

Roferon[®]-A

(alfainterferona 2a)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Solução injetável

3 MUI/0,5 mL

4,5 MUI/0,5 mL

9 MUI/0,5 mL

Agente antiviral e antineoplásico

APRESENTAÇÕES

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

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

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

MUI – Milhões de Unidades Internacionais

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

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

* A alfainterferona 2a é produzida biossinteticamente através da tecnologia de DNA recombinante, sendo o produto de um gene de interferon de leucócito humano clonado inserido e expresso em *Escherichia coli*.

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

As informações disponíveis nessa bula aplicam-se exclusivamente a **Roferon® -A**.

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

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Roferon® -A está indicado para o tratamento de:

- Neoplasmas do sistema linfático ou hematopoiético (tumores no sistema linfático ou no sistema de produção do sangue):
 - tricoleucemia;
 - linfoma cutâneo de células T;
 - leucemia mieloide crônica;
 - trombocitose (aumento de plaquetas) associada à doença mieloproliferativa;
 - linfoma não Hodgkin de baixo grau.
- Neoplasmas sólidos (tumores):
 - 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 a 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 apresentam níveis séricos elevados de alanina aminotransferase (ALT) sem descompensação hepática (Child de classe A).

Terapia em combinação com ribavirina: se você é portador de hepatite C crônica, consulte também a bula de ribavirina, caso seu tratamento inclua a alfainterferona 2a administrada em combinação com ribavirina.

O seu médico poderá lhe explicar melhor os detalhes da sua doença.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A alfainterferona 2a é uma substância naturalmente produzida pelo corpo humano, que faz parte de 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 (defesa do organismo).

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A substituição de **Roferon®-A** por qualquer outro medicamento biológico exige o consentimento do médico prescritor.

Você não deverá aplicar este produto se for alérgico à alfainterferona 2a ou a qualquer substância contida neste medicamento.

Não deverão fazer uso deste produto pacientes com doença no coração, insuficiência grave dos rins, do fígado ou da medula óssea, com hepatite crônica em tratamento ou recentemente tratada com medicamentos imunossuppressores, com hepatite crônica avançada, cirrose ou doença hepática descompensada, com leucemia mieloide crônica e que poderão ser submetidos a transplante de medula óssea em um futuro imediato, além de pacientes acometidos de convulsões ou comprometimento funcional do sistema nervoso central.

Este medicamento é contraindicado para menores de 3 anos.

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

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

A ribavirina administrada em combinação com **Roferon®-A** não deve ser usada por mulheres grávidas. Por favor, consulte também a bula do medicamento ribavirina.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você deverá usar **Roferon®-A** sob a supervisão de um médico com experiência no seu uso para a indicação pretendida.

Antes de iniciar o tratamento, informe ao seu médico se você:

- sofre de outras doenças, incluindo alterações de natureza psiquiátrica, medular, problemas de rins, coração ou fígado ou doenças autoimunes;
- apresenta alergias;
- foi submetido a transplante de órgão (por exemplo, de rim ou de medula óssea) ou está em programação para transplante em futuro próximo;
- estiver ou poder vir a estar grávida;
- sofre de diabetes (nível elevado de açúcar no sangue);
- apresenta psoríase (doença descamativa da pele);
- apresenta outras alterações sanguíneas.

Se você tiver alterações no sangue ou diabetes, o seu médico pode pedir a você que faça exames de sangue regularmente para verificar se estão ocorrendo alterações prejudiciais. Se isso acontecer, seu médico pode adaptar a dose de **Roferon®-A** ou de outros medicamentos que você estiver tomando simultaneamente.

Entre em contato com o seu médico imediatamente, nas seguintes situações:

- se você apresentar sinais de reação alérgica grave (tais como dificuldade para respirar, chiado no peito, urticária – erupção cutânea com sensação de queimação);
- se você notar diminuição ou perda de visão durante ou após o tratamento com **Roferon[®]-A**;
- se você sentir sinais de depressão, tais como tristeza, perda de autoestima ou pensamentos suicidas; ou se tiver febre durante o tratamento com **Roferon[®]-A**.

