

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

IntronA 3 milhões de UI/0,5 ml solução injetável ou para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco de solução injetável ou para perfusão contém 3 milhões de UI de interferão alfa-2b recombinante produzido em *E. coli* por tecnologia de ADN recombinante em 0,5 ml de solução.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável ou para perfusão.
Solução transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hepatite B crónica

Tratamento de doentes adultos com hepatite B crónica associada a sinais de replicação do vírus de hepatite B (presença de ADN do vírus da hepatite B (ADN-VHB) e antígeno da hepatite B (AgHbe), níveis elevados de alaninaminotransferase (ALT) e inflamação hepática ativa e/ou fibrose comprovadas histologicamente.

Hepatite C crónica

Antes de iniciar o tratamento com IntronA, deve ter-se em consideração os resultados dos ensaios clínicos que compararam IntronA com interferão peguilado (ver secção 5.1).

Doentes adultos

IntronA é indicado para o tratamento de doentes adultos com hepatite C crónica que apresentam níveis elevados de transaminases sem descompensação hepática e que são positivos para o ARN do vírus da hepatite C (ARN-VHC) (ver secção 4.4).

O melhor método para utilizar IntronA nesta indicação é em associação com a ribavirina.

Crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes

IntronA é indicado, num regime de associação com a ribavirina, para o tratamento de crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes com hepatite C crónica não submetidos a uma terapêutica prévia, sem descompensação hepática e que são positivos para ARN-VHC.

Quando se toma a decisão de não adiar o tratamento até à idade adulta, é importante considerar que a terapêutica de associação induziu uma inibição do crescimento que resultou, em alguns doentes, numa redução da altura final em adulto.

A decisão de tratar deve ser ponderada caso a caso (ver secção 4.4.).

Tricoleucemia

Tratamento de doentes com tricoleucemia.

Leucemia mielogénica crónica

Monoterapia

Tratamento de doentes adultos com cromossoma Filadélfia ou com leucemia mielogénica crónica com translocação bcr/abl.

A experiência clínica indica que é possível obter uma resposta hematológica e citogenética major/minor na maioria dos doentes tratados. Uma resposta citogenética major é definida por <34% de células leucêmicas Ph⁺ na medula óssea, enquanto uma resposta minor corresponde a ≥34%, mas <90% de células Ph⁺ na medula.

Terapêutica combinada

A terapêutica combinada de interferão alfa-2b com citarabina (Ara-C), administrada durante os primeiros 12 meses de tratamento, tem demonstrado melhorar significativamente a taxa de resposta citogenética major e prolongar significativamente a sobrevida global aos três anos em comparação com interferão alfa-2b em monoterapia.

Mieloma múltiplo

Como terapêutica de manutenção em doentes que atingiram remissão objetiva (redução superior a 50% da proteína do mieloma) na sequência de uma quimioterapia de indução inicial.

A experiência clínica atual indica que a terapêutica de manutenção com interferão alfa-2b prolonga a fase de estabilização (plateau); não foram, no entanto, demonstrados de forma conclusiva efeitos na sobrevida global.

Linfoma folicular

Tratamento do linfoma folicular com grande massa tumoral como adjuvante numa quimioterapia de indução combinada adequada, nomeadamente, um protocolo tipo CHOP. Considera-se que existe uma grande massa tumoral na presença de, pelo menos, uma das seguintes situações: massa tumoral volumosa (>7 cm), envolvimento de três ou mais cadeias ganglionares (cada >3 cm), sintomatologia sistémica (perda de peso corporal >10%, pirexia >38°C durante mais de 8 dias ou sudorese noturna), esplenomegalia para além da área umbilical, síndrome de obstrução ou compressão de um órgão principal, envolvimento orbital ou epidural, efusão serosa ou leucemia.

Tumor carcinóide

Tratamento de tumores carcinóides com metástases ganglionares ou hepáticas e com "síndrome carcinóide".

Melanoma maligno

Como terapêutica adjuvante em doentes que se encontram em remissão após cirurgia mas que estejam em risco de recorrência sistémica, por ex., em doentes com envolvimento dos gânglios linfáticos primário ou recorrente (clínica ou histologicamente).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deverá ser iniciado por um médico com experiência no tratamento da doença.

Nem todas as apresentações e dosagens são apropriadas para algumas indicações. Têm de ser selecionadas a apresentação e dosagem apropriadas.

Na eventualidade de se desenvolverem acontecimentos adversos no decurso do tratamento com IntronA para qualquer indicação, deve alterar-se a posologia ou suspender-se temporariamente a terapêutica até ao desaparecimento dos acontecimentos adversos. O tratamento com IntronA deve ser interrompido caso se verifique desenvolvimento de intolerância persistente ou recorrente após um ajuste posológico adequado ou em caso de progressão da doença. Compete ao médico decidir se o doente pode autoadministrar a dose em regimes posológicos de manutenção administrados por via subcutânea.

