

Roferon[®]-A

(alfainterferona 2a)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Solução injetável
3 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.

MUI – Milhões de Unidades Internacionais

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Princípio ativo: alfainterferona 2a. Cada seringa preenchida contém 3 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 TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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

1. INDICAÇÕES

Roferon®-A está indicado para o tratamento de:

- Neoplasmas do sistema linfático ou hematopoiético:
 - tricoleucemia;
 - linfoma cutâneo de células T;
 - leucemia mieloide 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 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);

Para tratamento de hepatite C crônica, **Roferon®-A** pode ser usado em combinação com ribavirina. Essa combinação é indicada a pacientes não tratados previamente, bem como em pacientes que responderam previamente à terapia com alfainterferona e, subsequentemente, recidivaram após o término do tratamento.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tricoleucemia: alfainterferona 2a foi o primeiro medicamento cuja eficácia foi demonstrada no tratamento das tricoleucemias. Foi demonstrada resposta global de 88,9% e sobrevida livre da doença de 83% em 31 meses^[1, 2]. Atualmente o tratamento contempla a associação com outros medicamentos. 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>	193	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>	104	3 MU rIFN- α linfobláste 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>	166	3 MU rIFN- α /dia x 1 ano	17	62	79		96% no ano 5
Raí <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>	159	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; 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 apresentou resposta global > 50% e com resposta completa >20%^[4]. Pode ser ativo em pacientes com linfoma cutâneo de células T progressivo e que são refratários ou impróprios à terapia convencional^[11 - 15].

Advertência: não foram observadas respostas objetivas dos tumores em, aproximadamente, 40% dos pacientes com linfoma cutâneo de célula T. Respostas parciais são, geralmente, observadas em três meses e respostas completas em seis meses, embora, ocasionalmente, possa demorar até um ano ou mais para que se obtenha a melhor resposta.

Leucemia mieloide crônica (LMC): o uso de alfainterferona 2a demonstrou 62,3% de resposta citogenética^[5]. **Roferon®-A** é efetivo para o tratamento de pacientes na fase crônica da leucemia mieloide crônica, positiva para o

cromossomo Philadelphia^[16-22]. Não está ainda determinado se **Roferon®-A** pode ser considerado como um tratamento com potencial curativo nessa indicação. **Roferon®-A** promove remissão hematológica em 60% dos pacientes com fase crônica de LMC, independentemente do tratamento prévio. Dois terços desses pacientes apresentam respostas hematológicas completas até 18 meses depois do início do tratamento. Além disso, ao contrário do que ocorre com a quimioterapia citotóxica, o alfa interferona 2a pode gerar respostas citogenéticas sustentadas contínuas acima de 40 meses. Demonstrou-se que **Roferon®-A** suplementado com quimioterapia intermitente prolonga a sobrevida total e retarda a progressão da doença, em comparação com pacientes tratados apenas com quimioterapia.

Trombocitose associada à doença mieloproliferativa: o uso de alfa interferona 2a demonstrou resposta global de 75% e resposta completa de 70%^[6]. **Roferon®-A** é efetivo no tratamento de trombocitose excessiva em LMC e em outras doenças mieloproliferativas^[23-25]. Em pacientes com LMC que desenvolvem trombocitose, **Roferon®-A** reduz o número de plaquetas em poucos dias, com a frequência de complicações trombo-hemorrágicas associadas e não apresenta nenhum potencial leucemogênico.

Linfoma não Hodgkin de baixo grau: alfa interferona pode ser usada em combinação com outros medicamentos. Nos estudos em associação com rituximabe, o índice de resposta global foi de 45%, de resposta completa foi de 34%, e a resposta parcial, 11%^[7]. **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^[26-28].

Sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS: 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 ideal 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 número basal de linfócitos T4 maior que 200 células/mm³.

