

alfainterferona 2a**Agente antiviral e antineoplásico****IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Nome do produto: Roferon®-A

Nome genérico: alfainterferona 2a

Forma farmacêutica, via de administração e apresentações:

Solução injetável 3 MUI/0,5 mL. Via subcutânea. Caixa com 1 seringa preenchida de 0,5 mL.

Solução injetável 4,5 MUI/0,5 mL. Via subcutânea. Caixa com 1 seringa preenchida de 0,5 mL.

Solução injetável 9 MUI/0,5 mL. Via subcutânea. Caixa com 1 seringa preenchida de 0,5 mL.

USO ADULTO**Composição**

Princípio ativo: Cada seringa preenchida contém 3; 4,5 ou 9 MUI (Milhões de Unidades Internacionais) de alfainterferona 2a em 0,5 mL.

Excipientes: acetato de amônio, cloreto de sódio, álcool benzílico, polissorbato 80, ácido acético, hidróxido de sódio e água para injeção.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações abaixo. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, favor informar ao seu médico.

1. AÇÃO DO MEDICAMENTO

A alfainterferona 2a é uma substância naturalmente produzida pelo corpo humano sendo incluída em um conjunto de substâncias chamadas citocinas. A alfainterferona 2a apresenta atividade biológica ativando genes, influenciando o crescimento e a divisão celular, além de modular algumas ações do sistema imunológico.

2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

Roferon®-A está indicado para o tratamento de:

- Neoplasmas do sistema linfático ou hematopoiético:
 - Tricoleucemia;
 - Linfoma cutâneo de células T;
 - Leucemia mielóide crônica;
 - Trombocitose associada à doença mieloproliferativa;
 - Linfoma não-Hodgkin de baixo grau.
- Neoplasmas sólidos:
 - Sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS em pacientes sem história de infecção oportunista;
 - Carcinoma de células renais avançado;
 - Melanoma maligno metastático;
 - Melanoma maligno ressecado cirurgicamente (espessura do tumor > 1,5 mm) em pacientes sem metástases em linfonodos ou à distância detectáveis clinicamente.
- Doenças virais:
 - Hepatite crônica B ativa em pacientes adultos confirmada por marcadores de replicação viral (HBV-DNA, polimerase de DNA ou HBeAg);

- Hepatite crônica C em pacientes adultos com positividade para anticorpos HCV ou HCV-RNA e que apresentem níveis séricos elevados de alanina aminotransferase (ALT) sem descompensação hepática (Child de classe A).

Terapia de combinação com ribavirina: em pacientes com hepatite C, consulte também a bula de ribavirina, se a alfa interferona 2a é para ser administrada em combinação com a ribavirina em pacientes com hepatite C crônica.

3. RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

Você não deverá tomar este produto se for alérgico ao Roferon®-A ou a qualquer substância contida no mesmo.

Pacientes com doença cardíaca preexistente, insuficiência renal, hepática ou medular grave não deverão tomar o produto.

Pacientes com hepatite crônica em tratamento ou recentemente tratados com agentes imunossupressores, hepatite crônica avançada, cirrose ou doença hepática descompensada não deverão tomar o produto, assim como pacientes com leucemia mielóide crônica que poderão ser submetidos a transplante de medula óssea em um futuro imediato.

Pacientes acometidos de convulsões ou comprometimento funcional do sistema nervoso central não deverão fazer uso do produto.

Neonatos, crianças com até 3 anos e crianças prematuras: Roferon®-A solução injetável contém álcool benzílico. Houve relatos de déficit neuropsiquiátrico permanente e falência múltipla de órgãos associados com o álcool benzílico.

O uso em crianças e idosos não é recomendado, uma vez que não há estudos clínicos específicos para estas populações.

Advertências e precauções

Roferon®-A deverá ser utilizado sob a supervisão de um médico com experiência de seu uso para a indicação requerida.

Antes de iniciar o tratamento, assegure-se de informar seu médico no caso de:

- ter outras doenças, incluindo alterações de natureza psiquiátrica, medular, problemas de rins, coração ou fígado ou doenças autoimunes;
- ter alergias;
- ter um órgão transplantado (por exemplo, um rim ou medula óssea) ou que esteja previsto fazer um transplante num futuro próximo;
- estar, ou poder vir a estar, grávida;
- ter diabetes (nível elevado de açúcar no sangue);
- ter psoríase;
- outras alterações sanguíneas.

Se tiver alterações sanguíneas ou diabetes, o seu médico pode pedir-lhe para fazer análises de sangue regularmente para controlar a composição do sangue, uma vez que esta pode

alterar durante o tratamento. Se isso acontecer, seu médico pode adaptar a dose de Roferon®-A ou de outros medicamentos que esteja tomando simultaneamente.

Se apresentar sinais de uma reação alérgica grave (tais como dificuldade em respirar, sibilos, urticária), procure seu médico imediatamente.

Se notar diminuição ou perda de visão durante ou após o tratamento com Roferon®-A, contacte seu médico imediatamente.

Se sentir sinais de depressão tais como tristeza, perda de auto-estima ou pensamentos suicidas, ou se tiver febre durante o tratamento com Roferon®-A, contacte seu médico imediatamente.

Principais interações medicamentosas

Embora a relevância clínica não seja clara, os produtos à base de alfainterferona podem afetar o processo metabólico oxidativo, através da redução da atividade de enzimas citocrômicas microsossomais hepáticas no grupo P450; deve-se levar este fato em consideração quando se prescreve terapêutica concomitante com drogas metabolizadas por esta via. Foi relatada diminuição do *clearance* de teofilina após administração concomitante de alfainterferona.

Gravidez e amamentação

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

Informe seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término. Informe seu médico caso esteja amamentando. Você não deverá amamentar durante o tratamento com Roferon®-A.

Roferon®-A não deve ser administrado a homens e mulheres em idade fértil, a não ser que estejam fazendo uso de métodos contraceptivos eficazes. Entretanto, se ocorrer gravidez neste período, informe seu médico imediatamente.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Dependendo da dose e do esquema terapêutico, bem como da sensibilidade individual do paciente, **Roferon®-A** pode afetar o tempo de reação, prejudicando certas atividades, tais como dirigir ou operar máquinas.

Este medicamento é contra-indicado em neonatos, crianças prematuras e crianças até 3 anos de idade.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

4. MODO DE USO

Aspecto físico e características organolépticas: Líquido límpido, incolor a levemente amarelo.

Via de administração: via subcutânea

Consultar a bula de ribavirina quando **Roferon®-A** for usado em combinação com ribavirina.

Roferon®-A deverá ser administrado durante 8 a 12 semanas. Após esse período, seu médico decidirá se deve continuar o tratamento. Seu médico informará qual a dose de **Roferon®-A** que você receberá. **Roferon®-A** é administrado no máximo uma injeção por dia, não sendo a dose superior a 36 milhões de Unidades Internacionais.

Se responder bem ao medicamento, deverá prosseguir o tratamento durante o tempo indicado pelo seu médico.

As seringas preenchidas destinam-se à administração de uma dose única. O medicamento restante não utilizado deve ser descartado. Se tiver dúvidas ou necessitar de informação adicional, procure seu médico.