Hepatite B crónica

A posologia recomendada varia entre 5 e 10 milhões de UI administradas por via subcutânea três vezes por semana (em dias alternados) durante um período de 4 a 6 meses.

A dose administrada deve ser reduzida em 50% em caso de ocorrência de afeções hematológicas (leucócitos <1.500/mm³, granulócitos <1.000/mm³, plaquetas <100.000/mm³). O tratamento deve ser

interrompido em caso de leucopenia grave ($<1.200/\text{mm}^3$), neutropenia grave ($<750/\text{mm}^3$) ou trombocitopenia grave ($<70.000/\text{mm}^3$).

Relativamente a todos os doentes: a terapêutica com IntronA deve ser interrompida se não for observada melhoria do ADN-VHB sérico após 3 a 4 meses de tratamento (na dose máxima tolerada).

Hepatite C crónica

Adultos

O IntronA é administrado a doentes adultos por via subcutânea numa dose de 3 milhões de UI três vezes por semana (em dias alternados), quer seja utilizado em monoterapia, quer em associação com a ribavirina.

Crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes

O IntronA 3 MUI/m² é administrado por via subcutânea 3 vezes por semana (em dias alternados) em associação com as cápsulas ou com a solução oral de ribavirina administrada por via oral em duas doses diárias repartidas tomadas com alimentos (de manhã e à noite).

(Ver o RCM de ribavirina cápsulas no que se refere à dose das cápsulas de ribavirina e às diretivas sobre alterações posológicas da terapêutica combinada. Para doentes pediátricos com um peso <47 kg ou que não consigam engolir cápsulas, ver o RCM de ribavirina solução oral.)

Doentes com recidiva (adultos)

O IntronA é administrado em associação com a ribavirina. Com base nos resultados obtidos em ensaios clínicos em que se dispõe de dados relativos a 6 meses de tratamento, recomenda-se que os doentes sejam tratados com IntronA em associação com a ribavirina durante um período de 6 meses.

Doentes não submetidos previamente a tratamento (adultos)

A eficácia de IntronA é potenciada quando o fármaco é administrado em associação com a ribavirina. O IntronA deve ser administrado isoladamente, sobretudo, em caso de intolerância ou contraindicação à ribavirina.

- IntronA em associação com a ribavirina

Com base nos resultados obtidos em ensaios clínicos, em que se dispõe de dados relativos a 12 meses de tratamento, recomenda-se que os doentes sejam tratados com IntronA em associação com a ribavirina durante um período mínimo de 6 meses.

O tratamento deve ser continuado durante um período adicional de 6 meses (i.e., um total de 12 meses) nos doentes em que tenha ocorrido negatificação do ARN-VHC no mês 6 e com genótipo 1 do vírus (determinado numa amostra colhida pré-tratamento) e uma elevada carga viral pré-tratamento.

Existem outros fatores de prognóstico negativos (idade >40 anos, sexo masculino, fibrose em ponte) que devem ser tomados em consideração ao prolongar a terapêutica até aos 12 meses.

No decurso dos ensaios clínicos, os doentes em que não se obteve uma resposta virológica após 6 meses de tratamento (ARN-VHC abaixo do limite de deteção inferior) não evidenciaram uma resposta viral mantida (ARN-VHC abaixo do limite de deteção inferior seis meses após a suspensão do tratamento).

- IntronA em monoterapia

Embora a duração ótima da terapêutica com IntronA em monoterapia não se encontre ainda definitivamente estabelecida, recomenda-se administrar a terapêutica durante um período de 12 a 18 meses.

Recomenda-se que os doentes sejam tratados com IntronA em monoterapia durante um período mínimo de 3 a 4 meses, após o que deverá proceder-se à determinação do estado de ARN-VHC. O tratamento deve ser mantido em doentes negativos para ARN-VHC.

Doentes não submetidos previamente a tratamento (crianças e adolescentes)

Foram estudadas a segurança e a eficácia de IntronA em associação com ribavirina em crianças e adolescentes que não tinham sido submetidos a uma terapêutica prévia para a hepatite C crónica.

Duração do tratamento para crianças e adolescentes

- Genótipo 1: a duração de tratamento recomendada é de um ano. É altamente improvável que os doentes que não atinjam a resposta virológica às 12 semanas venham a apresentar resposta virológica mantida (valor preditivo negativo de 96%). Assim, recomenda-se que a terapêutica de associação de IntronA/ribavirina seja suspensa em crianças e doentes adolescentes se, na semana 12, os seus níveis de ARN-VHC tiverem baixado $<2 \log_{10}$ em comparação com o pré-tratamento ou se tiverem ARN-VHC detetável na semana 24 de tratamento.
- Genótipos 2/3: a duração de tratamento recomendada é de 24 semanas.