Roferon[®]-A deve ser administrado com muita cautela aos pacientes com função dos rins, do fígado ou mielóide (da medula óssea) gravemente comprometida. Recomenda-se observação neuropsiquiátrica.

Na presença de disfunção dos rins, do fígado ou mielóide leve a moderada, é fundamental o monitoramento cuidadoso dessas funções.

Função do fígado: recomenda-se precaução durante a administração de alfainterferona a pacientes com hepatite crônica e com história de doença autoimune (que produz anticorpos contra o próprio organismo). Conseqüentemente, todos os pacientes que desenvolvam anormalidades da função do fígado durante o tratamento com **Roferon[®]-A** devem ser criteriosamente monitorados, e, se necessário, o tratamento deve ser descontinuado. O uso de alfainterferona foi associado, raramente, à disfunção grave do fígado e à insuficiência do fígado.

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, o que ocasiona redução do número de leucócitos (glóbulos brancos), particularmente granulócitos (glóbulos brancos que possuem granulações, que atuam na defesa contra infecções), do número de plaquetas (elementos do sangue importantes para a coagulação) e, em menor extensão, da concentração de hemoglobina (substância responsável pelo transporte de oxigênio para as células). Conseqüentemente, o risco de infecção ou de hemorragia é aumentado. Esses eventos devem ser cuidadosamente acompanhados nos pacientes. Exames de sangue completos periódicos devem ser realizados antes e durante o tratamento com **Roferon[®]-A**, em períodos apropriados.

Infecções: embora a febre possa 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 (diminuição dos neutrófilos, um tipo de glóbulos brancos). 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 nesses casos.

Psiquiátrico: reações adversas psiquiátricas graves podem se manifestar em pacientes sob terapia com interferonas, incluindo **Roferon[®]-A**. Depressão, ideias suicidas e suicídio podem ocorrer em pacientes com ou sem histórico de doença psiquiátrica. **Roferon[®]-A** deve ser usado com cautela por pacientes com histórico de depressão, e os médicos devem monitorar evidências de depressão em todos os pacientes tratados com **Roferon[®]-A**. Os médicos devem informar aos pacientes sobre 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 consideradas nesses casos.

Oftalmológico: como ocorre com as outras interferonas, retinopatia, incluindo hemorragias da retina, manchas algodinosas, papiledema (inchaço do nervo óptico no ponto em que ele entra no olho), trombose (obstrução por coágulo) da artéria ou veia da retina e neuropatia óptica (alteração no nervo óptico), que podem resultar em perda de visão, foram relatadas após o tratamento com alfainterferona 2a.

Qualquer paciente que se queixe de diminuição ou perda de visão deve ser submetido a exame oftalmológico. Como esses eventos oculares podem ocorrer com outras doenças, é recomendado 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 desenvolverem novos distúrbios oftalmológicos ou piora dos previamente existentes.

Hipersensibilidade: reações graves de hipersensibilidade (alergia) aguda, por exemplo, urticária (vergões na pele), angioedema (inchaço em camadas internas da pele, geralmente afetando a face e pescoço, podendo levar

à asfixia), broncoconstrição (contração dos brônquios) e anafilaxia (reação alérgica rápida e grave, acompanhada de choque e falta de ar, que pode levar à morte se não tratada adequadamente), foram observadas raramente durante a terapia com alfainterferona, incluindo alfainterferona 2a. Se tal reação se desenvolver durante o tratamento com **Roferon[®]-A** ou com **Roferon[®]-A** / ribavirina, é necessário descontinuar o tratamento e instituir terapia médica apropriada imediatamente. Em casos de erupção cutânea transitória, não é necessário interromper o tratamento.

