

AMOSTRA NÃO COMERCIAL

Distúrbios psiquiátricos: Tentativa de suicídio

Doenças do sistema nervoso: Convulsões

Vasculopatias: Acidentes trombo-embólicos

Afecções hepato-biliares: Hepatite com ou sem icterícia

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: Angioedema, urticária, eritema multiforme, reações cutâneas do tipo eritema multiforme, alopecia.

c) Informação que caracteriza as reações adversas individuais graves e/ou que ocorrem com frequência. Rebif®, como qualquer outra betainterferona, apresenta potencial para induzir lesão hepática grave. Desconhece-se o mecanismo da disfunção hepática sintomática que ocorre raramente. A maioria dos casos de lesão hepática grave ocorre durante os primeiros seis meses de tratamento. Não foram identificados fatores de risco específicos. O tratamento com Rebif® deve ser suspenso caso ocorra icterícia ou outros sintomas clínicos de disfunção hepática.

d) Reações adversas que decorrem da classe farmacológica

A administração de interferonas tem sido associada à anorexia, tonturas, ansiedade, arritmias, vasodilatação e palpitações, menorrágia e metrorragia.

Durante o tratamento com betainterferona, pode ocorrer um aumento da formação de auto-anticorpos.

Superdosagem

Não foram observados casos de superdosagem. No entanto, em caso de superdosagem, os pacientes devem ser hospitalizados para observação e tratamento apropriado.

Prazo de validade

Rebif® seringas pré-enchidas prontas para uso de 22 µg e 44 µg, mantido sob os cuidados de armazenamento especificados, é válido até a data impressa na embalagem (24 meses após a data de fabricação).

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS:

Rebif 44 microgramas: 1.0089.0351.004-1

Rebif 22 microgramas: 1.0089.0351.002-3

Responsável Técnico:

Marcos A. Silveira Jr. - CRF-RJ nº 6403

Fabricado por:

Merck Serono S.p.A – Bari, Itália

ou

Laboratoires Serono S.A. – Aubonne, Suíça

Embalado por:

Ares Trading Uruguay S.A.

Montevideo - Uruguai

Importado e Distribuído por:

MERCK S.A.

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro - RJ - CEP 22710-571

Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Consumidor SAC Merck Serono

0800-113320

www.papmerckserono.com.br

MERCK
SERONO

N67Z12BUA

pdf Nº 1055

AMOSTRA NÃO COMERCIAL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Rebif®

betainterferona-1a

Livre de soro fetal bovino e albumina humana

USO ADULTO

Para uso subcutâneo

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

- Rebif® 22 µg: seringas com 0,5 mL de solução injetável. Caixa com 12 seringas pré-enchidas prontas para uso.
- Rebif® 44 µg: seringas com 0,5 mL de solução injetável. Caixa com 12 seringas pré-enchidas prontas para uso.

Características farmacológicas

Propriedades farmacodinâmicas

As interferonas (IFNs) são um grupo de glicoproteínas endógenas com propriedades imunomoduladoras, antivirais e antiproliferativas.

Rebif® (betainterferona-1a) é composto por uma sequência de aminoácidos nativos da betainterferona humana natural. É produzido em células de mamífero (ovário de Hamster Chinês) sendo, portanto, glicosilado como a proteína natural.

O mecanismo de ação preciso do Rebif® na esclerose múltipla continua ainda em estudo.

Propriedades farmacocinéticas

Após a administração intravenosa em voluntários sãos, a betainterferona-1a demonstra um declínio multiexponencial marcado, com níveis séricos proporcionais à dose. A meia-vida inicial é da ordem de minutos e a meia-vida terminal de várias horas, com a possível existência de um compartimento profundo. Quando administrado por via subcutânea ou intramuscular, os níveis séricos da betainterferona permanecem baixos, mas são ainda mensuráveis até 12 a 24 horas após a administração. As administrações por via subcutânea ou intramuscular de Rebif® produzem uma exposição equivalente à betainterferona. Após uma dose única de 60 microgramas, o pico de concentração máxima, medida por imunoensaio, é cerca de 6 a 10 UI/mL, ocorrendo em média cerca de 3 horas após a dose. Após a administração repetida por via subcutânea da mesma dose com intervalos de 48 horas, no total de 4 doses, observa-se uma moderada acumulação (AUC cerca de 2,5 superior).