Tricoleucemia

A posologia recomendada é de 2 milhões de UI/m² administradas por via subcutânea três vezes por semana (em dias alternados) tanto em doentes esplenectomizados como em doentes não esplenectomizados. Na maioria dos doentes com tricoleucemia, verifica-se normalização de uma ou mais variáveis hematológicas no período de um a dois meses de tratamento com IntronA. Para se obter melhoria das três variáveis hematológicas (contagem de granulócitos e de plaquetas e valor da hemoglobina), poderá ser necessário um tratamento de seis ou mais meses. Este regime deve ser mantido, exceto se se verificar rápida progressão da doença ou manifestação de intolerância grave.

Leucemia mielogénica crónica

A posologia de IntronA recomendada é de 4 a 5 milhões de UI/m² administrada diariamente por via subcutânea. Alguns doentes têm demonstrado obter benefícios com uma dose de 5 milhões de UI/m² de IntronA administrada diariamente por via subcutânea em associação com 20 mg/m² de citarabina (Ara-C) administrada diariamente por via subcutânea durante 10 dias por mês (até uma dose diária máxima de 40 mg). Quando a contagem de leucócitos se encontra estável, deve administrar-se a dose máxima tolerada de IntronA (4 a 5 milhões de UI/m² por dia) para manter a remissão hematológica.

A terapêutica com IntronA deve ser suspensa após 8 a 12 semanas de tratamento se não tiver sido atingida, pelo menos, uma remissão hematológica parcial ou uma cito-redução clinicamente significativa.

Mieloma múltiplo

Terapêutica de manutenção

Em doentes que se encontrem numa fase de estabilização (redução superior a 50% da proteína do mieloma) na sequência de uma quimioterapia de indução inicial, o interferão alfa-2b pode ser administrado em monoterapia por via subcutânea numa dose de 3 milhões de UI/m² três vezes por semana (em dias alternados).

Linfoma folicular

Conjuntamente com quimioterapia, o interferão alfa-2b pode ser administrado por via subcutânea numa dose de 5 milhões de UI três vezes por semana (em dias alternados) durante um período de 18 meses. Embora se recomende a utilização de protocolos tipo CHOP, dispõe-se apenas de experiência clínica com CHVP (combinação de ciclofosfamida, doxorrubicina, teniposido e prednisolona).

Tumor carcinóide

A dose habitual é de 5 milhões de UI (3 a 9 milhões de UI) administrada por via subcutânea três vezes por semana (em dias alternados). Os doentes com doença avançada poderão requerer uma dose diária de 5 milhões de UI. O tratamento deve ser temporariamente suspenso durante e após a cirurgia. A terapêutica deverá prosseguir enquanto o doente responder ao tratamento com interferão alfa-2b.

Melanoma maligno

Como terapêutica de indução, o interferão alfa-2b é administrado por via intravenosa numa dose de 20 milhões de UI/m² diariamente, cinco dias por semana, durante um período de quatro semanas; a dose calculada de interferão alfa-2b é adicionada a uma solução injetável de 9 mg/ml (0,9%) de cloreto de sódio e administrada em perfusão durante 20 minutos (ver secção 6.6). Como terapêutica de manutenção, a dose recomendada é de 10 milhões de UI/m² administrada por via subcutânea três dias por semana (em dias alternados) durante 48 semanas.

Na eventualidade de ocorrerem acontecimentos adversos graves durante o tratamento com interferão alfa-2b, em particular, se a contagem de granulócitos descer para valores <500/mm³ ou se os níveis de alaninaminotransferase/aspartataminotransferase (ALT/AST) atingirem valores >5 vezes o limite superior do normal, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até ao desaparecimento dos acontecimentos adversos. O tratamento com interferão alfa-2b deve ser reiniciado com 50% da dose anterior. Deve suspender-se a terapêutica com interferão alfa-2b em caso de persistência de intolerância após ajuste da posologia, de a contagem de granulócitos descer para <250/mm³ ou de os níveis de ALT/AST atingirem valores >10 vezes o limite superior do normal.

Embora se desconheça qual é a dose ideal (mínima) que permite obter um benefício clínico completo, os doentes devem ser tratados com a dose recomendada, reduzindo-se a dose em função da toxicidade, conforme atrás descrito.

O IntronA pode ser administrado utilizando seringas para injetáveis descartáveis de vidro ou de plástico.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Antecedentes de doença cardíaca grave pré-existente, por ex., insuficiência cardíaca congestiva não controlada, enfarte do miocárdio recente, perturbações graves do ritmo cardíaco.
- Disfunção renal ou hepática grave, incluindo a causada por metástases.
- Epilepsia e/ou alteração da função do sistema nervoso central (SNC) (ver secção 4.4).
- Hepatite crónica com cirrose hepática descompensada.
- Hepatite crónica em doentes submetidos a um tratamento atual ou recente com fármacos imunossuppressores, excluindo desmame recente de corticosteroides.
- Hepatite autoimune ou antecedentes de doença autoimune; recetores de transplantes imunodeprimidos.
- Doença da tiroide pré-existente, salvo se for controlável com um tratamento convencional.
- Terapêutica combinada de IntronA com telbivudina.