Não altere a dose que seu médico lhe prescreveu. Se achar o efeito do medicamento demasiado fraco ou demasiado forte, fale com o seu médico. Se tiver tomado uma dose exagerada do **Roferon®-A**, deve contactar imediatamente seu médico ou dirigir-se imediatamente a um hospital ou centro de intoxicação mais próximo.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

5. REAÇÕES ADVERSAS

Informe o seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis, tais como fadiga, febre, calafrios, dores musculares, dor de cabeça, dores articulares e sudorese. Estas reações tendem a diminuir com a continuação da terapia ou com a diminuição da dose. Reações adversas frequentes também incluem perda de apetite e náusea. As reações adversas comumente relatadas foram: vômitos, alterações no paladar, boca seca, perda de peso, diarreia e dores abdominais leves ou moderadas, pressão baixa transiente, episódios de pressão alta, inchaço, cianose (coloração azulada da pele e mucosas), arritmias (irregularidade das contrações cardíacas), palpitações e dor no peito, alopecia (perda de pêlos e cabelos, reversível com a descontinuação do tratamento) leve a moderada, leucopenia (deficiência de glóbulos brancos no sangue) em pacientes com comprometimento da atividade da medula óssea e trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas no sangue). Com menos frequência, também foram relatados elevação de ALT, fosfatase alcalina, lactato desidrogenase e bilirrubina, tontura, vertigem, estado mental diminuído, esquecimento, depressão, sonolência, confusão, distúrbios de comportamento, tais como ansiedade e nervosismo, distúrbios do sono, distúrbios visuais, parestesia (sensação de formigamento), torpor, neuropatia (doença do sistema nervoso), coceira, tremor e trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas no sangue) em pacientes sem comprometimento da atividade da medula óssea. Foram raramente observados prisão de ventre, flatulência, hipermotilidade, azia, reativação de úlcera péptica,

sangramento gastrointestinal sem risco de vida, assim como pancreatite (inflamação do pâncreas), alterações nas transaminases em pacientes com hepatite B, pensamentos suicidas, tentativa de suicídio, suicídio, sonolência severa, convulsões, coma, eventos adversos cerebrovasculares, impotência temporária, tosse, dispnéia (dificuldades de respirar), inchaço pulmonar, pneumonia, falha cardíaca congestiva, parada cardiorrespiratória, infarto do miocárdio, piora do herpes labial, erupção na pele, coceira, pele e membranas mucosas secas, rinorréia (corrimento nasal), epistaxe (sangramento nasal), função renal diminuída, distúrbios eletrolíticos, proteinúria (presença de proteínas na urina), aumento da contagem de células em sedimento, aumentos de nitrogênio uréico sanguíneo, creatinina sérica, ácido úrico, diminuição de hemoglobina e hematócrito, hiperglicemia (aumento dos níveis de açúcar no sangue), *diabetes mellitus*, reações no local de injeção que incluem, muito raramente, reações necróticas locais, doenças autoimunes (quando o corpo ataca as suas próprias células) como vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos), artrite, anemia hemolítica, disfunção da tireóide e síndrome de lúpus eritematoso. Muito raramente, retinopatia que incluía sangramento retinal e manchas algodinosas, papiloedema (excesso de líquido nos tecidos da papila), trombose das veias ou artérias da retina (formação de coágulo na veia ou na artéria da retina), neuropatia óptica (doença no nervo óptico), púrpura trombocitopênico idiopático (manchas vermelhas decorrentes de diminuição na contagem de plaquetas sem causa conhecida), hipocalcemia (diminuição na quantidade de cálcio sanguíneo) assintomático, sarcoidose, hipertrigliceridemia (aumento de triglicerídios no sangue) e hiperlipidemia (aumento de lipídios no sangue) foram relatados.

O seu médico pode decidir tratá-lo com Roferon[®]-A em combinação com outros medicamentos. Neste caso, poderá desenvolver efeitos adversos adicionais. O seu médico explicará quais são estes efeitos.

6. CONDOTA EM CASO DE SUPERDOSE

Não existem relatos de superdose, porém doses elevadas repetidas de interferona podem estar associadas à letargia profunda, fadiga, prostração e coma. Caso ocorram, os pacientes devem ser hospitalizados para observação e tratamento de suporte apropriado deve ser instituído.

Pacientes que experimentam graves reações com o Roferon[®]-A geralmente se recuperam alguns dias após a interrupção da terapêutica, sob assistência apropriada, como foi observado em 0,4% dos pacientes com câncer nos estudos clínicos.

7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Roferon[®]-A deve ser mantido sob refrigeração entre 2° e 8° C, não podendo ser congelado. Mantenha a seringa preenchida no cartucho para proteger da luz.

Este medicamento possui prazo de validade a partir da data de fabricação (vide embalagem externa do produto). Não tome o medicamento após a data de validade indicada na embalagem, pode ser prejudicial à saúde.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Roferon®-A provou possuir muitas atividades das chamadas preparações naturais de alfainterferona humana.

Roferon®-A exerce seus efeitos antivirais através da indução de um estado de resistência às infecções virais nas células e pela modulação da porção efetora do sistema imune para neutralizar os vírus ou eliminar as células por eles infectadas.

O mecanismo essencial responsável pela ação antitumoral de **Roferon®-A** é ainda desconhecido. Entretanto, várias alterações são descritas em células tumorais humanas tratadas com **Roferon®-A**: células HT 29 mostram uma redução significativa na síntese de DNA, RNA e proteína.

Roferon®-A mostrou exercer atividade antiproliferativa contra uma variedade de tumores humanos *in vitro* e inibir o crescimento de alguns heteroenxertos tumorais humanos em camundongos. Um número limitado de linhagens de células tumorais humanas cultivadas *in vivo* em camundongos imunocomprometidos foi testado quanto à susceptibilidade ao **Roferon®-A**. A atividade antiproliferativa *in vivo* de **Roferon®-A** foi estudada em tumores incluindo carcinoma mucóide de mama, adenocarcinoma do ceco, carcinoma do cólon e carcinoma da próstata. O grau de atividade antiproliferativa é variável.

Ao contrário das outras proteínas humanas, muitos dos efeitos da alfainterferona 2a são parcial ou completamente suprimidos quando pesquisados em outras espécies animais. No entanto, significativa atividade contra o vírus da *vaccinia* foi induzida em macacos *Rhesus* tratados previamente com alfainterferona 2a.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de **Roferon®-A** em animais (macaco, cão e camundongo) foi semelhante à observada em seres humanos.

Absorção

A fração aparente da dose absorvida após injeção intramuscular ou subcutânea é maior do que 80%. Após administração intramuscular de 36 milhões de UI, as concentrações séricas máximas oscilaram de 1500 a 2580 pg/mL (média: 2020 pg/mL) com tempo médio para alcançar a concentração máxima de 3,8 horas; após administração subcutânea de 36 milhões de UI, as concentrações séricas máximas oscilaram de 1250 a 2320 pg/mL (média: 1730 pg/mL), com tempo médio para alcançar a concentração máxima de 7,3 horas.

Distribuição

A farmacocinética de **Roferon®-A** no ser humano foi linear com esquemas posológicos de 3 a 198 milhões de UI. Após uma infusão intravenosa de 36 milhões de UI em voluntários saudáveis, o volume de distribuição em estado de equilíbrio dinâmico variou de 0,22 - 0,75 L/kg (média: 0,40 L/kg). Tanto em voluntários saudáveis quanto em pacientes com câncer disseminado, um mesmo indivíduo mostrou ampla variação das concentrações séricas de alfainterferona 2a.

Metabolismo e eliminação

Catabolismo renal é a principal via de eliminação para o **Roferon®-A**, a metabolização hepática e a excreção biliar são consideradas vias menores de eliminação para **Roferon®-A**. Em indivíduos saudáveis, alfainterferona 2a apresentou uma meia-vida de eliminação de 3,7 - 8,5 horas (média: 5,1 horas), e um *clearance* corpóreo total de 2,14 - 3,62 mL/min/kg (média: 2,79 mL/min/kg), após infusão de 36 milhões de UI.