Independentemente da via de administração, alterações farmacodinâmicas pronunciadas estão associadas com a administração de Rebif®. Após uma dose única, a atividade intracelular e sérica da 2-5 adenil sintetase e as concentrações séricas de beta-2 microglobulina e de neopterina aumentam dentro de 24 horas, e começam a diminuir dentro de 2 dias. As administrações por via intramuscular e subcutânea produzem respostas totalmente sobreponíveis. Após administração repetida, por via subcutânea, com intervalos de 48 horas, no total de 4 doses, estas respostas biológicas permanecem elevadas, sem sinais de desenvolvimento de tolerância.

A betainterferona-1a é principalmente metabolizada e excretada pelo fígado e rim.

Dados de segurança pré-clínica

Os dados dos estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade não revelaram riscos especiais para seres humanos.

Rebif® não foi avaliado em relação a carcinogenicidade.

Um estudo de toxicidade embrio/fetal no macaco demonstrou não haver evidência de alterações reprodutivas. Com base em observações com outras alfa e betainterferonas, não pode ser excluído um risco aumentado de aborto. Não existe informação disponível sobre os efeitos da betainterferona-1a na fertilidade masculina.

Dados clínicos

A segurança e eficácia do Rebif® têm sido avaliadas em pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente com doses variando entre 11 e 44 microgramas, administradas por via subcutânea três vezes por semana. Com a posologia autorizada, Rebif® 44 microgramas demonstrou diminuir a incidência (cerca de 30% ao fim de 2 anos) e a gravidade dos surtos clínicos. A proporção de pacientes com progressão da incapacidade, conforme definida por pelo menos o aumento de um ponto na EDSS, confirmada após três meses, sofreu uma redução de 39% (placebo) para 27% (Rebif® 44 microgramas). Ao fim de 4 anos, a redução da taxa média de exacerbações foi de 22% no grupo de pacientes tratados com Rebif® 22 microgramas e de 29% no grupo de pacientes tratados com Rebif® 44 microgramas, em comparação com um grupo de pacientes tratados com placebo durante 2 anos e com Rebif® 22 ou 44 durante os 2 anos seguintes.

Num estudo de três anos em pacientes com esclerose múltipla secundária progressiva (EDSS 3-6.5), Rebif® não apresentou um efeito significativo na progressão da incapacidade, mas reduziu a taxa de surtos em aproximadamente 30%. Se a população de pacientes for dividida em 2 sub-grupos (os que apresentaram surtos no período precedente de 2 anos à inclusão no estudo e os que não apresentaram), não se observa qualquer efeito na incapacidade dos pacientes sem surtos, mas nos pacientes com surtos, a proporção de progressão da incapacidade no fim do estudo, apresentou uma redução de 70% (placebo) para 57% (Rebif® 22 microgramas combinado com Rebif® 44 microgramas). Os resultados obtidos posteriormente neste subgrupo deverão ser interpretados com precaução.

Rebif® não foi ainda investigado em pacientes

com esclerose múltipla primária progressiva, não devendo ser utilizado nestes pacientes.

Indicações

O Rebif® (betainterferona-1a) é indicado para o tratamento da Esclerose Múltipla caracterizada pela presença de surtos, e demonstrou eficácia na redução do número e gravidade destes, assim como na estabilização da progressão da doença.

O estudo PRISMS demonstrou que os pacientes com EM surto-remissão obtiveram maior benefício, em análise clínica e por RMI, através do uso de 44 mg (3 x semana), em comparação com a menor dose de 22 mg (3 x semana).

Os dados de 4 anos também demonstraram que a progressão das incapacidades, surtos e atividade na RMI foram desprezíveis em pacientes que receberam betainterferona -1a 44 mg (3 x semana) durante o estudo e maiores no grupo que recebeu placebo durante 1-2 anos, seguido de betainterferona -1a 22 mg (3 x semana) nos anos 3-4 (The PRISMS Study Group & the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group, 2001).

Ocorreu uma potencial perda dos benefícios do tratamento com a betainterferona -1a devido à demora do início do tratamento ou por perda de tempo em regimes de dose não-ótimos, que não puderam ser, posteriormente, recuperados (Schwid & Bever, 2001). Além disso, como o processo da doença evoluiu, diminuiu a extensão dos benefícios que poderiam ser obtidos com a betainterferona.

Em estudos clínicos realizados em pacientes com EM secundária progressiva, com surtos, foi demonstrado que o tratamento com betainterferona trouxe um benefício significativo relacionados à exacerbação.

Nenhum efeito significativo pôde ser demonstrado em pacientes com EM secundária progressiva mais avançada (sem surtos) (European Study Group on betainterferona -1b in Secondary Progressive MS, 1998; Kappos et al., 2001; Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of recombinant betainterferona-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group, 2001).