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

Em pacientes com carcinoma de células renais avançado, as maiores taxas de resposta tumoral foram observadas em pacientes com doença metastática ou recorrente usando dose alta de **Roferon®-A** (36 milhões de UI diariamente) em monoterapia ou uma dose moderada de **Roferon®-A** (18 milhões de UI três vezes por semana) combinada com vimblastina, em comparação com dose moderada de **Roferon®-A** em monoterapia administrada três vezes por semana^[29, 30]. Os pacientes tratados em monoterapia com baixa dose de **Roferon®-A** (2 milhões de UI/m² de área corpórea administrada diariamente) não apresentaram resposta ao tratamento. Os dados de segurança sobre a combinação de **Roferon®-A** com vimblastina mostraram somente pequenos aumentos na frequência de leucopenia leve a moderada e granulocitopenia em comparação com monoterapia. A duração da resposta à doença, bem como a sobrevida, é similar em pacientes tratados com **Roferon®-A** em monoterapia e pacientes tratados com terapia combinada de **Roferon®-A** e vimblastina.

A terapia com **Roferon®-A** em associação com vimblastina 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.

Roferon®-A em combinação com vimblastina apresenta vantagem na sobrevida em relação à quimioterapia isoladamente^[29-33].

Um estudo clínico controlado para avaliar a eficácia e segurança de **Roferon®-A** em combinação com Avastin como primeira linha de tratamento mostrou benefício considerável a pacientes com câncer renal avançado e/ou metastático. Foram observados um aumento clinicamente relevante e estatisticamente significativo na sobrevida livre de progressão (mediana de 10,2 meses *versus* 5,4 meses; razão de risco 0,63; p <0,0001) e um aumento estatisticamente significativo na porcentagem de respondedores no braço Avastin + **Roferon®-A** (31%), comparado ao braço placebo + **Roferon®-A** (13%); p <0,0001^[43; 46]. No entanto, o aumento observado de 2 meses na sobrevida global não foi significativo (mediana 23,3 meses *versus* 21,3 meses; razão de risco 0,91; p = 0,3360)^[43; 46].

Noventa e sete pacientes (97) no braço alfa interferona 2a e 131 pacientes no braço Avastin reduziram a dose de alfa interferona 2a de 9 milhões de UI para 6 ou 3 milhões de UI, três vezes por semana, como pré-estabelecido no protocolo. A redução de dose de alfa interferona 2a aparentemente não afetou a eficácia da combinação de Avastin e alfa interferona 2a, baseada nas taxas livres do evento de sobrevida livre de progressão durante o período, como mostrado através de uma análise de sub-grupo. Os 131 pacientes no braço Avastin + alfa interferona 2a que reduziram a dose de alfa interferona 2a para 6 ou 3 milhões de UI durante o estudo apresentaram, em 6, 12 e 18 meses, taxas

livres de sobrevida livre de progressão de 73, 52 e 21%, respectivamente, em comparação com 61, 43 e 17% da população total de pacientes recebendo Avastin + alfainterferona 2a [44,45].

Para maiores informações sobre o uso em combinação com Avastin, consultar as informações na bula do Avastin.

Melanoma maligno: pacientes com melanoma maligno avançado apresentaram regressão objetiva de tumores cutâneos e viscerais em terapia com **Roferon®-A** [34-40]. **Roferon®-A** também apresenta benefício na ampliação do período de sobrevida livre de doença em pacientes com melanoma maligno (espessura de tumor > 1,5 mm) retirado cirurgicamente e que não apresentam metástases nodais ou a distância antes do início do tratamento [41,42].

Entre 10% e 25% dos pacientes com melanoma maligno avançado apresentaram 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.

Hepatite C: o uso combinado de alfainterferona 2a e ribavirina atingiu 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, Brugiattelli 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. Immunotherapy 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.

11) Holdener EE, Lim CM, Braathen LR. Clinical Expert Report - Ro 22-8181. Results of the European and U. S. trials using Roferon-A (recombinant interferon alfa-2a) alone or in combination with etretinate (Tigason) in patients with cutaneous T-cell lymphoma. Research Report B-0116436, June 1, 1989.

12) Papa G, Tura S, Mandelli F, et al. Is interferon alpha in cutaneous T-cell lymphoma a treatment of choice? *Brit J Haematol*, 1991; 79 (Suppl): 48-51.