Farmacocinética em situações clínicas especiais

A farmacocinética de alfainterferona 2a após doses intramusculares únicas em pacientes com câncer disseminado e com hepatite crônica B ativa foi semelhante à observada em indivíduos saudáveis. Elevações nas concentrações séricas proporcionais às doses foram observadas após doses únicas de 198 milhões de UI. Não houve alteração na distribuição ou eliminação de alfainterferona 2a com esquemas posológicos de duas vezes ao dia (0,5 - 36 milhões de UI), uma vez ao dia (1 - 54 milhões de UI) ou três vezes por semana (1 - 136 milhões de UI) até 28 dias de administração.

A administração intramuscular de **Roferon®-A** em alguns pacientes com câncer disseminado, uma ou duas vezes ao dia durante até 28 dias, resultou em concentrações plasmáticas máximas de 2 a 4 vezes maiores do que com uma única dose. Entretanto, doses múltiplas não ocasionaram alterações nos parâmetros de distribuição ou eliminação durante os vários esquemas posológicos estudados.

O uso em crianças e idosos não é recomendado, uma vez que não há estudos clínicos específicos para estas populações.

Para outras informações sobre as propriedades farmacocinéticas de ribavirina, consultar a bula do medicamento.

Não é recomendável o uso de **Roferon®-A** em crianças, uma vez que sua segurança e eficácia nesta faixa etária ainda não foram estabelecidas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tricoleucemia: alfainterferona 2a foi a primeira droga que demonstrou eficácia no tratamento das tricoleucemias. Foi demonstrada uma resposta global de 88,9% e sobrevida livre de doença de 83% em 31 meses.^[1,2] Atualmente o tratamento contempla a associação com outras drogas. A Tabela 1 apresenta os critérios para a avaliação da resposta em tricoleucemia e a Tabela 2 os resultados da terapia^[3].

Tabela 1. Critérios para a avaliação da resposta em tricoleucemias

Resposta completa	Resposta parcial
Regressão de organomegalia a normal	Redução em organomegalia > 50%
Sem <i>tricocell</i> circulantes	< 5% de <i>tricocell</i> circulantes
Ausência de <i>tricocell</i> na medula óssea	Redução de <i>tricocell</i> na medula óssea em aproximadamente 50%
Hemoglobina $\geq$ 120 g/L	Hemoglobina $\geq$ 120 g/L
Neutrófilos absolutos $> 1,5 \times 10^9$ / L	Neutrófilos absolutos $> 1,5 \times 10^9$ / L
Plaquetas $> 100 \times 10^9$ / L	Plaquetas $> 100 \times 10^9$ / L

Tabela 2. Resultados da terapia com interferona em pacientes com tricoleucemia

Autor	N	Esquema posológico (indução e manutenção)	RC (%)	RP (%)	TRG (%)	SLP/SLF média	Sobrevida global
Quesada <i>et al</i>	30	3 MU rIFN- α /dia x 4 - 6 meses e após 3 x semana x 6 meses	30	57	87	6 meses (3 - 10)	NS
Golomb <i>et al</i>	19 3	2 MU rIFN- α /m ² 3 x semana x 1 ano	22	64	86	NS	NS
Ratain <i>et al</i>	69	2 MU rIFN- α /m ² 3 x semana x 1 ano	13	62	75	25,4 meses	91% no ano 4
Berman <i>et al</i>	35	3 MU rIFN- α /dia x 6 meses e após 3 x semana x 18 meses	0	69	69	10 (0,5 - 25 meses)	NS
Smith <i>et al</i>	56	3 MU rIFN- α /dia x 6 meses e após 3 x semana x 6 - 60 meses	2	74	76	NS	86%
Capnist <i>et al</i>	10 4	3 MU rIFN- α linfoblástico humano/dia x 5,7 meses e após 3 UM/m ² x 1 ano	24	56	80	NS	85% no mês 58
Federico <i>et al</i>	16 6	3 MU rIFN- α /dia x 1 ano	17	62	79		96% no ano 5
Rai <i>et al</i>	55	2 MU rIFN- α /m ² 3 x semana x 1 ano	24	49	73	18 meses	83% no ano 6
Grever <i>et al</i>	15 9	3 MU rIFN- α 3 x semana x 6 meses, mais baseado na resposta	11	27	38	NS	NS

N: número de pacientes participantes do estudo; RC: resposta completa; RP: Resposta parcial; RM: resposta menor; TRG: taxa de resposta global; SLP: sobrevida livre de progressão; SLF: sobrevida livre de falha; rIFN- α : alfainterferona recombinante; MU: milhões de unidades; NS: não especificado.

Linfoma cutâneo de células T: o uso de alfainterferona 2a demonstrou resposta global > 50% e com resposta completa > 20%.^[4]

Advertência: Não foram observadas respostas objetivas aos tumores em aproximadamente 40% dos pacientes com linfoma cutâneo de célula T. Respostas parciais são, geralmente, observadas em 3 meses e respostas completas em 6 meses, embora, ocasionalmente, possa levar até 1 ano ou mais para que se obtenha a melhor resposta.

Leucemia mielóide crônica: o uso de alfainterferona 2a demonstrou 62,3% de resposta citogenética.^[5]

Trombocitose associada à doença mieloproliferativa: o uso de alfainterferona 2a demonstrou resposta global de 75% e resposta completa de 70% .^[6]

Linfoma não-Hodgkin de baixo grau: alfainterferona pode ser usada em combinação com outras drogas. Nos estudos em associação com rituximabe, o índice de resposta global foi 45%, resposta completa 34%, resposta parcial 11%.^[7]

Carcinoma de células renais: alfainterferona levou a resposta completa de 11% e sobrevida média de 67 meses.^[8]

Hepatite C: o uso combinado de alfainterferon 2a e ribavirina atingiu uma resposta sustentada entre 29% - 43,1% quando usado associado à ribavirina.^[9,10]

Referências bibliográficas

1) Pai S, Shinde SC, Saikia TK, Gopal R, Nair CN, Advani SH. Hairy cell leukemia--results with alpha interferon therapy. *J Assoc Physicians India*. 1999 Jun;47(6):605-7.

2) Federico M, Frassoldati A, Lamparelli T, Foa R, Brugiatelli M, Annino L, Baldini L, Capnist G, Chisesi T, di Celle PF, et al. Long-term results of alpha interferon as initial therapy and splenectomy as consolidation therapy in patients with hairy cell leukemia. Final report from the Italian Cooperative Group for HCL. *Ann Oncol*. 1994 Oct;5(8):725-31.

- 3) Ahmed S, Rai KR. Interferon in the treatment of hairy-cell leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003 Mar;16(1):69-81.
- 4) Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):311-21.
- 5) Maywald O, Pfirrmann M, Berger U, Breitscheidel L, Gratwohl A, Kolb HJ, Beelen DW, Tobler A, Metzgeroth G, Gnad SU, Hochhaus A, Hasford J, Hehlmann R, Reiter A; German CML Study Group; Swiss Group of Clinical Cancer Research. Cytogenetic response to prior treatment with interferon-alpha is predictive for survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2006 Mar;20(3):477-84.
- 6) Saba R, Jabbour E, Giles F, Cortes J, Talpaz M, O'Brien S, Freireich EJ, Garcia-Manero G, Kantarjian H, Verstovsek S. Interferon alpha therapy for patients with essential thrombocythemia: final results of a phase II study initiated in 1986. *Cancer*. 2005 Jun 15;103(12):2551-7.
- 7) Davis TA, Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, White CA, Williams ME, Weiner GJ, Dowden S, Levy R. Combination immunotherapy of relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma with rituximab and interferon-alpha-2a. *Clin Cancer Res*. 2000 Jul;6(7):2644-52.
- 8) Gez E, Rubinov R, Gaitini D, Meretyk S, Best LA, Mashiach T, Native O, Stein A, Kuten A. Immuno-chemotherapy in metastatic renal cell carcinoma: long-term results from the rambam and linn medical centers, Haifa, Israel. *J Chemother*. 2007 Feb;19(1):79-84.
- 9) Benetti G, Borzio M, Ramella G, Bellati G, Fargion S, Colombo A, Croce G, Iamoletti C, Balzola F, Rizzetto M; GEL (Gruppo Epatologico Lombardo). Daily dose of interferon alpha-2b and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: a randomised controlled study. *Intern Emerg Med*. 2006;1(2):113-8.
- 10) Perez R, Jimenez M, Crespo J, Diago M, Enriquez J, Vaquero P, Sola R, Olcoz JL, Romero M, Salmeron J, Blanco MI, Ona M, Melon S, Rodrigo L; Grupo Inter-Hospitalario Espanol. Comparative study of the efficacy of an induction dose of interferon-alpha2b with ribavirin compared with standard combined treatment in naive patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2003 Nov;10(6):437-45.