Crianças e adolescentes

- Existência ou antecedentes de perturbação grave do foro psiquiátrico, particularmente, depressão grave, ideação suicida ou tentativa de suicídio.

Terapêutica combinada com ribavirina

Ver também o RCM da ribavirina caso se pretenda administrar IntronA em associação com a ribavirina em doentes com hepatite C crónica.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Sistema nervoso central (SNC) e psiquiátrico

Têm sido observados em alguns doentes efeitos graves sobre o SNC, particularmente, depressão, ideação suicida e tentativa de suicídio, durante o tratamento com IntronA e, mesmo após a suspensão do tratamento, maioritariamente, durante o período de acompanhamento de 6 meses. Entre as crianças e os adolescentes tratados com IntronA em associação com ribavirina, a ideação suicida ou tentativas de suicídio foram notificadas mais frequentemente em comparação com os doentes adultos (2,4% versus 1%) durante o tratamento e o período de acompanhamento de 6 meses após o tratamento. Tal como em doentes

adultos, as crianças e os adolescentes sofreram outros acontecimentos adversos psiquiátricos (por ex., depressão, labilidade emocional e sonolência). Têm sido observados outros efeitos sobre o SNC com os interferões alfa, incluindo comportamento agressivo (por vezes dirigido contra outras pessoas tal como ideação homicida), afecções bipolares, mania, confusão e alterações do estado mental. Os doentes devem ser cuidadosamente vigiados para deteção de quaisquer sinais ou sintomas de perturbações do foro psiquiátrico. Face a esta sintomatologia, o médico assistente deverá ter em conta a gravidade potencial destes efeitos indesejáveis e ponderar a necessidade de tratamento apropriado. Em caso de persistência ou agravamento dos sintomas psiquiátricos ou de identificação de ideação suicida ou homicida, recomenda-se a suspensão do tratamento com IntronA e o acompanhamento do doente, com intervenção psiquiátrica, se apropriado.

Doentes com existência ou antecedentes de perturbações graves do foro psiquiátrico:

Se for considerado necessário um tratamento com interferão alfa-2b em doentes adultos com existência ou antecedentes de perturbações graves do foro psiquiátrico, este apenas deve ser iniciado após ter sido assegurado um diagnóstico individualizado apropriado e uma abordagem terapêutica da perturbação do foro psiquiátrico.

A utilização de interferão alfa-2b em crianças e adolescentes com existência ou antecedentes de perturbações graves do foro psiquiátrico é contraindicada (ver secção 4.3).

Doentes que consumam/abusem de substâncias:

Doentes infetados com VHC que apresentam concomitantemente perturbações associadas ao consumo de substâncias (álcool, cânabis, etc.) têm um risco aumentado de desenvolver perturbações do foro psiquiátrico ou exacerbação das perturbações do foro psiquiátrico pré-existentes quando tratados com interferão alfa. Caso o tratamento com interferão alfa seja considerado necessário nestes doentes, a presença de comorbilidades psiquiátricas e potencial para consumo de outras substâncias devem ser cuidadosamente avaliados e adequadamente geridos antes de iniciar a terapêutica. Se necessário, deve ser considerada uma abordagem interdisciplinar, incluindo um profissional de saúde mental ou especialista em dependências, para avaliar, tratar e seguir o doente. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante e mesmo após a descontinuação do tratamento.

Recomenda-se a intervenção precoce em caso de reincidência ou desenvolvimento de perturbações do foro psiquiátrico e consumo de substâncias.

Crianças e população adolescente: crescimento e desenvolvimento (hepatite C crónica)

No decurso da terapêutica de associação de interferão (convencional e peguado)/ribavirina durante um período de até 48 semanas em doentes com idades compreendidas entre os 3 e os 17 anos, foram frequentes a perda de peso e a inibição do crescimento (ver secções 4.8 e 5.1). Os dados a um prazo mais longo disponíveis em crianças tratadas com a terapêutica de associação de interferão convencional/ribavirina são também indicativos de um atraso substancial do crescimento (diminuição no percentil de altura >15 quando comparado com o valor base) em 21% das crianças ($n=20$), apesar de o tratamento estar suspenso há mais de 5 anos. Para 14 destas crianças foi possível obter dados relativos à altura final em adulto, 12 das quais continuaram a revelar défices de altura $>$ percentil 15, 10 a 12 anos após o término do tratamento.