Endócrina: hiperglicemia (aumento do açúcar no sangue) tem sido raramente observada em pacientes tratados com **Roferon[®]-A**. Pacientes sintomáticos devem ser submetidos ao controle periódico do nível de açúcar no sangue. Pacientes com diabetes *mellitus* podem precisar de ajuste no seu regime antidiabético.

Autoimune: desenvolvimento de diferentes autoanticorpos (anticorpos que atacam o próprio organismo) tem sido relatado durante tratamento com alfainterferona. Manifestações clínicas de doença autoimune (em que as defesas naturais atacam o próprio organismo), durante a terapêutica com alfainterferona, ocorrem mais frequentemente em pacientes predispostos ao desenvolvimento de distúrbios autoimunes.

A utilização de alfainterferona raramente tem sido associada com aumento ou manifestação de psoríase (doença de pele que forma placas descamativas).

Em pacientes transplantados (por exemplo, transplante de rins ou de medula óssea), a imunossupressão terapêutica (medicação que inibe as defesas naturais do organismo para impedir a rejeição) pode ser prejudicada, uma vez que as interferonas também apresentam ação imunoestimuladora (estimulam as defesas naturais). Assim como para outras alfainterferonas, rejeições do enxerto foram relatadas em pacientes em tratamento com **Roferon[®]-A**.

Uso em idosos e crianças

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

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

Gravidez e amamentação

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

Informe o seu médico se você ficar grávida durante o tratamento ou após sua finalização. Informe ao seu médico se você estiver amamentando. Você não deverá amamentar durante o tratamento com **Roferon[®]-A**.

Este medicamento não deve ser utilizado por homens e mulheres em idade fértil, a não ser que estejam fazendo uso de métodos contraceptivos eficazes. Entretanto, se ocorrer gravidez nesse período, informe ao seu médico imediatamente. Durante a gravidez, **Roferon[®]-A** só deve ser administrado se o benefício para a mulher justificar o risco potencial para o feto.

Este medicamento contém álcool benzílico, que pode atravessar a placenta. A possibilidade de toxicidade deve ser levada em consideração em crianças prematuras, caso a gestante tenha recebido **Roferon[®]-A** antes do parto ou da cesariana.

Roferon[®]-A administrado em combinação com ribavirina não deve ser utilizado por mulheres grávidas. Mulheres em idade fértil e parceiros de mulheres em idade fértil não devem receber terapia combinada com ribavirina a não ser que estejam adotando medidas contraceptivas eficazes. Se você é portador de hepatite C crônica e estiver recebendo ribavirina com a alfainterferona 2a, consulte também a bula de ribavirina.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Dependendo da dose e do esquema terapêutico que seu médico prescrever a você, bem como da sua sensibilidade, **Roferon®-A** pode afetar o tempo de reação e prejudicar certas atividades, tais como dirigir veículos ou operar máquinas.

Até o momento, não há informações de que alfainterferona 2a possa causar *doping*. Em caso de dúvidas, consulte o seu médico.

Interações medicamentosas

Embora a relevância clínica não seja clara, produtos à base de alfainterferona podem reduzir a atividade de enzimas do fígado. Seu médico deverá considerar esse fato, quando prescrever terapêutica concomitante com medicamentos metabolizados por essa via. Foi relatada diminuição da depuração de teofilina após administração concomitante de alfainterferona.

Uma vez que **Roferon®-A** pode afetar funções do sistema nervoso central, podem ocorrer interações em administração concomitante com medicamentos que atuam no sistema nervoso central. Os efeitos tóxicos dos medicamentos administrados anterior ou concomitantemente para o sistema nervoso, sistema hematológico (componentes do sangue) ou coração podem ser exacerbados pela alfainterferona.

Terapia em combinação com ribavirina: se estiver recebendo alfainterferona 2a em associação com ribavirina para tratamento de hepatite crônica C, consulte também a bula de ribavirina.

Os resultados de um estudo clínico controlado demonstraram interferência não significativa do bevacizumabe na farmacocinética da alfainterferona 2a.