3. INDICAÇÕES

Roferon® - A está indicado para o tratamento de:

- Neoplasmas do sistema linfático ou hematopoiético:
 - Tricoleucemia;
 - Linfoma cutâneo de células T;
 - Leucemia mielóide crônica;
 - Trombocitose associada à doença mieloproliferativa;
 - Linfoma não-Hodgkin de baixo grau.
- Neoplasmas sólidos:
 - Sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS em pacientes sem história de infecção oportunista;
 - Carcinoma de células renais avançado;
 - Melanoma maligno metastático;
 - Melanoma maligno ressecado cirurgicamente (espessura do tumor > 1,5 mm) em pacientes sem metástases em linfonodos ou à distância detectáveis clinicamente.
- Doenças virais:
 - Hepatite crônica B ativa em pacientes adultos confirmada por marcadores de replicação viral (HBV-DNA, polimerase de DNA ou HBeAg);
 - Hepatite crônica C em pacientes adultos com positividade para anticorpos HCV ou HCV-RNA e que apresentem níveis séricos elevados de alanina aminotransferase (ALT) sem descompensação hepática (Child de classe A);

Para tratamento de hepatite C crônica, **Roferon®-A** pode ser usado em combinação com ribavirina. Esta combinação é indicada em pacientes não tratados previamente, bem como em

pacientes que responderam previamente à terapia com alfainterferona e, subsequentemente, recaíram após o término do tratamento.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Roferon®-A está contra-indicado em pacientes com:

- história de hipersensibilidade à alfainterferona 2a recombinante ou a qualquer componente de sua formulação;
- doença cardíaca prévia grave ou com qualquer história de doença cardíaca. Não foi demonstrado efeito cardiotóxico direto, mas é provável que reações de toxicidade autolimitadas e agudas (febres e calafrios), frequentemente associadas com a administração de **Roferon®-A** possam agravar condições cardíacas preexistentes;
- função renal, hepática ou mielóide gravemente comprometida;
- distúrbios convulsivos e/ou comprometimento funcional do sistema nervoso central;
- hepatite crônica com disfunção hepática avançada e descompensada ou cirrose hepática;
- hepatite crônica que esteja sob tratamento ou que for recentemente tratada com agentes imunossupressores, excluindo tratamento a curto prazo com esteróides;
- leucemia mielóide crônica que tenha familiar com antígeno de histocompatibilidade (HLA) idêntico ou para aqueles nos quais esteja planejado ou seja possível a realização de um transplante alogênico de medula óssea;
- Neonatos, crianças com até 3 anos e crianças prematuras. A solução de **Roferon®-A** para injeção contém álcool benzílico. Houve relatos de déficit neuropsiquiátrico permanente e falência múltipla de órgãos associados ao álcool benzílico.

A ribavirina, administrada em combinação com **Roferon®-A**, não deve ser usada em mulheres grávidas. Favor consultar também a bula do medicamento ribavirina.

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Modo de usar: A administração de **Roferon®-A** deve ser por via subcutânea (SC); a dose depende da indicação. Para mais informações, vide item *Posologia*.

Cuidados de conservação: **Roferon®-A** deve ser mantido sob refrigeração entre 2° e 8° C, não podendo ser congelado. Manter a seringa preenchida no cartucho para proteger da luz. **Roferon®-A** é apenas para administração única, por via subcutânea.

6. POSOLOGIA

A administração de **Roferon®-A** deve ser por via subcutânea (SC).

Consultar a bula de ribavirina quando **Roferon®-A** for usado em combinação com ribavirina.

Tricoleucemia

Dose inicial: 3 milhões de UI/dia, durante 16 a 24 semanas. Caso se observe intolerância, a dose diária deve ser diminuída para 1,5 milhões UI ou o esquema posológico ser alterado para 3 vezes por semana, ou ambos.

Dose de manutenção: 3 milhões de UI, 3 vezes por semana. Caso se observe intolerância, a dose deve ser diminuída para 1,5 milhões de UI por semana.

Duração do tratamento: os pacientes devem ser tratados por aproximadamente seis meses antes do médico responsável decidir pela continuação do tratamento naqueles pacientes que responderam ou pela descontinuação naqueles que não apresentaram resposta. Alguns pacientes têm sido tratados por até 20 meses consecutivos.

A duração ótima do tratamento com **Roferon®-A** em pacientes com tricoleucemia ainda não foi determinada.

A dose mínima eficaz de **Roferon®-A** em tricoleucemia não foi estabelecida.

Linfoma cutâneo de células T

Roferon®-A pode ser ativo em pacientes portadores de linfoma cutâneo de células T progressivo e que são refratários ou impróprios ao tratamento convencional.

Dose inicial: As doses devem ser escalonadas até 18 milhões de UI por dia por um total de doze semanas em pacientes com mais de 18 anos de idade. Recomenda-se o seguinte esquema escalonado:

dias 1 - 3: 3 milhões de UI/dia

dias 4 - 6: 9 milhões de UI/dia

dias 7 - 84: 18 milhões de UI/dia

Dose de manutenção: **Roferon®-A** deve ser administrado 3 vezes por semana na dose máxima tolerada pelo paciente, porém não excedendo 18 milhões de UI.

Duração do tratamento: Os pacientes devem ser tratados por um mínimo de 8 semanas e preferencialmente, por 12 semanas, antes do médico decidir pela continuação do tratamento naqueles pacientes que responderam ou nos que não apresentaram resposta, pela interrupção. A duração mínima do tratamento em pacientes que responderam deve ser de 12 meses para que se possa maximizar a chance de obter uma resposta completa e prolongada. Alguns pacientes têm sido tratados por até 40 meses consecutivos. A duração ótima do tratamento com **Roferon®-A** em pacientes com linfoma cutâneo de células T não foi determinada.

Leucemia mielóide crônica

Roferon®-A está indicado para o tratamento de pacientes na fase crônica da leucemia mielóide crônica, positiva para o cromossomo Philadelphia. Não está ainda determinado se **Roferon®-A** pode ser considerado como um tratamento com potencial curativo nesta indicação.

Roferon®-A determina remissões hematológicas em 60% dos pacientes com leucemia mielóide crônica em fase crônica, independentemente de tratamento anterior. Cerca de 2/3 destes pacientes obtiveram respostas hematológicas completas em até 18 meses após o início do tratamento.

Em contraste à quimioterapia citotóxica, alfainterferona 2a é capaz de produzir respostas citogenéticas prolongadas além de 40 meses.

Dose: **Roferon®-A** deve ser administrado a pacientes com 18 anos de idade ou mais. Recomenda-se o seguinte esquema escalonado:

dias 1 - 3: 3 milhões de UI/dia

dias 4 - 6: 6 milhões de UI/dia

dias 7 - 84: 9 milhões de UI/dia

Duração do tratamento: Os pacientes devem ser tratados por no mínimo 8 semanas e de preferência, por pelo menos 12 semanas antes do médico decidir pela continuação do tratamento naqueles pacientes que responderam ou pela descontinuação naqueles sem nenhuma alteração dos parâmetros hematológicos. Os pacientes que respondem devem ser tratados até que se obtenha remissão hematológica completa ou por um período máximo de 18 meses. Todos os pacientes com respostas hematológicas completas devem continuar o tratamento com 9 milhões de UI/dia (dose ótima) ou 9 milhões de UI 3 vezes por semana (dose mínima) a fim de se alcançar uma resposta

citogenética no menor tempo possível. A duração ótima do tratamento com **Roferon®-A** para leucemia mielóide crônica não foi determinada, embora respostas citogenéticas tenham sido observadas dois anos após o início do tratamento.