13) Ross C, Tingsgaard P, Jørgensen H, et al. Interferon treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Eur J Haematol*, 1993; 51: 63-72.

14) Lim CM, Bettoni O, Rainisio M, et al. Open-label, phase III, multicenter study of Roferon-A (recombinant interferon alfa-2a) in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma (Protocol 0.10545). Research Report No. B-116434, November 8, 1988.

15) Olsen E, et al. A phase III randomized study of Roferon-A in patients with cutaneous T-cell lymphoma. Protocol N2746D, March 29, 1988. Clinical Documentation for T-Cell Lymphoma / Part IV, Vol. 8, p.1.

16) Man AM, Capdeville R, Budde M, et al. Interferon Alfa-2a in chronic myelogenous leukemia integrated summary report of efficacy and safety. Research Report B-0161627, January 27, 1994.

17) Man AM, Capdeville R, Budde M, et al. Update on study MI-400 (Supplement to RR B-0155506). Recombinant interferon alfa-2a (Roferon-A) in the treatment of chronic myelogenous leukemia. Research Report B-0161629, February 9, 1994.

18) Lim CM, Holdener EE, Budde M, Rainieri M. Final Study Report (Protocol MI 400). Ro 22-8181 - A controlled study of Roferon-A (interferon alfa-2a) in patients with Ph1 positive chronic myelogeneous leukemia. Research Report B-0155506, May 16, 1991.

19) Talpaz MD, et al. Interferon-alpha produces sustained cytogenetic responses in chronic myelogenous leukemia. *Ann Intern Med*, 1991; 114: 532-538.

20) Talpaz MD, et al. Therapy of chronic myelogenous leukemia: chemotherapy and interferon. *Semin Hematol*, 1988; 25(1): 62-73.

21) Tura S, Russo D, Zuffa E, et al. Treatment of Ph-positive chronic myeloid leukemia with alpha-interferon (Roferon-A). The Italian Cooperative Study Group Experience. *Leuk Lymphoma*, 1993; 11, (Suppl 1): 153-57.

22) Anonymous. Interferon alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*, 1994; 330: 820-825.

23) Talpaz M, Kurzrock R, Kantarjian H, O'Brien S, Gutterman JU. Recombinant interferon-alpha therapy of philadelphia chromosome-negative myeloproliferative disorders with thrombocytosis. *Am J Med*, 1989; 86: 554-558.

24) Tichelli A, Gratwohl A, Berger C, et AL. Treatment of thrombocytosis in myeloproliferative disorders with interferon alpha-2 a. *Blut*, 1989; 58: 15-19.

