1250 a 2320 pg/mL (média 1730 pg/mL) em um tempo médio de 7,3 horas.
- Distribuição: aumento na concentração plasmática, proporcional a dose foi observado após dose única de 198MUI. Interferon alfa 2a humano recombinante apresenta volume de distribuição de 0,22 a 0,75 L/Kg (média 0,4 L/Kg) em voluntários saudáveis após administração intramuscular de 36 MUI. A concentração plasmática do interferon alfa 2a humano recombinante reflete uma grande variação entre voluntários saudáveis e pacientes com câncer disseminado.
- Eliminação: em voluntários e saudáveis o interferon alfa 2a humano recombinante apresenta tempo de meia-vida de eliminação de 3,7 a 8,5 horas e uma depuração total de 2,14 a 3,62 ml/min/Kg após injeção intravenosa de 36 MUI.

4. CONTRA INDICAÇÕES

O interferon alfa 2a humano recombinante possui as seguintes contra-indicações:

- Pacientes com hipersensibilidade a interferon alfa 2a humano recombinante ou aos demais componentes da formulação.
- Pacientes com patologia cardíaca severa ou com história de doença cardíaca. Respostas agudas de natureza tóxica (como febre, resfriado e outras), frequentemente associadas à administração de interferon alfa 2a humano recombinante podem exacerbar doenças cardíacas pré-existentes.
- Pacientes com doença renal ou hepática severa.
- Pacientes com disfunção no sistema nervoso central.
- Pacientes com cirrose e/ou descompensação hepática.
- Pacientes com hepatite crônica sob terapia imunossupressora.
- Pacientes com leucemia mielóides crônica imunossuprimidos após transplante heterólogo.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Interferon alfa 2a humano recombinante deve ser administrado sob supervisão médica.

Os pacientes devem ser informados sobre os benefícios potenciais e riscos do uso do interferon alfa 2a humano recombinante. Pacientes com função renal, do fígado e de medula óssea anormal devem ser monitorados cuidadosamente. Deve-se tomar cuidado ao administrar interferon alfa 2a humano recombinante a pacientes com mielossupressão pois o interferon alfa 2a humano recombinante pode causar redução dos glóbulos brancos. Tal parâmetro deve ser monitorado cuidadosamente antes do início da terapia com interferon alfa 2a humano recombinante e em períodos determinados, durante a terapia. Exames de sangue completos devem ser realizados periodicamente. Casos de doença autoimune têm sido observados em raras ocasiões em pacientes tratados com interferon alfa 2a humano recombinante (tais como, vasculites, artrites, anemia hemolítica, hipertireoidismo e lúpus eritematoso sistêmico).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interferon alfa 2a humano recombinante possivelmente interfere no metabolismo de oxidação através da redução da atividade da enzima P450 das células hepáticas. Relatórios comprovam que após o início do tratamento a taxa de eliminação de teofilina corporal é reduzida. A toxicidade neurológica, hematológica e cardíaca produzida por medicamentos(s) administrado(s) anteriormente ou recentemente pode aumentar devido ao uso do Interferon alfa 2a humano recombinante. Uso associado com medicamentos de ação central pode produzir interação medicamentosa.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O interferon alfa 2a humano recombinante deve ser mantido sob refrigeração (2 – 8°C). Não deve ser congelada. Deve ser protegida da luz.

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

Não use medicamento com prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

O interferon alfa 2a humano recombinante é um pó branco que após ser dissolvido torna-se uma solução incolor e transparente. Apenas o pó branco deve ser reconstituído e solução incolor, transparente e sem partículas visíveis deve ser injetadas.

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 pó liófilo deve ser reconstituído com água para injeção.

Apenas liofilizado branco deve ser reconstituído.