A segurança, eficácia e dose ótima de **Roferon®-A** em crianças com leucemia mielóide crônica ainda não foram estabelecidas.

Trombocitose associada com doenças mieloproliferativas

Trombocitose é um fenômeno concomitante frequente na leucemia mielóide crônica e é característica da trombocitopenia essencial. A natureza mórbida da trombocitose grave é refletida pela frequente manifestação de diátese séria ou trombótica.

Roferon®-A demonstrou claramente ocasionar diminuição na contagem plaquetária após alguns dias, reduzir a frequência de trombocitose associada com complicações trombo-hemorrágicas e não possuir potencial leucemogênico. Portanto, recomenda-se uma terapêutica não leucemogênica associada com **Roferon®-A** para o tratamento de pacientes com excessiva trombocitose na leucemia mielóide crônica e outras doenças mieloproliferativas.

Trombocitose em leucemia mielóide crônica

Recomenda-se a administração do seguinte esquema para trombocitose em leucemia mielóide crônica:

dias 1 - 3: 3 milhões de UI/dia

dias 4 - 6: 6 milhões de UI/dia

dias 7 - 84: 9 milhões de UI/dia

Duração do tratamento: Os pacientes devem ser tratados por no mínimo 8 semanas e de preferência, por pelo menos doze semanas antes do médico decidir pela continuação do tratamento naqueles pacientes que responderam ao tratamento ou pela descontinuação nos pacientes que não apresentaram quaisquer alterações nos parâmetros hematológicos.

Trombocitose em outras doenças mieloproliferativas (exceto leucemia mielóide crônica)

Recomenda-se o seguinte esquema para trombocitose em outras doenças mieloproliferativas:

dias 1 - 3: 3 milhões de UI/dia

dias 4 - 30: 6 milhões de UI/dia

Duração do tratamento: Doses bem toleradas de 1-3 milhões de UI/dia, duas ou três vezes por semana, são geralmente suficientes para manter as contagens plaquetárias na faixa de normalidade. A dose, entretanto, necessita ser ajustada individualmente para se determinar a dose máxima tolerada.

Linfoma não-Hodgkin de baixo grau

Roferon®-A prolonga a sobrevida livre de doença e livre de progressão quando usado como tratamento adjuvante à quimioterapia (com ou sem radioterapia) em pacientes com linfoma não-Hodgkin de baixo grau.

Dose recomendada: **Roferon®-A** deve ser administrado como manutenção após a quimioterapia convencional (com ou sem radioterapia) na dose de 3 milhões de UI, 3 vezes por semana, durante um período mínimo de 12 meses. A administração de **Roferon®-A** deve ser iniciada tão logo o paciente se recupere dos efeitos da quimioradioterapia, normalmente após 4 a 6 semanas.

Roferon®-A também pode ser administrado concomitantemente com um regime de quimioterapia convencional (como a combinação de ciclofosfamida, prednisona, vincristina e doxorrubicina) de acordo com uma programação de 6 milhões de UI/m², a partir do 22º até o 26º dia de cada ciclo de 28 dias. Quando administrado concomitantemente com a quimioterapia, **Roferon®-A** pode ser iniciado conjuntamente com a quimioterapia.

Sarcoma de Kaposi associado à AIDS (Síndrome da imunodeficiência adquirida)

Roferon®-A está indicado para o tratamento de pacientes com Sarcoma de Kaposi associado à AIDS em pacientes sem história de infecção oportunista. A dose ótima não foi ainda bem estabelecida.

Pacientes com Sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS respondem melhor ao tratamento se não apresentam história de infecção oportunista, sintomas do tipo B (mais do que 10% de perda do peso corpóreo, febre > 38° C sem identificação do foco de infecção ou sudorese noturna) e uma contagem de linfócitos T4 basal maior do que 200 células/mm³.

Dose inicial: As doses devem ser escalonadas até, no mínimo, 18 milhões de UI/dia e se possível, até 36 milhões de UI/dia, por um total de dez a doze semanas em pacientes com mais de 18 anos de idade. Recomenda-se o seguinte esquema escalonado:

dias 1 - 3: 3 milhões de UI/dia

dias 4 - 6: 9 milhões de UI/dia

dias 7 - 9: 18 milhões de UI/dia

se tolerado, aumentar para:

dias 10 - 84: 36 milhões de UI/dia.

Dose de manutenção: **Roferon®-A** deve ser administrado três vezes por semana na dose máxima tolerada pelo paciente, porém não excedendo 36 milhões de UI.

Pacientes com Sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS tratados com 3 milhões de UI de **Roferon®-A** apresentaram um índice de resposta menor do que aqueles tratados com a dosagem recomendada.

Duração do tratamento: A evolução das lesões deve ser documentada para se determinar a resposta ao tratamento. Os pacientes devem ser tratados por no mínimo 10 semanas e de preferência, por pelo menos doze semanas antes do médico decidir pela continuação do tratamento naqueles pacientes que responderam ou pela descontinuação nos que não apresentaram resposta. Alguns pacientes têm sido tratados por até 20 meses consecutivos. Se ocorrer resposta ao tratamento, este deve ser continuado até que não se observe evidência posterior do tumor. A duração ótima do tratamento com **Roferon®-A** em pacientes com Sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS não foi determinada.

Nota: As lesões do Sarcoma de Kaposi frequentemente reaparecem quando o tratamento com **Roferon®-A** é descontinuado.

Carcinoma de célula renal avançado

As maiores taxas de resposta tumoral foram observadas em pacientes com doença metastática recorrente usando tanto alta dose de **Roferon®-A** (36 milhões de UI diariamente) como monoterapia ou uma dose moderada de **Roferon®-A** (18 milhões de UI 3 vezes por semana) combinado com vinblastina, comparado com monoterapia de dose moderada de **Roferon®-A** administrada 3 vezes por semana. Os pacientes tratados com baixa dose de **Roferon®-A** (2 milhões de UI/m² de área corpórea administrada diariamente), não demonstraram resposta ao tratamento. A combinação de **Roferon®-A** com vinblastina apresenta resultados somente com pequenos incrementos na frequência de leucopenia leve até moderada e granulocitopenia, comparada com monoterapia.

a) Monoterapia com Roferon®-A:

Dose inicial: **Roferon®-A** deverá ser programado para, como mínimo, 18 milhões de UI diários e, se possível, 36 milhões de UI diários durante um período total de 8 a 12 semanas. Recomenda-se o seguinte esquema escalonado:

dias 1 a 3: 3 milhões de UI/dia

dias 4 a 6: 9 milhões de UI/dia

dias 7 a 9: 18 milhões de UI/dia

se tolerado, aumentar para:

dias 10 a 84: 36 milhões de UI/dia

Dose de manutenção: **Roferon®-A** deverá ser administrado 3 vezes por semana, na máxima dose aceitável pelo paciente, porém sem exceder 36 milhões de UI.

Duração do tratamento: Os pacientes deverão ser tratados durante um período mínimo de 8 semanas e de preferência, durante 12 semanas antes que o médico decida continuar o tratamento para os pacientes respondedores ou a descontinuar o tratamento para os pacientes não responsivos. Existem pacientes que foram tratados durante 16 meses consecutivos. A duração otimizada do tratamento com **Roferon®-A** para carcinoma de célula renal avançado não foi determinada.

b) Roferon®-A com vinblastina:

A terapia com **Roferon®-A** em associação com vinblastina induz taxas de resposta geral de aproximadamente 20%, retarda a progressão da doença e prolonga a sobrevida geral em pacientes com carcinoma de células renais avançado.