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.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

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.

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

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

Aspecto físico e características organolépticas

Este medicamento é um líquido límpido, incolor a levemente amarelado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Descarte de seringas / materiais perfurocortantes

Os seguintes pontos devem ser rigorosamente respeitados quanto ao uso e descarte de seringas e outros materiais perfurocortantes:

- agulhas e seringas nunca devem ser reaproveitadas;
- todas as agulhas e seringas utilizadas devem ser colocadas em um recipiente de descarte apropriado, à prova de perfurações;
- manter o recipiente de descarte fora do alcance de crianças;
- a colocação do recipiente de descarte no lixo doméstico deve ser evitada;
- o descarte do recipiente deve ser realizado de acordo com as exigências locais ou conforme indicado pelo prestador de cuidados de saúde.

Descarte de medicamentos não utilizados e / ou com data de validade vencida

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você tiver que tomar ribavirina com **Roferon[®]-A**, também consulte a bula de ribavirina.

Roferon[®]-A deverá ser administrado durante 8 a 12 semanas, por via subcutânea (aplicação de injeção sob a pele). Após esse período, seu médico decidirá se você deve continuar o tratamento. Seu médico informará qual a dose de **Roferon[®]-A** que você receberá. **Roferon[®]-A** é administrado uma vez por dia, no máximo, não ultrapassando a dose de 36 milhões de unidades internacionais (MUI) por dia.

Se você responder bem ao medicamento, poderá continuar 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 prescreveu. Se você achar o efeito do medicamento muito fraco ou muito forte, fale com o seu médico.

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 milhão de UI ou o esquema de administração pode ser alterado para três vezes por semana, ou ambos.

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

Duração do tratamento: os pacientes devem ser tratados por, aproximadamente, seis meses, antes de o 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 ideal 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

Dose inicial: as doses devem ser aumentadas gradualmente até atingir 18 milhões de UI por dia, por um total de 12 semanas, em pacientes com mais de 18 anos. 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 84: 18 milhões de UI/dia.

Dose de manutenção: **Roferon[®]-A** deve ser administrado 3 vezes por semana, na dose máxima tolerada pelo paciente, nunca ultrapassando 18 milhões de UI.

Duração do tratamento: os pacientes devem ser tratados por, um mínimo, de 8 semanas e, preferencialmente, por 12 semanas, antes que o médico decida pela continuação do tratamento naqueles pacientes que responderam ou pela interrupção nos que não apresentaram resposta. A duração mínima do tratamento em pacientes que responderam deve ser de 12 meses, para que se possa ter uma chance maior de obter resposta completa e prolongada. Alguns pacientes são tratados por até 40 meses consecutivos. A duração ideal do tratamento com **Roferon[®]-A** em pacientes com linfoma cutâneo de células T não foi determinada.

Leucemia mieloide crônica

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

dias 1 a 3: 3 milhões de UI/dia;

dias 4 a 6: 6 milhões de UI/dia;

dias 7 a 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 que o médico decida pela continuação do tratamento naqueles pacientes que responderam ou pela descontinuação naqueles que não apresentaram melhora nos resultados dos exames de sangue. 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 ideal) ou 9 milhões de UI, três vezes por semana (dose mínima), a fim de se alcançar uma resposta citogenética no menor tempo possível. A duração ideal do tratamento com **Roferon[®]-A** para leucemia mieloide crônica não foi determinada, embora respostas citogenéticas tenham sido observadas dois anos após o início do tratamento.

A segurança, a eficácia e a dose ideal de **Roferon[®]-A** em crianças com leucemia mieloide crônica ainda não foram estabelecidas.

Trombocitose associada com doenças mieloproliferativas

Trombocitose (aumento excessivo do número de plaquetas, que são elementos importantes para a coagulação do sangue) ocorre com frequência na leucemia mieloide crônica e é característica da trombocitopenia essencial. A natureza mórbida da trombocitose grave é refletida pela frequente manifestação de diátese séria ou trombótica.