- 25) Man A, Pigache RM, O'Shaughnessy DJ, et al. Final Study Report (Protocol SO14071): A phase II open study to determine the effect of an oral formulation of Roferon-A (macromol formulation) on thrombocyte count in patients with thrombocytosis due to myeloproliferative disease. Roche Basel, Research Report B-0159707 January 29, 1993.
- 26) Schiller JH, et AL. A phase I trial of interferon- α 2a plus cyclophosphamide, vincristine, prednisone and doxorubicin. *J Biol Response Mod*, 1989; 8: 252-261.
- 27) McLaughlin P, et AL. CHOP-bleo plus interferon for stage IV low-grade lymphoma. *Ann Oncol*, 1993, 4: 205-211.
- 28) Hiddemann W, et al. Alpha interferon maintenance therapy in patients with low-grade non-Hodgkins lymphoma after cytoreductive chemotherapy with prednimustine and mitoxantrone. *Eur J Cancer*, 1991; 27 (Suppl 4): 37-39.
- 29) Massimini G, et al. A phase III comparative study of Roferon®-A plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell carcinoma. Roche Research Report No. S-116519, March 4, 1996.
- 30) Massimini G, et al. Open-label, randomized multicenter phase III efficacy study of Roferon®-A alone versus Roferon®-A in combination with vinblastine in patients with advanced renal cell carcinoma. Roche Basel, Research Report No. B-116520, April 29, 1996.
- 31) Emmons R, et al. Efficacy and safety of Roferon®-A administered with vinblastine versus vinblastine alone in patients with renal adenocarcinoma. Roche Basel, Research Report No. B-161636, February 28, 1996.
- 32) Emmons R, et al. Efficacy and safety of Roferon®-A administered with vinblastine versus Roferon®-A alone in patients with advanced renal cell carcinoma. Roche Basel, Research Report No. B-116523, April 2, 1996.
- 33) Anonymous. Renal cell carcinoma. Application for marketing authorization. Roferon-A Interferon alfa-2a (22-8181) Part I: summary of the dossier. IC: Expert Reports, Vol. 2, June 1996, pp. 160-324.
- 34) Bajetta E, et al. Multicenter randomized trial of dacarbazine alone or in combination with two different doses and schedules of interferon alfa-2a in the treatment of advanced melanoma. *J Clin Oncol*, 1994; 12: 806-811.
- 35) Thomson DB, et al. Interferon α -2a does not improve response or survival when combined with dacarbazine in metastatic malignant melanoma: results of a multi-institutional Australian randomized trial. *Melanoma Res*, 1993; 3: 133-138.
- 36) Decoster G, et al. An open-label, non comparative, two-center, phase II study of safety and efficacy of Roferon®-A (recombinant interferon alfa-2a) in combination with dacarbazine in patients with recurrent metastatic melanoma. Roche Basel, Research Report No. B-116438, August 14, 1989.
- 37) Decoster G, et al. An open-label, non comparative, three-center, phase II study of safety and efficacy of Roferon®-A (recombinant interferon alfa-2a) in combination with dacarbazine in patients with recurrent metastatic melanoma. Roche Basel, Research Report No. B-116437, January 30, 1989.
- 38) Yap AKL, et al. Final study report: Tolerability and efficacy of R IFN α -2a in patients with advanced malignant melanoma. Roche Basel, Research Report No. S-159719, August 17, 1995.
- 39) Massimini G, et al. Clinical efficacy of Roferon®-A in patients with advanced disseminated malignant melanoma. Roche Basel, Research Report No. S-116514, November 10, 1995.

40) Anonymous. Malignant melanoma. Application for marketing authorization. Roferon-A interferon alfa-2a (22-8181) Part I: summary of the dossier. IC: Expert Reports, Vol. 2, June 1996, pp. 48-159.

41) Huber M, Rainisio M, Madesani U, et al. Final Clinical Study Report - Protocol M23031: Ro 22-8181. Adjuvant therapy following wide excision of 'poor prognosis' stage I malignant melanoma (Breslow thickness > 1.5 mm). Roche Basel, Research Report B-168600, July 11, 1997.

42) Cascinelli N, Huber M, Lim K, Bispham K. Clinical expert report: evaluation of the use of Roferon-A (recombinant interferon alfa-2a; Ro 22-8181) in patients with malignant melanoma. Roche Basel, Research Report B-168601, July 11, 1997.

43) Clinical study report BO17705: A randomized, double-blind, phase III study to evaluate the efficacy and safety of bevacizumab in combination with interferon alfa-2a (Roferon) versus interferon alfa-2a and placebo as first line treatment administered to nephrectomised patients with metastatic clear cell renal carcinoma. Report No. 1030535. March 2009.

44) Melichar B, et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon- α 2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann. Onc.*, August 2008; 19: 1470 – 1476.

45) Escudier B, Cosaert J and Pisa P. Bevacizumab: direct anti-VEGF therapy in renal cell carcinoma. *Expert Rev. Anticancer Ther.*, October 2008, Vol. 8, No. 10, Pages 1545-1557.

46) Mecke A. Clinical Study Report BO17705 Interim Analysis: A randomized, double-blind phase III study to evaluate the efficacy and safety of bevacizumab in combination with Interferon alfa-2a versus Interferon alfa-2a and placebo as first line treatment administered to nephrectomised patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma. March 15, 2007, Report N° 1022360 (CDS Vs 4.0).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Demonstrou-se que **Roferon®-A** apresenta muitas das atividades das chamadas preparações naturais de alfainterferona humana.