Avaliação do benefício/risco em crianças caso a caso

O benefício esperado do tratamento deve ser cuidadosamente avaliado tendo em conta os resultados de segurança em crianças e adolescentes nos ensaios clínicos (ver secções 4.8 e 5.1).

- É importante considerar que a terapêutica de associação induziu uma inibição do crescimento que resultou numa redução da altura final em adulto em alguns doentes.
- O risco deve ser avaliado face às características da doença da criança, tais como a evidência da progressão da doença (principalmente, fibrose), comorbilidades que possam influenciar negativamente a progressão da doença (tal como a coinfeção por VIH), assim como fatores de prognóstico de resposta (genótipo do VHC e carga viral).

Sempre que possível, a criança deve ser tratada após a fase de maior crescimento da puberdade com vista a reduzir o risco de inibição de crescimento. Não existem dados sobre os efeitos a longo prazo na maturação sexual.

Reações de hipersensibilidade

Foram observados durante a terapêutica com IntronA casos raros de reações de hipersensibilidade de carácter agudo (por ex., urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia) ao interferão alfa-2b. Caso se verifique uma reação deste tipo, deve interromper-se o medicamento e instituir-se uma terapêutica clínica adequada. Os casos de exantema transitório não justificam a interrupção da terapêutica.

Reações adversas, incluindo prolongamento dos marcadores da coagulação e alterações da função hepática

A ocorrência de reações adversas moderadas a graves poderá requerer a modificação do regime posológico do doente ou, em alguns casos, a suspensão da terapêutica com IntronA. IntronA aumenta o risco de descompensação hepática e morte em doentes com cirrose.

O tratamento com IntronA deverá ser suspenso em doentes com hepatite crónica que desenvolvam prolongamento dos marcadores da coagulação, indicativo de decomposição hepática.

Qualquer doente que desenvolva alterações da função hepática durante o tratamento com IntronA deve ser mantido sob rigorosa vigilância, devendo suspender-se o tratamento caso se verifique progressão dos sinais e sintomas.

Em doentes cirróticos, deve ser feita uma monitorização cuidadosa das enzimas hepáticas e da função hepática.

Hipotensão

Durante a terapêutica com IntronA ou até dois dias após o final do tratamento pode ocorrer hipotensão que exija uma terapêutica de suporte.

Necessidade de hidratação adequada

Os doentes submetidos a uma terapêutica com IntronA devem receber uma hidratação adequada, visto terem sido observados casos de hipotensão relacionados com depleção de líquidos. Poderá ser necessário proceder-se à reidratação.

Pirexia

Embora a pirexia possa estar associada a síndrome gripal referida habitualmente durante a terapêutica com interferão, deverão excluir-se outras causas de pirexia persistente.

Doentes com patologias clínicas debilitantes

O IntronA deve ser utilizado com precaução em doentes com patologias clínicas debilitantes, como antecedentes de doença pulmonar (por ex., doença pulmonar obstrutiva crónica) ou diabetes mellitus com tendência para cetoacidose. Deverá também ter-se precaução com doentes com alterações da coagulação (por ex., tromboflebite, embolismo pulmonar) ou mielossupressão grave.

Alterações pulmonares

Têm sido observados casos raros de infiltrados pulmonares, pneumonite e pneumonia que resultaram, ocasionalmente, em morte em doentes tratados com interferão alfa, incluindo os tratados com IntronA. A etiologia destes casos não se encontra definida. Estes sintomas foram relatados com maior frequência quando o interferão alfa foi administrado concomitantemente com shosaikoto, um medicamento fitofarmacêutico de origem chinesa (ver secção 4.5). Qualquer doente que desenvolva pirexia, tosse, dispneia ou outra sintomatologia respiratória deverá ser submetido a uma radiografia do tórax. Se a radiografia do tórax revelar a presença de infiltrados pulmonares ou existirem sinais evidentes de insuficiência funcional pulmonar, deve manter-se o doente sob cuidadosa observação e, se apropriado, suspender o tratamento com interferão alfa. Embora estes casos tenham sido descritos com maior frequência em doentes com hepatite C crónica tratados com interferão alfa, foram também referidos em doentes com doenças oncológicas medicados com interferão alfa. A suspensão imediata da administração do interferão alfa e o tratamento com corticosteroides parecem estar associados à resolução dos acontecimentos adversos pulmonares.

Acontecimentos adversos oculares

Acontecimentos adversos oculares (ver secção 4.8), incluindo hemorragias da retina, manchas tipo algodão, descolamento seroso da retina, e obstrução das artérias ou das veias da retina, têm sido referidos raramente após o tratamento com interferões alfa. Todos os doentes devem ser submetidos a um exame oftalmológico antes de iniciar o tratamento. Qualquer doente que refira alterações da acuidade visual ou dos campos visuais ou qualquer outra sintomatologia oftalmológica durante o tratamento com IntronA deve ser imediatamente submetido a um exame oftalmológico completo. Recomenda-se a realização de exames oculares periódicos durante o tratamento com IntronA, particularmente, em doentes com patologias que possam estar associadas à retinopatia, tais como diabetes mellitus ou hipertensão. Deve ser ponderada a suspensão do tratamento com IntronA em doentes que desenvolvam novas patologias oftalmológicas ou o agravamento de patologias existentes.