1mL de água para injeção deve ser inserido lentamente Segurando cuidadosamente o frasco. Deve-se agitar suavemente para dissolver o pó liofilizado na água. Antes da administração, a solução de interferon alfa 2a humano recombinante reconstituída deve ser analisada quanto à presença de partículas visíveis. Antes da injeção deve-se aguardar a solução estar à temperatura ambiente. A injeção no paciente deve ser lenta para evitar desconforto na área injetada. O material utilizado deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

Posologia:

Interferon alfa 2a humano recombinante deve ser administrado por via subcutânea ou intramuscular

Dose usual para adultos e adolescentes: Leucemia de células pilosas: A dose diária recomendada de interferon alfa 2a humano recombinante é de 3MUI durante 16 - 20 semanas, administrada sob a forma de injeção intramuscular ou subcutânea. A redução da dose ou da frequência de injeções pode ser necessária para determinação da dose máxima tolerada. A dose de manutenção sugerida é de 3MUI, três vezes por semana. Redução da dose a metade pode ser necessária quando reações adversas severas são observadas. Deve ser determinada pelos médicos a continuação ou não do tratamento com interferon alfa 2a humano recombinante após seis meses de terapia.

Mieloma múltiplo: A dose recomendada de interferon alfa 2a humano recombinante é de 3MUI, três vezes por semana, administrada sob a forma de injeção intramuscular ou subcutânea. Baseado na tolerância do paciente, a dose pode ser gradualmente elevada até 9MUI, três vezes por semana.

Linfoma não-Hodgkin: Interferon alfa 2a humano recombinante pode ser administrado 4 a 6 semanas após a quimioterapia e a dose recomendada é de 3MUI, três vezes por semana por pelo menos 12 semanas por via subcutânea. Quando administrada em associação com a quimioterapia (ciclofosfamida, prednisona, vincristina e adriamicina) a dose recomendada é de 6MUI/m², administrado por via subcutânea ou intramuscular durante os dias 22 a 26 da quimioterapia.

Leucemia mielóide crônica: A dose do interferon alfa 2a humano recombinante pode ser elevada gradualmente de 3MUI diários por três dias a 6MUI diários por três dias até a dose alvo de 9MUI diários até o final do período de tratamento. Após 8 a 12 semanas de terapia, pacientes com resposta hematológica podem continuar o tratamento até resposta completa ou 18 meses a 2 anos após início do tratamento. A duração ótima da terapia não foi determinada.

Hepatite B crônica: A dose recomendada para adultos é de 5MUI, três vezes por semana, administrada por via subcutânea por 6 meses. Para pacientes que não responderem ao interferon alfa 2a humano recombinante após um mês de terapia, aumento de dose pode ser sugerido. Pacientes que não responderem após 3 meses de terapia, a descontinuação do tratamento deve ser considerada.

Hepatite C aguda e crônica: A dose recomendada do interferon alfa 2a humano recombinante para o tratamento é de 3 - 5MUI, três vezes na semana, administrado sob via subcutânea ou intramuscular durante 3 meses. A dose recomendada de manutenção é de 3MUI, três vezes na semana durante 3 meses.

Condiloma acuminado: Aplicação subcutânea ou intramuscular de 1MUI a 3MUI, 3 vezes por semana, durante 1 a 2 meses ou 1MUI aplicado na base do local afetado em dias alternados, durante 3 semanas consecutivas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas freqüentes: Sintomas semelhantes aos de uma gripe tais como fadiga, febre, calafrio, mialgia, dor de cabeça, atralgia, transpiração

entre outros.

Gastrointestinal: anorexia, náusea, vômitos, alteração no paladar, perda de peso, diarreia, dor abdominal, constipação, flatulência.

Função hepática: Alguns pacientes apresentaram aumento nos níveis de fosfatase alcalina, ácido lático desidrogenase e bilirrubina. Normalmente a dose de interferon alfa 2a humano recombinante não deve ser ajustada quando tais reações ocorrem.

Sistema nervoso central: Tonteira, distúrbios visuais, perda de memória, depressão, sonolência, ansiedade, nervosismo e insônia foram observados em raros casos.

Sistema nervoso periférico: Parestesia, torpor, fraqueza.