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*.

Roferon®-A exerce seus efeitos antivirais por meio 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 apresentam redução significativa na síntese de DNA, RNA e proteína.

Roferon®-A exerce atividade antiproliferativa contra diversos tumores humanos *in vitro* e inibe 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 a **Roferon®-A**. A atividade antiproliferativa *in vivo* de **Roferon®-A** foi estudada em tumores, incluindo carcinoma mucoide 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, foi induzida atividade significativa contra o vírus da *vaccinia* 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 que 80%. Após administração intramuscular de 36 milhões de UI, as concentrações séricas máximas oscilaram de 1.500 a 2.580 pg/mL (média: 2.020 pg/mL), com tempo médio até atingir a concentração máxima de 3,8 horas; após administração subcutânea de 36 milhões de UI, as concentrações séricas máximas oscilaram de 1.250 a 2.320 pg/mL (média: 1.730 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 voluntários saudáveis quanto pacientes com câncer disseminado apresentam ampla variação individual das concentrações séricas de alfainterferona 2a.

Metabolismo e eliminação

Catabolismo renal é a principal via de eliminação para **Roferon[®]-A**; a metabolização hepática e a excreção biliar são consideradas vias menores de eliminação para **Roferon[®]-A**. Em indivíduos saudáveis, alfainterferona 2a apresentou 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 até 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** a alguns pacientes com câncer disseminado, uma ou duas vezes ao dia, durante até 28 dias, resultou em concentrações plasmáticas máximas de duas a quatro vezes maiores 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 essas 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 nessa faixa etária ainda não foram estabelecidas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Roferon[®]-A está contraindicado a 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 cardiotoxíco direto, mas é provável que reações de toxicidade autolimitadas e agudas (febres, calafrios), frequentemente associadas com a administração de **Roferon®-A**, possam agravar condições cardíacas preexistentes;
- função renal, hepática ou mieloide gravemente comprometida;
- distúrbios convulsivos e / ou comprometimento funcional do sistema nervoso central;
- hepatite crônica com disfunção hepática avançada, cirrose ou doença hepática descompensada;
- hepatite crônica que estejam sob tratamento ou que foram recentemente tratados com agentes imunossupressores, excluindo tratamento em curto prazo com esteroides;
- leucemia mieloide crônica que tenham familiar com antígeno de histocompatibilidade (HLA) idêntico ou para aqueles nos quais esteja planejada ou seja possível a realização de um transplante alogênico de medula óssea.

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 ao álcool benzílico em neonatos, crianças prematuras e crianças com até 3 anos.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Para aumentar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial do produto administrado deve ser claramente registrado (ou declarado) no prontuário médico do paciente.

Roferon®-A deve ser administrado sob orientação de um médico com experiência no uso para a indicação pretendida. A conduta adequada quanto à terapêutica e a suas complicações somente é possível quando 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 aos pacientes com função renal, hepática ou mieloide gravemente comprometida. Recomenda-se observação neuropsiquiátrica.

Na presença de disfunção renal, hepática ou mieloide leve a moderada, é fundamental o monitoramento cuidadoso dessas funções.

Função hepática: recomenda-se precaução durante a administração de alfainterferona a pacientes com hepatite crônica e com história de doença autoimune. Consequentemente, todos os pacientes que desenvolverem anormalidades da função hepática 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 hepática grave e à 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 redução do número de leucócitos, particularmente granulócitos, do número de plaquetas e, em menor extensão, da concentração de hemoglobina. Consequentemente, o risco de infecção ou de hemorragia é aumentado. Esses 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: 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. 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 em pacientes com histórico de depressão, e os médicos devem monitorar evidências de depressão em todos os pacientes tratados com este medicamento. 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 com as outras interferonas, retinopatia, incluindo hemorragias da retina, manchas algodinosas, papiledema, trombose de artéria ou veia da retina e neuropatia óptica, que podem resultar em perda de visão, foram relatadas após o tratamento com alfainterferona 2a.