Dose inicial: **Roferon®-A** deve ser administrado em doses de 3 milhões de UI 3 vezes por semana durante uma semana, 9 milhões de UI 3 vezes por semana durante a próxima semana e 18 milhões de UI 3 vezes por semana posteriormente. A vinblastina deverá ser administrada concomitantemente, através de injeção intravenosa de acordo com as instruções do fabricante, com uma dose de 0,1 mg/kg de peso corpóreo, uma vez a cada 3 semanas.

Caso a dose de **Roferon®-A** de 18 milhões de UI 3 vezes por semana não seja tolerada, esta poderá ser reduzida para 9 milhões de UI 3 vezes por semana.

Duração do tratamento: Os pacientes devem ser tratados por um período mínimo de 3 meses até um máximo de 12 meses ou até o desenvolvimento de doença progressiva. Os pacientes que atingiram resposta completa podem interromper o tratamento 3 meses após o estabelecimento da resposta.

Melanoma maligno

Entre 10% e 25% dos pacientes com melanoma maligno avançado demonstraram regressão objetiva dos tumores cutâneos e viscerais com terapia de **Roferon®-A**. Menores taxas de resposta foram observadas usando doses menores de 18 milhões de UI 3 vezes por semana. Os pacientes que apresentaram resposta sobreviveram durante um período maior que aqueles pacientes que não apresentaram resposta.

Dose inicial: **Roferon®-A** deverá ser administrado com uma dose de 18 milhões de UI 3 vezes por semana.

Dose de manutenção: **Roferon®-A** deverá ser administrado com uma dose de 18 milhões de UI 3 vezes por semana ou na dose máxima aceita pelo paciente.

Duração do tratamento: Os pacientes devem ser tratados durante um período mínimo de 8 semanas e preferencialmente por pelo menos 12 semanas antes do médico decidir continuar o tratamento para os pacientes respondedores ou a descontinuar o tratamento em pacientes não-respondedores. Existem pacientes que foram tratados durante até 17 meses consecutivos. A duração ótima do tratamento para melanoma maligno avançado ainda não foi determinada.

Melanoma maligno ressecado cirurgicamente

A terapia adjuvante com baixa dose de **Roferon®-A** prolonga o intervalo livre de doença em pacientes sem metástases em linfonodos ou à distância após ressecção de um melanoma (espessura do tumor > 1,5 mm).

Dose recomendada: **Roferon®-A** deverá ser administrado na dose de 3 milhões de UI 3 vezes por semana.

Duração do tratamento: os pacientes devem ser tratados durante 18 meses, iniciando o tratamento até 6 semanas após a cirurgia.

Hepatite crônica B ativa

Roferon®-A está indicado para o tratamento de pacientes adultos com hepatite crônica B ativa que apresentem marcadores de replicação viral, isto é, que sejam positivos para HBV - DNA, DNA polimerase ou HBeAg.

Dose recomendada: O esquema ótimo de tratamento com **Roferon®-A** não foi ainda estabelecido. Geralmente recomenda-se a dose de 4,5 milhões de UI, 3 vezes por semana, durante um período de 6 meses.

Se os marcadores de replicação viral ou o antígeno HBeAg não diminuírem após um mês de tratamento, a dosagem pode ser escalonada. A dose pode ser posteriormente ajustada de acordo com a tolerância do paciente à medicação. Decorridos 3 - 4 meses de tratamento sem nenhuma melhora, deve-se considerar a descontinuação do tratamento.

Crianças: Doses de até 10 milhões de UI/m² foram administradas com segurança a crianças com hepatite crônica B. Entretanto, não foi demonstrada a eficácia do tratamento.

Atenção: A eficácia do **Roferon®-A** em pacientes com hepatite crônica B co-infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) não foi demonstrada.

Hepatite crônica C

Roferon®-A está indicado para o tratamento de pacientes adultos com hepatite crônica C que sejam positivos para anticorpos anti-HCV ou HCV-RNA e que apresentem níveis séricos elevados de alanina aminotransferase (ALT) sem descompensação hepática (Child classe A).

A eficácia da alfainterferona 2a no tratamento da hepatite C é aumentada quando usada em combinação com ribavirina. **Roferon®-A** deve ser usado em monoterapia somente em casos de intolerância ou contra-indicações à ribavirina.

a) *Roferon®-A em combinação com ribavirina*

Pacientes recidivantes

Roferon®-A é dado em combinação com ribavirina em pacientes adultos com hepatite crônica C que responderam a um tratamento prévio com alfainterferona em monoterapia, mas que tenham recidivado após o término do tratamento.

Dose: Roferon®-A deve ser administrado na dose de 4,5 milhões de UI, 3 vezes por semana, durante um período de 6 meses.

Dose de ribavirina: Favor consultar as recomendações do fabricante da ribavirina para informações adicionais quanto à posologia e formas de administração.

Pacientes virgens de tratamento (que não foram tratados previamente)

Dose: Roferon®-A deve ser administrado na dose de 3 milhões de UI, 3 vezes por semana, durante um período mínimo de 6 meses. O tratamento deverá continuar por mais 6 meses em pacientes que tenham exame negativo de HCV-RNA no mês 6, infectados pelo genótipo 1 do vírus HCV e que tenham elevada carga viral no pré-tratamento.

Dose de ribavirina: Favor consultar as recomendações do fabricante da ribavirina para informações adicionais quanto à posologia e formas de administração.

Outros fatores prognósticos negativos de resposta (por exemplo, idade superior a 40 anos, sexo masculino, transição para cirrose) devem ser levados em consideração quando houver decisão de prolongar o tratamento para 12 meses.

Pacientes que não apresentam resposta virológica após 6 meses de tratamento (HCV-RNA abaixo do limite de detecção) geralmente não irão alcançar resposta virológica sustentada (HCV-RNA abaixo do limite de detecção 6 meses após o término do tratamento e consequente interrupção da medicação).

b) *Roferon®-A em monoterapia*

Dose: Roferon®-A deve ser administrado na dose de 3 milhões de UI, 3 vezes por semana, durante um período mínimo de 6 meses. A duração ótima da terapia ainda não foi determinada, mas recomenda-se a terapia por um período mínimo de 12 meses.

Em pacientes que não apresentarem normalização dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) após 3 meses, recomenda-se a suspensão da terapia.

Nota: na maioria dos pacientes que recidivam após o tratamento adequado usando **Roferon®-A** em monoterapia, isto ocorre em até 4 meses após o término do tratamento.

7. ADVERTÊNCIAS

Roferon®-A deve ser administrado sob orientação de um médico com experiência no uso para a indicação requerida. A conduta adequada quanto à terapêutica e suas complicações somente é possível quando os recursos de diagnóstico e tratamento são prontamente acessíveis. Devido à possibilidade de ocorrerem reações adversas severas, os pacientes devem ser informados não apenas dos benefícios, mas também dos riscos que a terapêutica envolve.

Roferon®-A deve ser administrado com muita cautela a pacientes com função renal, hepática ou mielóide gravemente comprometida. Recomenda-se observação neuropsiquiátrica.

Na presença de disfunção renal, hepática ou mielóide leve a moderada, é requerido o monitoramento cuidadoso destas funções.

Função Hepática: recomenda-se precaução durante a administração de alfainterferona para pacientes com hepatite crônica e com história de doença autoimunológica. Consequentemente, todos os pacientes que desenvolvam anormalidades da função hepática durante o tratamento com **Roferon®-A** devem ser criteriosamente monitorizados e, se necessário, o tratamento deve ser descontinuado. O uso de alfainterferona foi associado, raramente, com disfunção hepática grave e insuficiência hepática.