Obnubilação, coma e encefalopatias

Têm sido observados casos mais significativos de obnubilação e coma, incluindo casos de encefalopatia, em alguns doentes, geralmente idosos, tratados com as doses mais elevadas. Embora estes efeitos sejam geralmente reversíveis, em alguns doentes, a resolução completa poderá demorar até três semanas. Em casos muito raros, ocorreram crises convulsivas com doses elevadas de IntronA.

Doentes com alterações cardíacas pré-existentes

Deve proceder-se a uma cuidadosa monitorização dos doentes adultos com antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva, enfarte do miocárdio e/ou arritmias cardíacas anteriores ou atuais que necessitem de ser submetidos a uma terapêutica com IntronA. Recomenda-se que os doentes com doenças cardíacas pré-existentes e/ou doenças oncológicas em estádios avançados sejam submetidos a um electrocardiograma antes e durante o tratamento. As arritmias cardíacas (essencialmente supraventriculares) respondem geralmente à terapêutica convencional, mas podem requerer a suspensão da terapêutica com IntronA. Não existem dados em crianças e adolescentes com antecedentes de doença cardíaca.

Hipertrigliceridemia

Têm sido observados casos de hipertrigliceridemia e agravamento de hipertrigliceridemia, por vezes grave. Consequentemente, recomenda-se a monitorização dos níveis lipídicos.

Doentes com psoríase e sarcoidose

Devido à existência de relatos de exacerbação de doença psoriática e sarcoidose pré-existentes pelo interferão alfa, recomenda-se a utilização de IntronA em doentes com psoríase ou sarcoidose apenas se o potencial benefício justificar o potencial risco.

Rejeição de enxertos renais e hepáticos

Os dados preliminares indicam que a terapêutica com o interferão alfa pode estar associada a um aumento da taxa de rejeição de enxertos renais. Foi também notificada rejeição de enxertos hepáticos.

Autoanticorpos e doenças autoimunes

Tem sido referido o desenvolvimento de autoanticorpos e doenças autoimunes durante o tratamento com interferões alfa. Os doentes com predisposição para o desenvolvimento de doenças autoimunes podem ter um risco mais elevado. Os doentes com sinais e sintomas compatíveis com doenças autoimunes devem ser monitorizados cuidadosamente e a relação benefício-risco da terapêutica prolongada com interferão deverá ser reavaliada (ver também secção 4.4 Hepatite C crónica, Monoterapia (alterações da tiroide) e secção 4.8).

Foram relatados casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) em doentes com hepatite C crónica tratados com interferão. Esta síndrome é uma doença inflamatória granulomatosa que afeta os olhos, sistema auditivo, meninges e pele. Se houver suspeita de síndrome de VKH, o tratamento antiviral deverá ser interrompido e considerada a terapêutica com corticosteroides (ver secção 4.8).

Quimioterapia concomitante

A administração de IntronA em associação com outros agentes quimioterapêuticos (por ex., Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, teniposido) poderá provocar um aumento do risco de toxicidade (gravidade e duração) que poderá ser fatal ou potencialmente fatal devido à administração

concomitante do fármaco. Os acontecimentos adversos fatais ou potencialmente fatais referidos com maior frequência incluem mucosite, diarreia, neutropenia, compromisso renal e perturbação dos eletrólitos. Devido ao risco de aumento da toxicidade, é necessário proceder a cuidadosos ajustes das doses de IntronA e dos agentes quimioterapêuticos concomitantes (ver secção 4.5). Quando o IntronA é utilizado com a hidroxiureia, a frequência e a gravidade da vasculite cutânea podem aumentar.

Hepatite C crónica

Terapêutica combinada com ribavirina

Ver também o RCM da ribavirina caso se pretenda administrar o IntronA em associação com a ribavirina em doentes com hepatite C crónica.

Foi efetuada uma biopsia hepática em todos os doentes dos estudos de hepatite C crónica antes da sua inclusão, mas, em certos casos (por ex. doentes com genótipos 2 e 3), o tratamento poderá ser possível sem confirmação histológica. Deverão ser consultadas as orientações atuais de tratamento no sentido de determinar a necessidade de uma biopsia hepática antes de iniciar o tratamento.