Qualquer paciente queixando-se de diminuição ou perda de visão deve ser submetido a um exame oftalmológico. Como esses eventos oculares podem ocorrer em associação 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 devem ser descontinuados em pacientes que desenvolverem novos distúrbios oftalmológicos ou piora dos previamente existentes.

Hipersensibilidade: reações graves de hipersensibilidade aguda (por exemplo, urticária, angioedema, broncoconstrição e anafilaxia) 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 tem sido raramente observada em pacientes tratados com **Roferon[®]-A**. Pacientes sintomáticos devem ser submetidos a controle periódico da glicemia. Pacientes com diabetes *mellitus* podem precisar de ajuste no seu regime antidiabético.

Autoimune: desenvolvimento de diferentes autoanticorpos tem sido relatado durante tratamento com alfainterferona. Manifestações clínicas de doença autoimune 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 exacerbação ou manifestação de 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 ação imunoestimuladora. Assim como para outras alfainterferonas, rejeições do enxerto foram relatadas em pacientes em tratamento com **Roferon[®]-A**.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco: Vide item “Características Farmacológicas – Farmacocinética em situações clínicas especiais”.

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 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 este medicamento é excretado no leite humano. Deve-se decidir em interromper a amamentação ou a administração do medicamento, 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** 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 adotando medidas contraceptivas eficazes. Consulte também a bula de ribavirina se for administrar alfainterferona 2a em combinação com ribavirina a 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.

Até o momento, não há informações de que alfainterferona 2a possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Embora a relevância clínica não seja clara, os produtos à base de alfainterferona podem afetar o processo metabólico oxidativo, por meio da redução da atividade de enzimas citocrômicas microsossomais hepáticas no sistema P450; deve-se levar esse fato em consideração quando se prescreve terapêutica concomitante com outros medicamentos metabolizados por essa via. Foi descrita diminuição do *clearance* de teofilina após administração concomitante de alfainterferona.

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

Terapia em combinação com ribavirina: consulte também a bula de ribavirina, se for administrar alfainterferona 2a em combinação com ribavirina a pacientes com hepatite C crônica.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO 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.

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

Líquido límpido, incolor a levemente amarelo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

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.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A administração de **Roferon[®]-A** deve ser por via subcutânea (SC); a dose depende da indicação. A seringa preenchida de **Roferon[®]-A** é apenas para administração única. A dose máxima é de 36 milhões de UI/dia.

Consulte a bula de ribavirina quando **Roferon[®]-A** for usado em combinação com esse medicamento.

Posologia

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 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 milhões 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** para 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 escalonadas até 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 três 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 oito 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 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, oito semanas e, de preferência, por pelo menos 12 semanas antes de o 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 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 é um fenômeno concomitante frequente 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, oito semanas e, de preferência, por pelo menos 12 semanas, antes de o médico decidir pela continuação do tratamento naqueles pacientes que responderam ao tratamento ou pela descontinuação nos pacientes que não apresentaram nenhuma alteração 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 – 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 quimioradioterapia, normalmente após quatro a seis 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 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)

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 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 – 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, dez semanas e, de preferência, por pelo menos 12 semanas antes de o 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, ele deve ser mantido até que não se observe 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 oito 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, em 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, 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 três meses até, no máximo, de 12 meses ou até o desenvolvimento de doença progressiva. Os pacientes que atingiram resposta completa podem interromper o tratamento três 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 maiores informações sobre o uso em combinação com Avastin, consultar 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 de o médico decidir continuar o tratamento para os pacientes respondedores ou descontinuar o tratamento em pacientes 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 adjuvante com dose baixa de **Roferon®-A** prolonga o período livre de doença em pacientes sem metástases em linfonodos ou a 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, três vezes por semana.