Supressão da medula óssea: Deve-se tomar extremo cuidado ao administrar **Roferon®-A** a pacientes com mielossupressão grave, uma vez que o produto possui efeito supressivo sobre a medula óssea, ocasionando queda na contagem de leucócitos, particularmente granulócitos, na contagem de plaquetas e, em menor extensão, na concentração de hemoglobina. Consequentemente, aumenta o risco de infecção ou de hemorragia. Estes eventos devem ser cuidadosamente acompanhados nos pacientes. Hemogramas completos periódicos devem ser realizados antes e durante o tratamento com **Roferon®-A**, em períodos apropriados.

Infecções: enquanto a febre pode estar associada com a síndrome gripal, relatada comumente durante a terapia com interferona, outras causas de febre persistente devem ser descartadas, particularmente em pacientes com neutropenia. Infecções graves (bacterianas, viróticas e fúngicas) foram relatadas durante o tratamento com alfainterferona, incluindo **Roferon®-A**. Terapia anti-infecciosa apropriada deve ser iniciada imediatamente e a descontinuação da terapia com **Roferon®-A** deve ser considerada.

Psiquiátrico: Reações adversas psiquiátricas podem se manifestar em pacientes sob terapia com interferonas, incluindo **Roferon®-A**. Depressão, idéias suicidas e suicídio podem ocorrer em pacientes com ou sem histórico de doença psiquiátrica. **Roferon®-A** deve ser usado com cautela em pacientes com histórico de depressão e os médicos devem monitorar evidências de depressão em todos os pacientes tratados com **Roferon®-A**. Médicos devem informar aos pacientes de um possível efeito depressivo antes do início da terapia e os pacientes devem relatar quaisquer sinais ou sintomas de depressão imediatamente. Intervenção psiquiátrica ou descontinuação do tratamento devem ser considerados nestes casos.

Oftalmológico: como com as outras interferonas, retinopatia, incluindo hemorragias da retina, manchas algodonsas, papiloedema, trombose da artéria ou veia da retina e neuropatia óptica, as quais podem resultar em perda de visão, foram relatadas após o tratamento com interferona alfa 2a. Qualquer paciente queixando-se de diminuição ou perda de visão deve fazer um exame oftalmológico. Uma vez que estes eventos oculares podem ocorrer em conjunção com outras doenças, é recomendado um exame oftalmológico antes do início da monoterapia com **Roferon®-A** ou da terapia combinada **Roferon®-A**/ribavirina em pacientes com *diabetes mellitus* ou hipertensão. **Roferon®-A** ou **Roferon®-A**/ribavirina deve ser descontinuado em pacientes que desenvolveram novos ou piora dos distúrbios oftalmológicos.

Hipersensibilidade: reações de hipersensibilidade aguda graves (por exemplo, urticária, angioedema, broncoconstrição e anafilaxia) foram observadas raramente durante a terapia com alfa interferona, incluindo alfa interferona 2a. Se tal reação desenvolver-se durante o tratamento com **Roferon®-A** ou com **Roferon®-A**/ribavirina, descontinuar o tratamento e instituir terapia médica apropriada imediatamente. Erupção cutânea transitória não necessita de interrupção do tratamento.

Endócrina: Hiperglicemia tem sido raramente observada em pacientes tratados com **Roferon®-A**. Pacientes sintomáticos devem ter um controle periódico da glicemia. Pacientes com *diabetes mellitus* podem requerer um ajuste no seu regime antidiabético.

Autoimune: Desenvolvimento de diferentes auto-anticorpos tem sido relatado durante tratamento com alfa interferona. Manifestações clínicas de doença autoimune durante a terapêutica com alfa interferona ocorrem mais frequentemente em pacientes predispostos ao desenvolvimento de distúrbios autoimunes.

A utilização de alfa interferona raramente tem sido associada com exacerbação ou capacidade de provocar psoríase.

Em pacientes transplantados (por exemplo, transplante renal ou de medula óssea) a imunossupressão terapêutica pode ser diminuída uma vez que as interferonas também apresentam uma ação imunoestimuladora.

Gestação e lactação

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Roferon®-A não deve ser administrado a homens e mulheres em idade fértil, a não ser que estejam fazendo uso de métodos contraceptivos eficazes. Durante a gravidez, **Roferon®-A** só deve ser administrado se o benefício para a mulher justificar o risco potencial para o feto. Embora os experimentos animais não indiquem que **Roferon®-A** seja teratogênico, não se pode excluir a possibilidade de que o seu uso durante a gravidez possa prejudicar o feto. Quando doses excessivamente mais elevadas do que as doses clínicas recomendadas foram administradas a fêmeas grávidas de macacos *Rhesus*, observou-se efeito abortivo no período inicial da gravidez.

Desconhece-se, até o momento, se esta droga é excretada no leite humano. Deve-se decidir em interromper a amamentação ou a administração da droga, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

O excipiente álcool benzílico pode atravessar a barreira placentária. A possibilidade de toxicidade deve ser levada em consideração em crianças prematuras após administração de **Roferon®-A** solução para injeção imediatamente antes do parto ou cesariana.

Roferon®-A administrado em combinação com ribavirina não deve ser usado em mulheres grávidas. Mulheres em idade fértil e parceiros de mulheres em idade fértil não devem receber terapia combinada com ribavirina a não ser que a(o) paciente e seu(sua) parceiro(a) estejam tomando medidas contraceptivas eficazes. Consulte também a bula de ribavirina se a alfa interferona 2a é para ser administrada em combinação com ribavirina, em pacientes com hepatite C crônica.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Dependendo da dose e da sensibilidade individual, **Roferon®-A** pode modificar a velocidade de reação do paciente, o que poderia prejudicar certas atividades como dirigir veículos, operar máquinas ou exercer atividades que exijam muita atenção.

8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Vide *Características farmacológicas - Pacientes em condições clínicas especiais*.

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Embora a relevância clínica não seja clara, os produtos à base de alfa interferona podem afetar o processo metabólico oxidativo, através da redução da atividade de enzimas citocromicas microsossomais hepáticas no grupo P450; deve-se levar este fato em consideração quando se prescreve terapêutica concomitante com drogas metabolizadas por esta via. Foi relatada diminuição do *clearance* de teofilina após administração concomitante de alfa interferona.

Uma vez que **Roferon®-A** pode afetar funções do sistema nervoso central, podem ocorrer interações após administração concomitante de drogas de ação central. Os efeitos neurotóxicos, hematotóxicos ou cardiotoxicos de drogas administradas anteriormente ou concomitantemente podem ser exacerbados pela alfa interferona.

Terapia de combinação com ribavirina: consulte também a bula de ribavirina, se a alfa interferona 2a é para ser administrada em combinação com ribavirina, em pacientes com hepatite C crônica.

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Os dados a seguir sobre reações adversas estão baseados nas informações oriundas do tratamento em pacientes com câncer, portadores de uma ampla variedade de malignidades e muitas vezes refratárias a tratamentos anteriores e em estágio avançado da doença, em pacientes com hepatite crônica B e com hepatite crônica C. A maior parte dos pacientes com câncer recebeu doses que eram significativamente mais altas do que as atualmente recomendadas, e isto provavelmente explica a maior frequência e gravidade das reações adversas neste grupo de pacientes, quando comparado aos pacientes com hepatite B, cujas reações adversas são geralmente de caráter transitório e geralmente regredem para o estado do início do tratamento 1 a 2 semanas após o final do tratamento; uma queda de cabelos acentuada pode continuar por várias semanas.