Monoterapia

Em casos pouco frequentes, os doentes adultos submetidos a um tratamento com IntronA por hepatite C crónica desenvolveram alterações da função tiroideia, quer hipotiroidismo, quer hipertiroidismo. Em ensaios clínicos da terapêutica com IntronA, no conjunto dos doentes, 2,8% dos doentes desenvolveram alterações da função tiroideia. Estas alterações foram controladas pela terapêutica convencional utilizada na disfunção da função tiroideia. Desconhece-se qual o mecanismo do IntronA que poderá ser responsável pela alteração da função tiroideia. Antes do início da terapêutica com IntronA para o tratamento da hepatite C crónica, deve proceder-se à determinação dos níveis séricos da tirotrofina (TSH). Qualquer alteração da função tiroideia detetada nessa altura deverá ser tratada com uma terapêutica convencional. Poderá iniciar-se o tratamento com IntronA se a medicação permitir manter os níveis de TSH dentro dos limites normais. Devem determinar-se os níveis da TSH se, no decurso da terapêutica com IntronA, um doente desenvolver sintomatologia compatível com uma possível disfunção tiroideia. Mesmo em presença de disfunções da tiroide, poderá prosseguir-se com o tratamento com IntronA se a medicação permitir manter os níveis da TSH dentro dos limites normais. A suspensão da terapêutica com IntronA em doentes com hepatite crónica não esteve associada a reversão da disfunção tiroideia durante o tratamento (ver também Monitorização suplementar da tiroide específica para crianças e adolescentes).

Monitorização suplementar da tiroide específica para crianças e adolescentes

Aproximadamente 12% das crianças tratadas com a terapêutica de associação de interferão alfa-2b e ribavirina desenvolveram um aumento na hormona estimuladora da tiroide (TSH). Outros 4% tiveram uma diminuição transitória abaixo do limite inferior do normal. Antes do início da terapêutica com IntronA, tem de se proceder à avaliação dos níveis da TSH e qualquer alteração na tiroide detetada na altura tem de ser tratada com terapêutica convencional. A terapêutica com IntronA pode ser iniciada se se conseguir manter os níveis da TSH dentro do normal através da medicação. Tem sido observada disfunção da tiroide durante o tratamento com interferão alfa-2b e ribavirina. Se forem detetadas alterações na tiroide, a situação da tiroide do doente deve ser avaliada e tratada conforme clinicamente apropriado. As crianças e os adolescentes devem ser monitorizados a cada 3 meses para despiste de disfunção da tiroide (por ex., TSH).

Coinfeção VHC/VIH

Os doentes coinfetados com VIH e tratados com terapêutica antirretroviral de alta atividade (HAART) podem estar em maior risco de desenvolver acidose láctica. A adição de IntronA e ribavirina à terapêutica HAART deve ser efetuada com cuidado (consultar o RCM da ribavirina). Os doentes tratados com a terapêutica combinada de IntronA e ribavirina e zidovudina poderão estar em maior risco de desenvolver anemia.

Doentes coinfetados com cirrose avançada que recebam HAART podem ter um risco maior de descompensação hepática e morte. Adicionar o tratamento com interferões alfa em monoterapia ou em associação com ribavirina pode aumentar o risco neste subgrupo populacional.

Coinfecção VHC/VHB

Foram notificados casos de reativação do vírus da hepatite B (alguns deles com consequências graves) em doentes coinfectados com o vírus da hepatite B e C tratados com interferão. A frequência desta reativação é aparentemente baixa.

Antes do início do tratamento da hepatite C com interferão, deve ser efetuada a pesquisa de hepatite B em todos os doentes. Os doentes coinfectados com hepatite B e C devem ser monitorizados e controlados de acordo com as orientações clínicas atuais.

Afeções dentais e periodontais

Têm sido notificadas afeções dentais e periodontais, que podem levar a perda de dentes em doentes que recebem terapêutica combinada de IntronA com a ribavirina. Adicionalmente, a boca seca pode danificar a dentição e as membranas mucosas da boca durante o tratamento prolongado com a associação de IntronA e ribavirina. Os doentes devem lavar cuidadosamente os dentes duas vezes por dia e ser submetidos a exames dentários regulares. Adicionalmente, alguns doentes podem ter vômitos. Se ocorrer esta reação, os doentes devem ser aconselhados a lavar a boca cuidadosamente após o vômito.

Exames laboratoriais

Deverão ser realizados exames laboratoriais e análises bioquímicas de rotina (hemograma completo e diferencial, número de plaquetas, eletrólitos, enzimas hepáticas, proteína sérica, bilirrubina sérica e creatinina sérica) em todos os doentes antes e periodicamente durante o tratamento sistémico com IntronA.