Sistema cardiovascular e respiratório: Tais sintomas foram observados em um quinto dos pacientes com câncer - hipotensão transiente, hipertensão, edema, distúrbios ritmicos, palpitações e dor no peito. Tosse e dispneia ocorreram raramente. Tais reações são raras em pacientes com hepatite B.

Pele: Herpes, rash, prurido e pele seca são reportados ocasionalmente. Alopecia tem sido observada em um quinto dos pacientes sob administração de interferon alfa 2a humano recombinante.

Sistema urinário: Falência renal foi raramente observada. Distúrbios eletrolíticos ocorrem ocasionalmente em associação com anorexia e desidratação.

Sistema hematopoético: Leucocitopenia transiente tem ocorrido em um terço a metade dos pacientes sob administração de interferon alfa 2a humano recombinante. Trombocitopenia e redução de hemoglobina têm sido observadas em alguns pacientes com depressão da medula óssea. Anormalidade severa no sistema hematopoético pode ser revertida 7 a 10 dias após descontinuação do tratamento com interferon alfa 2a humano recombinante.

Outros: Hiperglicemia e reações no local da injeção foram observadas em poucos pacientes.

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

10. SUPERDOSE

Não existe ainda relatório sobre a sua superdosagem, porém sintomas como sonolência, astenia, leveza e coma possivelmente são relacionados com administração repetitiva de interferon alfa 2a humano recombinante em grandes dosagens. Esse tipo de paciente deve ficar em observação no hospital e receber tratamento de apoio adequado.

Em caso de Intoxicação ligue para 0800722 6001, se você precisar de mais orientações.

Referências:

- 1.M. ROBERT COOPER and CHALES E. WELANDER, Interferons in the Treatment of Multiple Myeloma. *Cancer* 59: 594-600, 1987.
- 2.KENNETH A. FOON, MARK S. ROTH and PAUL A. BUNN, Interferon Therapy of Non-Hodgkin's Lymphoma, *Cancer* 59: 601-604, 1987.
- 3.JOHN A. THOMPSON and ALEXANDER FEFER, Interferon in the Treatment of Hairy Cell Leukemia, *Cancer* 59: 605-609, 1987.
- 4.GREGORY SANA, ROBERT FIGLIN and JEAN DE KERNION, Interferon in Renal Cell Carcinoma, *Cancer* 59:610-612, 1987.
- 5.PAUL A. VOLBERDING, RONALD T. MITSUYASU, JAMES P. GOLANDO and ROBERT J. SPIEGEL, Treatment of Kaposi's Sarcoma with Interferon Alfa-2b (Intron A), *Cancer* 59: 620-625, 1987.
- 6.ROBERT L. CARITHERS, JR. and SCOTT S. EMERSON, Therapy of Hepatitis C: Meta-analysis of Interferon Alfa-2b Trials, *Hepatology*, 83S-88S, September 1997.
- 7.ELAINE RADWANGKI, GEORGE PERENTESIS, SHEILA JACOBS, EDWIN ODEN, MELTON AFFRIME, SAMSON SYMCHOWICZ and NICOLA ZAMPAGLIONE, Pharmacokinetics of Interferon Alfa-2b in Healthy Volunteers, *J Clin Pharmacol* 1987: 27: 432-435.
- 8.L. D. BORNEMANN, H. E. SEPIGEL, Z.E. DZIEWANOWSKA, S. E. KROWN and W. A. COLCURN, Intravenous and Intramuscular Pharmacokinetics of Recombinant Leukocyte A Interferon, *Eur. J. Clin. Pharmacol* (1985) 28: 469-471.
- 9.V. BOCCI, G. P. PESSINA, A. PACINI, L. PAULESU, M. MUSCETTOLA, A. NALDINI and G. LUNGHETTI, Pharmacokinetics of Human Lymphoblastoid Interferon in Rabbits, *Gen. Pharmac.* Vol 16. No 3, pp277-279, 1985.
- 10.ROBERT J. SPIEGEL, Clinical Overview of Alpha Interferon, *Cancer* 59: 626-631, 1987.
- 11.MONTO HO, Recent Advances in the Study of Interferon, *Pharmacological Reviews*, Vol. 34, No 1, 119-129.
- 12.YUAN BO-JUN, FANG YU-QIANG, LIU JUN-PING, LU GUO-CAI, YANG YOU-MING and ZHOU GUANG-XING, Toxicity of Human Recombinant Interferon-gama in rats and dogs, *Acta Pharmacologica Sinica*, Jul 15 (4), 1985.
- 13.HYOUNG CHIN KIM, BOO-HYON KANG, CHANG-SU HA, SANG-SEOP HAN and JUNG-KOO ROH, An Acute Toxicity Study of Recombinant Human Interferon ALFA A (LBD-007) in Sprague-dawley Rats, *The Journal of Toxicological Sciences*, Vol. 18, supplement II, 37-42, 1993.
- 14.HYOUNG CHIN KIN, BOO-HYON KANG, CHANG-SU HA, SANG-SEOP HAN and JUNG-KOO ROH, A 6-Month Subcutaneous Toxicity Study of Recombinant Human Interferon Alfa A (LBD-007) in Sprague-Daley Rats, *The journal of Toxicological Sciences*, Vol. 18, supplement II, 57-76, 1993.
- 15.HYOUNG CHIN KIN, BOO-HYON KANG, CHANG-SU HA, SANG-SEOP HAN and JUNG-KOO ROH, A 4-Month Subcutaneous Toxicity Study of Recombinant Human Interferon Alfa A (LBD-007) in Sprague-Daley Rats, *The journal of Toxicological Sciences*, Vol. 18, supplement II, 57-76, 1993.
- 16.A. RAVAUD, C. BEDANE, L. GEOFFROIS, T. LESIMPLE and M. DELAUNAY, Toxicity and Feasibility of adjuvant high-dose interferon alfa-2b in patients with melanoma in clinical oncologic practice, *Bristish Journal of Cancer*, 1999 80 (11), 1767-1769.