Trombocitose em leucemia mieloide crônica

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

dias 1 a 3: 3 milhões de UI/dia;

dias 4 a 6: 6 milhões de UI/dia;

dias 7 a 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 que o médico decida pela manutenção do tratamento nos pacientes que responderam ao tratamento ou pela descontinuação naqueles que não apresentaram alterações nos parâmetros hematológicos.

Trombocitose em outras doenças mieloproliferativas (exceto leucemia mieloide crônica)

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

dias 1 a 3: 3 milhões de UI/dia;

dias 4 a 30: 6 milhões de UI/dia.

Duração do tratamento: doses bem toleradas de 1 a 3 milhões de UI/dia, duas ou três vezes por semana, são geralmente suficientes para manter o número de plaquetas na faixa de normalidade. A dose, entretanto, precisa ser ajustada individualmente, para se determinar a dose máxima tolerada.

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, três 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 quimiorradioterapia, normalmente após 4 a 6 semanas.

Roferon[®]-A também pode ser administrado concomitantemente com um esquema de quimioterapia convencional (como a combinação de ciclofosfamida, prednisona, vincristina e doxorubicina), de acordo com uma programação de 6 milhões de UI/m², a partir do 22^o até o 26^o 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)

Dose inicial: as doses devem ser aumentadas gradualmente até 18 milhões de UI/dia, no mínimo e, se possível, até 36 milhões de UI/dia, por um total de 10 a 12 semanas, em pacientes com mais de 18 anos. 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 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 índice de resposta menor que aqueles tratados com a dose 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, 12 semanas, antes que o médico decida pela manutenção do tratamento em 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, esse deve ser mantido até que não se observe nenhuma evidência posterior do tumor. A duração ideal 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

a) Monoterapia com Roferon®-A:

Dose inicial: Roferon®-A deverá ser programado para, no 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 três vezes por semana, na dose máxima tolerada 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 descontinuar o tratamento para os pacientes não responsivos. Existem pacientes que foram tratados durante 16 meses consecutivos. A duração ideal do tratamento com **Roferon®-A** para carcinoma de célula renal avançado não foi determinada.

b) Roferon®-A com vimblastina:

Dose inicial: Roferon®-A deve ser administrado em doses de 3 milhões de UI, três vezes por semana, durante uma semana, 9 milhões de UI, três vezes por semana, durante a próxima semana, e 18 milhões de UI, três vezes por semana, posteriormente. A vimblastina deverá ser administrada concomitantemente, por meio 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 três semanas.

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

Duração do tratamento: os pacientes devem ser tratados por um período mínimo de 3 meses até, no máximo, 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.

c) Roferon®-A com Avastin (bevacizumabe):

Dose recomendada: Roferon®-A em associação com Avastin® deve ser administrado em dose de 9 milhões de UI, via subcutânea, três vezes por semana até a progressão da doença ou até 12 meses.

A terapia com **Roferon®-A** pode ser iniciada com a dose mais baixa (3 ou 6 milhões de UI). No entanto, a dose recomendada de 9 milhões de UI deve ser atingida dentro das duas primeiras semanas de tratamento.

Se a dose de 9 milhões de UI, três vezes por semana não for tolerada, pode ser reduzida para a dose mínima de 3 milhões de UI, três vezes por semana.

As injeções de **Roferon®-A** devem ser administradas após o término da infusão de Avastin®.

Para mais informações sobre o uso em combinação com Avastin®, consulte a bula de Avastin®.

Melanoma maligno metastático

Dose inicial: Roferon[®]-A deverá ser administrado com uma dose de 18 milhões de UI, três vezes por semana.

Dose de manutenção: Roferon[®]-A deverá ser administrado com uma dose de 18 milhões de UI, três vezes por semana, ou na dose máxima tolerada pelo paciente.