A indicação de Rebif® e sua respectiva posologia

AMOSTRA NÃO COMERCIAL

é de exclusiva definição do médico e deve ser precedida de um diagnóstico preciso sobre o estágio da doença, de exames laboratoriais, de ressonância magnética por imagem e de outros parâmetros de diagnóstico de conhecimento do médico especialista que acompanha o tratamento do paciente.

Contra-indicações

A betainterferona-1a está contra-indicada em pacientes com hipersensibilidade conhecida à betainterferona recombinante ou natural, ou a qualquer outro excipiente da formulação. A betainterferona-1a está contra-indicada em grávidas e em pacientes com distúrbios depressivos graves e/ou ideação suicida.

Modo de usar e cuidados de conservação

Conservar sob refrigeração (2°C-8°C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

A solução injetável em seringas pré-enchidas pode também ser administrada com um auto-aplicador apropriado.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências sanitárias.

Posologia

Rebif® encontra-se disponível em duas dosagens: 22 microgramas e 44 microgramas.

A posologia recomendada de Rebif® é de 44 microgramas, três vezes por semana, por injeção subcutânea. Nos pacientes que não podem tolerar a dose mais elevada, recomenda-se a administração de Rebif® 22 microgramas, três vezes por semana, por injeção subcutânea, de acordo com o critério médico. O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico experiente no tratamento da enfermidade.

Quando se inicia o tratamento com Rebif®, a fim de reduzir as reações adversas, recomenda-se a administração de 8,8 microgramas (0,1 mL da seringa de 44 microgramas ou 0,2 mL da seringa

de 22 microgramas) durante as duas primeiras semanas de tratamento, 22 microgramas (0,25 mL da seringa de 44 microgramas ou a seringa de 22 microgramas na sua totalidade) nas semanas 3 e 4, e o conteúdo total da seringa de 44 microgramas a partir da quinta semana.

Crianças e adolescentes:

Não foram efetuados estudos farmacocinéticos ou estudos clínicos oficiais em crianças e adolescentes. No entanto, os dados publicados, embora limitados, sugerem que o perfil de segurança em adolescentes de 12 a 16 anos de idade, que receberam Rebif® por via subcutânea, 3 vezes por semana, é semelhante ao observado em adultos. São escassas as informações sobre a utilização de Rebif® em crianças com menos de 12 anos de idade, portanto não deve ser utilizado nessa população.

Antes da injeção e nas 24 horas seguintes, a cada injeção é recomendado o uso de um analgésico/antipirético para diminuir os sintomas gripais associados à administração de Rebif.

Atualmente, ainda não se sabe qual deve ser a duração do tratamento. A segurança e a eficácia de Rebif® não foram demonstradas para além de 4 anos de tratamento. Recomenda-se a avaliação dos pacientes pelo menos de dois em dois anos após o período de 4 anos de tratamento com Rebif®, devendo a decisão de prolongar a terapêutica ser tomada pelo médico numa base individual.

Advertências

Os pacientes devem ser informados sobre as reações adversas mais comuns associadas à administração de betainterferona, incluindo sintomas gripais. Estes sintomas tendem a ser mais proeminentes no início da terapêutica e diminuem a frequência e gravidade com a continuação do tratamento.

Rebif® deve ser utilizado com precaução nos pacientes com histórico anterior ou atual de depressão, em particular naqueles com antecedentes de ideação suicida. Sabe-se que ocorre depressão e ideação suicida com maior frequência na população com esclerose múltipla e em associação com o uso de interferonas. Os pacientes tratados

com betainterferona-1a devem ser informados a comunicarem imediatamente ao seu médico quaisquer sintomas de depressão e/ou ideação suicida.

Os pacientes com depressão devem ser rigorosamente monitorizados e adequadamente tratados durante o tratamento com Rebif®. Deve ser considerada a interrupção da terapia com Rebif®.

Rebif® deve ser administrado com cuidado a pacientes com história clínica de convulsões ou em tratamento com antiepiléticos, especialmente se a epilepsia não está adequadamente controlada.

Pacientes com patologias cardíacas, tais como angina, insuficiência cardíaca congestiva ou arritmias, devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao agravamento da sua situação clínica durante o início da terapêutica com betainterferona-1a. Os sintomas gripais associados à terapêutica com betainterferona-1a podem constituir fatores de “stress” para pacientes com patologia cardíaca.

Foi relatada necrose no local da injeção nos pacientes em tratamento com Rebif®. De modo a minimizar o risco de necrose no local da injeção, os pacientes devem ser avisados para utilizar uma técnica asséptica de injeção e alternar os locais de injeção em cada administração.