Duração do tratamento: os pacientes devem ser tratados durante 18 meses, iniciando o tratamento até seis 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 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 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 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 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, 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 para 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 levados em consideração, 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 após tratamento adequado usando **Roferon[®]-A** em monoterapia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os dados a seguir sobre reações adversas estão baseados nas informações oriundas do tratamento em pacientes com câncer portadores de uma ampla variedade de doenças malignas 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 que as atualmente recomendadas, e isso, provavelmente, explica a maior frequência e gravidade das reações adversas nesse grupo de pacientes, quando comparado aos pacientes com hepatite B, cujas reações adversas são geralmente de caráter transitório e normalmente regredem para o estado do início do tratamento uma a duas semanas após o final do tratamento; a queda de cabelos acentuada pode continuar por várias semanas.

Sintomas gerais

Muito comuns (>1/ 10): sintomas semelhantes aos de gripe, tais como: fadiga, febre, calafrios, anorexia, mialgia, cefaleia, artralgias e sudorese. Esses sintomas são geralmente reduzidos ou eliminados pelo uso do paracetamol e tendem a diminuir com a manutenção do tratamento, embora essa possa levar à letargia, fraqueza e fadiga.

Trato gastrointestinal

Muito comuns (>1/10): aproximadamente dois terços dos pacientes com câncer apresentam anorexia, e a metade, náuseas.

Comuns (>1/100 e <1/10): vômitos, alterações do paladar, boca seca, perda de peso, diarreia e dor abdominal leve a moderada.

Raros (>1/10.000 e <1/1.000): obstipação, flatulência, hipermotilidade, pirose, reativação de úlcera péptica e sangramento gastrointestinal sem risco de vida para o paciente, bem como pancreatite.

Alterações das funções hepáticas

Incomuns (>1/1.000 e <1/100): elevação da ALT, fosfatase alcalina, desidrogenase lática e bilirrubina foram observadas e geralmente não necessitaram alterações da posologia.

Raros (>1/10.000 e <1/ 1.000): hepatite; em pacientes com hepatite B, alterações nas transaminases geralmente são indicativas de melhora no estado clínico do paciente.

Sistema nervoso central

Incomuns (>1/1.000 e <1/100): tontura, vertigem, distúrbios visuais, diminuição da capacidade mental, esquecimento, depressão, sonolência, confusão, distúrbios de comportamento, como ansiedade e nervosismo, e distúrbios do sono.

Raros (>1/10.000 e <1/1.000): ideias suicidas, tentativa de suicídio e suicídio, sonolência profunda, convulsões, coma, reações adversas cerebrovasculares, impotência transitória e retinopatia isquêmica.

Distúrbios visuais

Incomum (>1/1.000 e <1/100): distúrbio visual.

Raro (>1/10.000 e <1/1.000): retinopatia isquêmica.

Muito raro (<1/10.000): retinopatia, incluindo hemorragia da retina e manchas algodinosas, papiledema, trombose da artéria e da veia da retina e neuropatia óptica.

Sistema nervoso periférico

Incomuns (>1/1.000 e <1/100): parestesias, torpor, neuropatia, prurido e tremor ocorreram ocasionalmente.

Sistemas cardiovascular e pulmonar

Comuns (>1/100 e <1/10): foram observadas alterações em, aproximadamente, um quinto de pacientes com câncer, consistindo de episódios de hipotensão e hipertensão passageiros, edema, cianose, arritmias, palpitações e dor no peito.

Raros (>1/10.000 e <1/1.000): tosse e dispneia de caráter moderado, edema pulmonar, pneumonia, insuficiência cardíaca congestiva, parada cardiorrespiratória e infarto do miocárdio. Distúrbios cardiovasculares raramente são observados em pacientes com hepatite B.

Pele, mucosas e anexos

Comuns (>1/100 e <1/10): alopecia moderada ocorreu em até um quinto dos pacientes, porém esse fato foi reversível com a descontinuação do tratamento.

Raros (>1/10.000 e <1/1.000): reagravamento de herpes labial, exantema, prurido, ressecamento cutâneo e das mucosas, rinorreia e epistaxe.