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

Melanoma maligno ressecado cirurgicamente

A terapia auxiliar com baixa dose de Roferon[®]-A prolonga o período em que o paciente fica sem doença em pacientes sem metástases em linfonodos ou a distância depois da retirada de um melanoma (espessura do tumor > 1,5 mm).

Dose recomendada: Roferon[®]-A deverá ser administrado na dose de 3 milhões de UI, três 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

Dose recomendada: o esquema ideal de tratamento com Roferon[®]-A não foi ainda estabelecido. Geralmente, recomenda-se a dose de 4,5 milhões de UI, três vezes por semana, durante um período de seis 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 de três a quatro 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 de Roferon[®]-A em pacientes com hepatite crônica B coinfectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) não foi demonstrada.

Hepatite crônica C

A eficácia de alfa interferona 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 contraindicações à ribavirina.

a) Roferon[®]-A em combinação com ribavirina

Pacientes recidivantes

Roferon[®]-A é administrado em combinação com ribavirina em pacientes adultos com hepatite crônica C que responderam a um tratamento prévio com alfa interferona em monoterapia, mas que voltaram a apresentar a doença após o término do tratamento.

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

Dose de ribavirina: por favor, consulte as recomendações do fabricante da ribavirina para informações adicionais quanto à posologia e às 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, três vezes por semana, durante um período mínimo de seis meses. O tratamento deverá continuar por mais seis 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: por favor, consulte as recomendações do fabricante da ribavirina para informações adicionais quanto à posologia e às formas de administração.

Outros fatores prognósticos negativos de resposta (por exemplo, idade superior a 40 anos, sexo masculino, transição para cirrose) devem ser considerados, ao se decidir prolongar o tratamento para 12 meses.

Pacientes que não apresentam resposta virológica após seis meses de tratamento (HCV-RNA abaixo do limite de detecção), geralmente, não irão alcançar resposta virológica sustentada (HCV-RNA abaixo do limite de detecção seis 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, três vezes por semana, durante um período mínimo de seis meses. A duração ideal 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 três meses, recomenda-se a suspensão da terapia.

Nota: a recidiva ocorre em até quatro meses após o término do tratamento, na maioria dos pacientes que recidivam (voltaram a apresentar a doença) após o tratamento adequado usando Roferon[®]-A em monoterapia.

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.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se estiver perto do horário de sua próxima aplicação, não aplique a dose que você esqueceu, aplique apenas a dose seguinte, da maneira habitual.

Se o horário estiver distante da dose seguinte, aplique o medicamento assim que você se lembrar e continue usando-o como você faz normalmente.

Nunca dobre a aplicação seguinte.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Reações adversas muito comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): podem ocorrer reações desagradáveis com o uso deste medicamento, tais como fadiga (cansaço), febre, calafrios, dores musculares, dor de cabeça, dores articulares, sudorese (excesso de suor). Essas 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.

Reações adversas comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): vômitos, alterações no paladar, boca seca, perda de peso, diarreia e dores abdominais leves ou moderadas, pressão baixa passageira, episódios de pressão alta, inchaço, cianose (coloração azulada da pele e mucosas), arritmias (irregularidade dos batimentos cardíacos), palpitações (popularmente conhecidas como “batedeira”, é a sensação consciente dos batimentos cardíacos) e dor no peito, alopecia (perda de pelos 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, trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas no sangue) e diminuição da hemoglobina (substância contida nos glóbulos vermelhos).

Reações adversas incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): elevação de ALT, fosfatase alcalina, lactato desidrogenase e bilirrubina (substâncias que são dosadas em exames de sangue para verificar se existe lesão do fígado), tontura, vertigem (sensação de perda de equilíbrio ou de instabilidade), rebaixamento da consciência, esquecimento, depressão, sonolência, confusão, distúrbios

de comportamento, tais como ansiedade e nervosismo, distúrbios do sono, distúrbios visuais, parestesia (alteração da sensibilidade que pode se manifestar por formigamento, dormência, etc.), torpor, neuropatia (doença do sistema nervoso), coceira, tremor, trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas no sangue) em pacientes sem comprometimento da atividade da medula óssea.