Os procedimentos da auto-administração pelo paciente devem ser revistos periodicamente, especialmente se ocorrerem reações no local da injeção. Se o paciente apresentar no local da injeção qualquer lesão cutânea, que possa estar associada a edema ou drenagem de fluido a partir do local da injeção, o paciente deve ser alertado para consultar o seu médico antes de continuar as injeções com Rebif®. No caso de os pacientes apresentarem lesões múltiplas, o tratamento com Rebif® deve ser interrompido até haver cicatrização. Os pacientes com lesões únicas podem continuar o tratamento, desde que a necrose não seja muito extensa.

Os ensaios clínicos com Rebif®, foi frequente a elevação assintomática das transaminases hepáticas (particularmente a ALT), desenvolvendo-se em 1-3% dos pacientes aumentos das transaminases hepáticas 5 vezes acima do limite superior normal

(LSN). Na ausência de sintomas clínicos, Os níveis séricos de ALT devem ser monitorizados antes de se iniciar a terapêutica, no decurso dos meses 1, 3 e 6, e depois, periodicamente. Deve ser considerada a redução da dose de Rebif® se a ALT se elevar 5 vezes acima do LSN, procedendo-se ao re-escalonamento gradual da dose logo que os níveis das enzimas estejam normalizados. O tratamento com Rebif® deve ser iniciado com precaução em pacientes com uma história de doença hepática significativa, evidência clínica de doença hepática ativa, abuso de álcool ou ALT sérica elevada (> 2,5 vezes LSN). O tratamento com Rebif® deve ser suspenso se ocorrer icterícia ou outros sintomas clínicos de distúrbios hepáticos.

Rebif®, como qualquer outra betainterferona, apresenta potencial para induzir lesão hepática grave, incluindo insuficiência hepática aguda. Desconhece-se o mecanismo da disfunção hepática sintomática que ocorre raramente. Não foram identificados quaisquer fatores de risco específicos.

As alterações dos valores laboratoriais podem estar associados com a utilização de interferonas.

Portanto, além dos testes laboratoriais normalmente requeridos para o monitoramento de pacientes com esclerose múltipla, recomenda-se a monitorização das enzimas hepáticas, a contagem leucocitária total e diferencial e a contagem plaquetária a intervalos regulares (1.3 e 6 meses) após o início do tratamento com Rebif® e depois , periodicamente, na ausência de sintomas clínicos.

Os pacientes em tratamento com Rebif® podem ocasionalmente desenvolver ou agravar distúrbios da tireóide. Recomenda-se a realização de testes de função tireoidiana na linha de base e, caso estejam fora dos limites normais, cada 6 – 12 meses após o início da terapêutica. Se os testes estiverem normais na linha de base, não são necessários testes de rotina, mas devem efetuar-se caso surjam indícios clínicos de distúrbio da função tireoidiana.

Deve-se ter precaução e manter uma rigorosa vigilância quando se administra betainterferona-1a em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática graves e a pacientes com mielossupressão grave.

AMOSTRA NÃO COMERCIAL

Pode-se desenvolver anticorpos séricos neutralizantes da betainterferona-1a. A taxa exata de incidência de anticorpos é ainda desconhecida. Os dados clínicos sugerem que, após 24 a 48 meses de tratamento com Rebif® 22 microgramas, aproximadamente 24% dos pacientes desenvolvem anticorpos séricos persistentes à betainterferona-1a. A presença de anticorpos mostrou atenuar a resposta farmacodinâmica à betainterferona-1a (beta-2 microglobulina e neopterina). Embora o significado clínico da indução de anticorpos não tenha sido ainda totalmente clarificado, o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes está associado com redução da eficácia nas variáveis clínicas e de RMN. Se um paciente responde de modo insatisfatório ao tratamento com Rebif® e apresenta anticorpos neutralizantes, o médico deverá re-avaliar a relação risco/benefício para decidir quanto à continuação do tratamento com Rebif®.

O uso de vários testes para detectar anticorpos séricos e as diferentes definições da positividade destes limitam a capacidade de comparação da antigenicidade de produtos diferentes.

Os dados disponíveis relativos à eficácia e segurança são escassos em pacientes com esclerose múltipla tratados em regime não ambulatorio.

Gravidez e aleitamento

Existem informações limitadas sobre a utilização de Rebif na gravidez. Os dados disponíveis indicam que pode haver risco aumentado de aborto espontâneo. Durante a gravidez está contra-indicado o início do tratamento.