DIZERES LEGAIS

MS: 1.5625.0001

**Farmacêutico Responsável: Hernani Ramos dos Santos
CRF-RJ n° 13.688**

**Fabricado por: Shenyang Sunshine Pharmaceutical
Co., LTD, Shenyang, China**
**Importado por: Chron Epigen Indústria e Comércio Ltda
Av. Carlos Chagas Filho, 791 - Cidade Universitária
CEP: 21941-904 - Rio de Janeiro - RJ - Brasil**
CNPJ: 04.415.365/0001-38
Tel/Fax: 55 21 2290-7359
SAC(21)2260-9660
www.chronepigen.com.br
e-mail: chron@chronepigen.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Esta bula foi aprovada em: 28/07/2014

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da Petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/06/2014	n/a	10463-PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Inclusão inicial de acordo com RDC 60/12 e RDC 47/09	VP e VPS	1.000.000UI: Embalagem contendo 1, 6, 10 e 20 frascos ampola 3.000.000UI: Embalagem contendo 1, 6, 10 e 20 fracos ampola 5.000.000UI: Embalagem contendo 1, 6, 10 e 20 frascos ampola 9.000.000UI: Embalagem contendo 1, 6, 10 e 20 frascos ampola
28/07/2014	n/a	10456 - PRODUTO BIOLOGICO- Notificação de alteração de texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2014	0608741148	10279- PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Texto de Bula	28/07/2014	Inclusão de informações sobre diluição	VP e VPS1	1.000.000UI: Embalagem contendo 1, 6, 10 e 20 frascos ampola 3.000.000UI: Embalagem contendo 1, 6, 10 e 20 fracos ampola 5.000.000UI: Embalagem contendo 1, 6, 10 e 20 frascos ampola 9.000.000UI: Embalagem contendo 1, 6, 10 e 20 frascos ampola