Reações adversas raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): prisão de ventre, gases, aumento do trânsito intestinal, azia, reativação de úlcera péptica, sangramento gastrointestinal sem risco de vida, assim como pancreatite (inflamação do pâncreas), hepatite, alterações nas transaminases (enzimas do fígado) em pacientes com hepatite B, pensamentos suicidas, tentativa de suicídio, suicídio, sonolência intensa, convulsões, coma, eventos adversos cerebrovasculares, impotência temporária, retinopatia isquêmica (alteração da retina, onde se produzem as imagens que nós enxergamos, por causa de falta de irrigação sanguínea), tosse, dispneia (falta de ar), inchaço pulmonar, pneumonia, insuficiência cardíaca congestiva, parada cardiorrespiratória, infarto do miocárdio, piora do herpes labial, erupção na pele, coceira, pele e membranas mucosas secas, rinorreia (corrimento nasal), epistaxe (sangramento nasal), função dos rins diminuída, insuficiência aguda dos rins, distúrbios dos eletrólitos no sangue, proteinúria (presença de proteínas na urina), aumento das células em sedimento, aumento de nitrogênio ureico sanguíneo, creatinina sérica (substâncias dosadas em exames de sangue para avaliar o funcionamento dos rins), ácido úrico, diminuição de hemoglobina e hematócrito (o que indica anemia), hiperglicemia (aumento dos níveis de açúcar no sangue), diabetes *mellitus*, reações no local de aplicação da 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 (destruição dos glóbulos vermelhos), disfunção da glândula tireoide e síndrome de lúpus eritematoso.

Reações adversas muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): retinopatia (problemas na retina, camada do olho responsável pela visão), incluindo sangramento na retina e manchas algodinosas, papiledema (inchaço no local de onde sai o nervo óptico na retina), trombose das veias ou artérias da retina (formação de coágulo na veia ou na artéria da retina), neuropatia óptica (doença no nervo óptico), púrpura trombocitopênica idiopática (manchas vermelhas decorrentes de diminuição do número de plaquetas sem causa conhecida), hipocalcemia (diminuição na quantidade de cálcio sanguíneo) assintomática, sarcoidose (doença autoimune com lesões semelhantes às da tuberculose em vários órgãos do corpo), hipertrigliceridemia (aumento de triglicérides no sangue) e hiperlipidemia (aumento de lipídios, isto é, gorduras no sangue) foram relatados.

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. Em humanos, a relevância desses achados não foi estabelecida.

Anticorpos anti-interferona: anticorpos neutralizantes para proteínas podem ser formados em alguns pacientes após administração de proteínas. 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, lúpus eritematoso sistêmico, herpes-zóster) e em pacientes que nunca receberam interferona que não foi produzida por eles mesmos.

Em estudos clínicos nos quais foi utilizado **Roferon®-A** armazenado a temperatura de 25 °C, anticorpos neutralizantes para **Roferon®-A** foram detectados em, aproximadamente, um quinto dos pacientes. Não existe evidência em nenhuma indicação clínica de que a presença de tais anticorpos afeta a resposta do paciente a **Roferon®-A**. Em pacientes com hepatite C, tem sido notada uma tendência, em pacientes responsivos, de desenvolverem anticorpos neutralizantes, perdendo a resposta ainda durante o tratamento e de perderem a resposta mais cedo 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.

Terapia em combinação com ribavirina: consulte o item “Reações Adversas” da bula de ribavirina, se a alfainterferona 2a deve ser administrada em combinação com ribavirina no tratamento da hepatite C crônica.

Raramente, alfainterferonas, incluindo **Roferon®-A**, usadas em combinação com ribavirina, podem estar associadas à pancitopenia (diminuição de todas as células do sangue), e, muito raramente, foram relatados casos de anemia aplásica (em que a medula óssea deixa de produzir as células do sangue).