As mulheres em idade fértil, em tratamento com Rebif®, devem tomar medidas contraceptivas apropriadas. As pacientes que planejam uma gravidez e as que engravidarem devem ser informadas dos potenciais riscos dos interferonas para o feto, e o Rebif® deve ser suspenso. Em pacientes com uma elevada taxa de surtos antes do início do tratamento, o risco de uma recidiva grave após a suspensão de Rebif® em caso de gravidez deve ser confrontado com um possível aumento do risco de aborto espontâneo.

Aleitamento

Não se sabe se o Rebif® é excretado no leite humano. Devido ao potencial de reações adversas graves em crianças a serem amamentadas, deve ser tomada uma decisão no sentido de suspender o aleitamento ou a terapêutica com Rebif®.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Efeitos adversos, menos frequentemente referidos, relacionados com o sistema nervoso central, associados com o uso de betainterferonas, podem influenciar a capacidade do paciente conduzir ou utilizar máquinas.

Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram efetuados estudos formais de interações medicamentosas com Rebif® (betainterferona-1a) no homem.

Foi relatado que as interferonas reduzem a atividade das enzimas hepáticas dependentes do citocromo P-450 no homem e nos animais. Deve-se ter cuidado quando se administra Rebif® em combinação com medicamentos que têm uma estreita margem terapêutica e cuja clearance depende amplamente do sistema do citocromo hepático P-450, p. ex. antiepilépticos e algumas classes de antidepressivos.

A interação do Rebif® com corticosteróides ou ACTH não foi estudada de forma sistemática. Os estudos clínicos indicam que os pacientes com esclerose múltipla podem receber Rebif® e corticosteróides ou ACTH durante as recidivas.

Reações adversas

a) Descrição geral

A incidência mais elevada de reações adversas associadas à terapêutica com Rebif® está relacionada aos sintomas típicos da gripe. Os sintomas gripais tendem a ser mais significativos no início do tratamento e diminuem com o passar do tempo. Aproximadamente 70% dos pacientes tratados com Rebif® podem apresentar os sintomas típicos da gripe nos primeiros 6 meses de

tratamento. Aproximadamente 30% dos pacientes pode também apresentar reações no local da injeção, predominantemente inflamação ligeira ou eritema. Elevações assintomáticas nos parâmetros laboratoriais da função hepática e da contagem leucocitária também são frequentes.

A maioria das reações adversas observadas com a betainterferona-1a são habitualmente ligeiras e reversíveis e regredem com a redução da dose. Em caso de efeitos indesejáveis graves ou persistentes, a dose de Rebif® pode ser temporariamente reduzida ou interrompida, segundo o critério médico.

b) Frequência de Reações Adversas

As reações adversas relacionadas a seguir encontram-se classificadas de acordo com a frequência de ocorrência, conforme se segue:

Muito frequentes	≥1/10
Frequentes	>1/100 - <1/10
Pouco frequentes	>1/1000 - <1/100
Raros	>1/10.000 - <1/1.000
Muito raros	≤1/10.000

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Reações adversas verificadas nos ensaios clínicos:

Os dados apresentados são agregados a partir de ensaios clínicos na esclerose múltipla (placebo = 824 pacientes; Rebif® 22µg 3 vezes por semana = 398 pacientes; Rebif® 44µg 3 vezes por semana = 727 pacientes) e mostram a frequência de reações adversas observadas aos seis meses (acréscimo relativamente ao grupo placebo).

Classes de sistemas de órgãos:

Muito frequentes (≥1/10)

Frequentes (≥1/100, <1/10)

Pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100)

Infecções e infestações:

Pouco frequentes: Abscesso no local de injeção.

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático:

Muito frequentes: Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia.

Distúrbios endócrinos:

Pouco frequentes: Disfunção da tireóide, geralmente apresentada como hipo ou hipertiroidismo.

Distúrbios psiquiátricos:

Frequentes: Depressão, insônia.

Distúrbios do sistema nervoso:

Muito frequentes: Cefaléia.

Distúrbios gastrointestinais:

Frequentes: Diarréia, vômitos, náuseas.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Frequentes: Prurido, rash cutâneo, rash eritematoso, rash máculo-papular.

Afecções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Frequentes: Mialgias, artralgias.

Distúrbios gerais e alterações no local de administração:

Muito frequentes: Inflamação no local da infecção, reação no local da injeção, sintomas típicos da gripe.

Frequentes: Dor no local da infecção, fadiga, calafrios, febre.

Pouco frequentes: Necrose no local da infecção, massa no local da infecção.

Exames complementares de diagnóstico:

Muito frequentes: Elevação assintomática das transaminases.

Reações adversas observadas durante a vigilância pós-comercialização

Infecções e infestações: Infecções no local da infecção, incluindo celulite

Doenças do sistema imunológico: Reações anafiláticas