Sistema renal e urinário

Raros (>1/10.000 e <1/1.000): diminuição da função renal; insuficiência renal aguda, principalmente em pacientes com câncer e com doenças renais e/ ou medicações nefrotóxicas concomitantes como fatores de risco; alterações eletrolíticas foram observadas, geralmente associadas à anorexia ou à desidratação; proteinúria, contagem celular elevada no sedimento; elevações dos níveis séricos de ureia, creatinina e ácido úrico.

Sistema hematopoiético

Comuns (>1/100 e <1/10): ocorreu leucopenia transitória em um terço até metade dos pacientes, aproximadamente, mas esse fato raramente exigiu a diminuição da posologia. Em pacientes mielodeprimidos, ocorreram trombocitopenia e diminuição da hemoglobina.

Incomuns (>1/1.000 e <1/100): em pacientes não mielodeprimidos, ocorreu trombocitopenia.

Raros (>1/10.000 e <1/1.000): diminuição de hemoglobina e hematócrito. A recuperação de desvios hematológicos graves em relação aos níveis pré-tratamento geralmente foi alcançada dentro de sete a dez dias após interromper o tratamento com **Roferon®-A**.

Muito raro (<1/10.000): púrpura trombocitopênica idiopática (PTI).

Outros

Muito raros (<1/10.000): hipocalcemia assintomática, sarcoidose, hipertrigliceridemia / hiperlipidemia.

Raros (>1/10.000 e <1/1.000): hiperglicemia, diabetes *mellitus*, reações no local de aplicação da injeção, incluindo, muito raramente, reações necróticas locais, fenômenos autoimunes (isto é, vasculite, artrite, anemia hemolítica, disfunção da tireoide e lúpus eritematoso sistêmico).

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: podem ser formados anticorpos neutralizantes para proteínas 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, lúpus eritematoso sistêmico, herpes-zóster) e em pacientes que nunca receberam interferona exógena.

Em estudos clínicos nos quais foi utilizado **Roferon®-A**, armazenado à 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 afete a resposta do paciente ao **Roferon®-A**. Em pacientes com hepatite C, tem sido notada uma tendência ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes nos pacientes responsivos, provocando perda de resposta ainda durante o tratamento e de perda mais precoce da resposta que pacientes que não desenvolveram tais anticorpos. Não foram documentadas outras sequelas clínicas relacionadas 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: consultar 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 e, muito raramente, foram relatados casos de anemia aplásica.

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 alfainterferonas, rejeições do enxerto foram relatadas em pacientes em tratamento com **Roferon®-A**.

Desordens psiquiátricas: mania foi reportada.

Desordens gastrintestinais: colite hemorrágica / isquêmica e colite ulcerativa foram reportadas.

Em caso de eventos adversos, notifique pelo sistema Vigimed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

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.

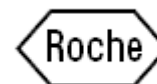
Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0100.0146

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz – CRF-RJ n° 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.
Est. 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 06/04/2021.

CDS 7.0E_Prof



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	5. Advertências e Precauções	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 BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/04/2014	0307111/14-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - 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	0160335/15-3	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.
12/02/2019	0132068/19-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	08/06/2018	0461606/18-5	1613 - PRODUTO BIOLÓGICO - Cancelamento de Registro da Apresentação do Medicamento	21/01/2019	Apresentações Composição	VP/VPS	4,5 MUI/0,5 mL. Caixa com 1 seringa preenchida de 0,5 mL. Solução injetável
03/09/2019	2109069/19-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/09/2019	2109069/19-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/09/2019	Bula do profissional: 5. Advertências e precauções Bula do paciente: 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 9MUI/0,5mL. Caixa com 1 seringa preenchida de 0,5 mL.
07/02/2020	0386121/20-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2019	3509460/19-5	1613 – PRODUTO BIOLÓGICO – Cancelamento de Registro da Apresentação do Medicamento	20/01/2020	Apresentação Composição	VP/VPS	Solução injetável 9MUI/0,5mL. Caixa com 1 seringa preenchida de 0,5 mL.

06/04/2021	Não disponível	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/04/2021	Não disponível	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/04/2021	Reações Adversas	VPS	Solução injetável 3 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