Sintomas gerais

A maioria dos pacientes apresentou sintomas semelhantes aos de gripe, tais como: fadiga, febre, calafrios, anorexia, mialgia, cefaléia, artralgias e sudorese. Estes sintomas são geralmente reduzidos ou eliminados pelo uso do paracetamol e tendem a diminuir com a continuação do tratamento, embora esta possa levar à letargia, fraqueza e fadiga.

Trato gastrintestinal

Aproximadamente dois terços dos pacientes com câncer queixaram-se de anorexia e metade de náuseas. Vômitos, alterações do paladar, boca seca, perda de peso, diarreia e dor abdominal leve a

moderada foram menos frequentemente observados. Constipação, flatulência, hipermotilidade ou pirose ocorreram raramente; foram relatados casos isolados de reativação de úlcera péptica e sangramento gastrointestinal sem risco de vida para o paciente bem como pancreatite.

Alterações das funções hepáticas

Elevação da TGO, fosfatase alcalina, desidrogenase láctica e bilirrubina foram observadas e não necessitaram alterações da posologia. Hepatite foi observada raramente.

Em pacientes com hepatite B, alterações nas transaminases geralmente são indicativas de melhora no estado clínico do paciente.

Sistema nervoso central

Tontura, vertigem, distúrbios visuais, diminuição da capacidade mental, esquecimento, depressão, sonolência, confusão, distúrbios de comportamento, como ansiedade e nervosismo, e distúrbios do sono foram episódios raros. Idéias suicidas, tentativa de suicídio e suicídio, sonolência profunda, convulsões, coma, reações adversas cerebrovasculares, impotência transitória e retinopatia isquêmica foram complicações raras.

Distúrbios visuais:

Incomum: distúrbio visual.

Rara: retinopatia isquêmica.

Muito raro: retinopatia incluindo hemorragia da retina e manchas algodinosas, papiloedema, trombose da artéria e da veia da retina e neuropatia óptica.

Sistema nervoso periférico

Parestesias, entorpecimento, neuropatia, prurido e tremor ocorreram ocasionalmente.

Sistemas cardiovascular e pulmonar

Foram observadas alterações em aproximadamente um quinto de pacientes com câncer, consistindo de episódios de hipotensão e hipertensivos passageiros, edema, cianose, arritmias, palpitações e dor no peito. Tosse e dispnéia de caráter moderado raramente foram observadas. Foram relatados casos raros de edema pulmonar, pneumonia, insuficiência cardíaca congestiva, parada cardio-respiratória e infarto do miocárdio. Distúrbios cardiovasculares raramente são observados em pacientes com hepatite B.

Pele, mucosas e anexos

Reagravamento de herpes labial, exantema, prurido, ressecamento cutâneo e das mucosas, rinorréia e epistaxe raramente foram relatados.

Alopécia moderada ocorreu em até um quinto dos pacientes, porém este fato foi reversível com a descontinuação do tratamento.

Sistema renal e urinário

Raramente observou-se diminuição da função renal. Raros casos de insuficiência renal aguda foram relatados, principalmente em pacientes com câncer e com doenças renais e/ou co-medicações nefrotóxicas como fatores de risco concomitantes.

Alterações eletrolíticas foram observadas, geralmente associadas à anorexia ou desidratação. Os distúrbios consistiram principalmente de proteinúria e contagem celular elevada no sedimento. Raramente foram observadas elevações dos níveis séricos de uréia, creatinina e ácido úrico.

Sistema hematopoiético

Ocorreu leucopenia transitória em um terço até metade dos pacientes aproximadamente, mas esse fato raramente exigiu a diminuição da posologia. Em pacientes não mielodeprimidos, trombocitopenia ocorreu com menor frequência, e diminuição da hemoglobina e do hematócrito ocorreram raramente.

Em pacientes mielodeprimidos, trombocitopenia e diminuição da hemoglobina ocorreram mais frequentemente. A recuperação de desvios hematológicos graves em relação aos níveis pré-tratamento geralmente foi alcançada dentro de 7 a 10 dias após interromper-se o tratamento com **Roferon®-A**.

Muito raro: púrpura trombocitopênica idiopática (PTI).

Outros

Muito raramente, foram observadas hipocalcemia assintomática, sarcoidose, hipertrigliceridemia/hiperlipidemia. Hiperglicemia, *diabetes mellitus*, reações no local de injeção, incluindo, muito raramente, reações necróticas locais, fenômenos autoimunes (isto é, vasculite, artrite, anemia hemolítica, disfunção da tireóide e síndrome lupus eritematoso), têm sido observados, raramente, em pacientes em tratamento com **Roferon®-A**.

Irregularidades passageiras do ciclo menstrual incluindo períodos menstruais prolongados foram observadas em fêmeas de macacos *Rhesus* que receberam doses muito superiores às doses clínicas recomendadas. A relevância destes achados no ser humano não foi estabelecida.

Anticorpos anti-interferona: anticorpos neutralizantes para proteínas podem-se formar em alguns pacientes após administração homóloga. Anticorpos para todas as interferonas, sejam naturais ou recombinantes, podem, portanto, ser encontrados em alguns pacientes.

Anticorpos contra interferona leucocitária humana podem aparecer espontaneamente em algumas condições clínicas (câncer, lupus eritematoso sistêmico, herpes zoster) e em pacientes que nunca receberam interferona exógena.

Em estudos clínicos nos quais foi utilizado **Roferon®-A** armazenado a uma temperatura de 25° C, anticorpos neutralizantes para **Roferon®-A** foram detectados em aproximadamente um quinto dos pacientes. Não existe evidência em qualquer indicação clínica de que a presença de tais anticorpos afete a resposta do paciente ao **Roferon®-A**. Entre os pacientes responsivos com hepatite C, tem sido notada uma tendência ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes, perdendo a resposta ainda durante o tratamento, e de perder a resposta mais cedo do que pacientes que não desenvolveram tais anticorpos. Não foram documentadas outras sequelas clínicas referentes à presença de anticorpos para **Roferon®-A**.

Não existem ainda dados sobre anticorpos neutralizantes a partir de estudos clínicos realizados com **Roferon®-A** quando armazenado à temperatura de 4° C, como recomendado atualmente. Em um modelo animal (camundongo), entretanto, a imunogenicidade relativa de **Roferon®-A** aumenta com o tempo, quando o produto é armazenado a 25° C. Não se observa tal aumento na imunogenicidade quando **Roferon®-A** é mantido a 4° C, ou seja, nas condições de conservação atualmente recomendadas.

Na terapia de combinação com ribavirina: consultar o item *Reações Adversas* da bula de ribavirina, se a alfainterferona 2a deve ser administrada em combinação com ribavirina.

Raramente, alfainterferonas incluindo **Roferon®-A**, usado em combinação com ribavirina, pode estar associado com pancitopenia e, muito raramente, foram relatados casos de anemia aplásica.

11. SUPERDOSE

Não existem relatos de superdose, porém doses elevadas repetidas de interferona podem estar associadas à letargia profunda, fadiga, prostração e coma. Caso ocorram, os pacientes devem ser hospitalizados para observação e tratamento de suporte apropriado deve ser instituído.

Pacientes que experimentam graves reações com **Roferon®-A** geralmente se recuperam alguns dias após a interrupção da terapêutica, sob assistência apropriada, como foi observado em 0,4% dos pacientes com câncer nos estudos clínicos.

12. ARMAZENAGEM

Roferon®-A deve ser mantido sob refrigeração entre 2° e 8° C, não podendo ser congelado. Manter a seringa preenchida no cartucho para proteger da luz.

MS-1.0100.0146

Farm. Resp.: Guilherme N. Ferreira - CRF-RJ nº 4288

Fabricado na Suíça por F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basileia

Embalado por:

F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça

Importado e distribuído no Brasil por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22710-104 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº do lote, data de fabricação, prazo de validade: vide cartucho.

CDS 2.0