O seu médico pode decidir tratá-lo com **Roferon®-A** em combinação com outros medicamentos. Nesse caso, você poderá desenvolver efeitos adversos adicionais. O seu médico deverá lhe explicar quais são esses efeitos.

Pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o período de pós-comercialização de **Roferon®-A**. Como esses eventos são reportados a partir de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar a frequência com segurança.

Desordens do sistema imune: assim como para outras medicações da classe das alfainterferonas, rejeições do enxerto foram relatadas em pacientes em tratamento com **Roferon®-A**.

Desordens psiquiátricas: mania (euforia, inquietação, impaciência, falta de controle) foi reportada.

Desordens gastrintestinais: colite hemorrágica / isquêmica (inflamação do intestino grosso em que pode ocorrer sangramento ou falta de suprimento sanguíneo) e colite ulcerativa (úlceras na parede do intestino) foram reportadas.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTO?

Não existem relatos de superdose. No entanto, doses elevadas repetidas de interferona podem estar associadas a desânimo profundo, fadiga, prostração (abatimento físico e psíquico) e coma. Caso ocorram, os pacientes devem ser internados em hospital para observação e iniciado tratamento de suporte apropriado.

Pacientes que apresentam reações graves 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.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0100.0146

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz – CRF-RJ nº 6942

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

Registrado, importado e distribuído no Brasil por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Estrada dos Bandeirantes, 2.020 CEP 22775-109 - 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

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 23/02/2015.

CDS 7.0A_Pac



Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/01/2014	0008793/14-9	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	07/01/2014	0008793/14-9	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	07/01/2014	3. Quando não devo usar este medicamento?	VP/VPS	Solução injetável 3 MUI/0,5 mL. Caixa com 1 seringa preenchida de 0,5 mL. Solução injetável 4,5 MUI/0,5 mL. Caixa com 1 seringa preenchida de 0,5 mL. Solução injetável 9 MUI/0,5 mL. Caixa com 1 seringa preenchida de 0,5 mL.

23/04/2014	0307111/14-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGIC O - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/04/2014	0307111/14-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGIC O - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/04/2014	Dizeres legais	VP/VPS	Solução injetável 3 MUI/0,5 mL. Caixa com 1 seringa preenchida de 0,5 mL. Solução injetável 4,5 MUI/0,5 mL. Caixa com 1 seringa preenchida de 0,5 mL. Solução injetável 9 MUI/0,5 mL. Caixa com 1 seringa preenchida de 0,5 mL.
17/07/2014	0569900/14-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/07/2014	0569900/14-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/07/2014	Bula do profissional: 9. Reações Adversas Bula do paciente: 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	Solução injetável 3 MUI/0,5 mL. Caixa com 1 seringa preenchida de 0,5 mL. Solução injetável 4,5 MUI/0,5 mL. Caixa com 1 seringa preenchida de 0,5 mL. Solução injetável 9 MUI/0,5 mL. Caixa com 1 seringa preenchida de 0,5 mL.

23/02/2015	Não disponível	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	08/04/2014	0267589/14-7 0303556/14-5	Alteração do Local de Fabricação do Produto a Granel Alteração do Local de Fabricação do Produto em Embalagem Primária	26/01/2015	Bula do profissional: Dizeres legais Bula do paciente: Dizeres legais	VP/VPS	Solução injetável 3 MUI/0,5 mL. Caixa com 1 seringa preenchida de 0,5 mL. Solução injetável 4,5 MUI/0,5 mL. Caixa com 1 seringa preenchida de 0,5 mL. Solução injetável 9 MUI/0,5 mL. Caixa com 1 seringa preenchida de 0,5 mL.
------------	----------------	--	------------	----------------------------------	---	------------	--	--------	--

*VP = versão de bula do paciente / VPS = versão de bula do profissional da saúde