Durante o tratamento das hepatites B ou C, o esquema de realização dos exames laboratoriais semanais recomendado é nas semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16 e, subsequentemente, de dois em dois meses até ao final do tratamento. Caso os níveis de ALT aumentem para valores iguais ou superiores a 2 vezes os níveis basais durante a terapêutica com IntronA, poderá prosseguir-se com a terapêutica com IntronA, salvo se forem observados sinais e sintomas de insuficiência hepática. Durante os períodos em que se registarem subidas dos níveis de ALT, têm de ser realizadas a intervalos de duas semanas as seguintes provas da função hepática: ALT, tempo de protrombina, fosfatase alcalina, albumina e bilirrubina.

Em doentes tratados por melanoma maligno, deve proceder-se semanalmente à monitorização da função hepática, do leucograma e diferencial durante a fase de indução da terapêutica e, mensalmente, durante a fase de manutenção da terapêutica.

Efeito sobre a fertilidade

O interferão pode afetar a fertilidade (ver secções 4.6 e 5.3).

Informação importante relativa a alguns componentes de IntronA

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por 0,5 ml, ou seja, é praticamente isento de sódio.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Só foram realizados estudos de interação em adultos.

Os narcóticos, hipnóticos ou sedativos devem ser administrados com precaução quando utilizados concomitantemente com IntronA.

Não foram ainda totalmente avaliadas as interações entre o IntronA e outros medicamentos. Deve ter-se precaução ao administrar IntronA em associação com outros agentes potencialmente mielossuppressores.

Os interferões podem afetar o processo metabólico oxidativo. Este facto deve ser tido em consideração durante a terapêutica concomitante com medicamentos que são metabolizados através desta via, tal como os derivados da xantina teofilina ou aminofilina. Durante a terapêutica concomitante com agentes xantínicos, deve proceder-se à monitorização dos níveis de teofilina e efetuar os ajustes posológicos, se necessário.

Têm sido observados casos raros de infiltrados pulmonares, pneumonite e pneumonia que resultaram, ocasionalmente, em morte em doentes tratados com interferão alfa, incluindo os tratados com IntronA. A etiologia destes casos não se encontra definida. Estes sintomas foram relatados com maior frequência quando o interferão alfa foi administrado concomitantemente com shosaikoto, um medicamento fitofarmacêutico de origem chinesa (ver secção 4.4).

A administração de IntronA em associação com outros agentes quimioterapêuticos (por ex., Ara-C, ciclofosfamida, doxorrubicina, teniposido) poderá provocar um risco aumentado de toxicidade (gravidade e duração) (ver secção 4.4).

Ver também o RCM da ribavirina caso se pretenda administrar o IntronA em associação com a ribavirina em doentes com hepatite C crónica.

Um ensaio clínico que avaliou a associação de telbivudina, 600 mg por dia, com interferão alfa-2a peguado numa administração subcutânea semanal de 180 microgramas, revelou que esta combinação está associada a risco aumentado de desenvolvimento de neuropatia periférica. O mecanismo destes acontecimentos é desconhecido (ver secções 4.3, 4.4 e 4.5 do RCM da telbivudina). A segurança e eficácia de telbivudina em associação com interferões para o tratamento de hepatite B crónica não foram demonstradas, pelo que a associação de IntronA com telbivudina é contraindicada (ver secção 4.3).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em risco de engravidar/contraceção masculina e feminina

As mulheres em risco de engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento. Têm sido descritas descidas dos níveis séricos de estradiol e de progesterona em mulheres tratadas com interferão leucocitário humano.

O IntronA tem de ser utilizado com precaução em homens em idade fértil.

Terapêutica combinada com ribavirina

A ribavirina provoca graves defeitos congénitos no caso de ser administrada durante a gravidez. Tem de se ter cuidado extremo para evitar a gravidez em doentes do sexo feminino ou em parceiras sexuais de doentes do sexo masculino que tomem IntronA em associação com a ribavirina. As doentes do sexo feminino em idade fértil têm de utilizar um método contraceptivo eficaz no decurso do tratamento e durante o período de 4 meses após a conclusão do mesmo. Os doentes do sexo masculino ou as suas parceiras sexuais têm de utilizar um método contraceptivo eficaz no decurso do tratamento e durante o período de 7 meses após a conclusão do mesmo (ver o RCM da ribavirina).

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de interferão alfa-2b em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. O IntronA só deverá ser utilizado durante a gravidez se os seus benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais para o feto.

Terapêutica combinada com ribavirina

A terapêutica com ribavirina é contraindicada em mulheres grávidas.

Amamentação

Desconhece-se se os componentes deste medicamento são excretados no leite materno. Devido ao potencial de indução de reações adversas em lactentes, deve interromper-se a amamentação antes do início do tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Deverá advertir-se os doentes de que poderão desenvolver fadiga, sonolência ou confusão durante o tratamento com IntronA, pelo que se recomenda que evitem conduzir veículos ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Ver o RCM da ribavirina no que se refere aos efeitos indesejáveis da ribavirina caso se pretenda administrar o IntronA em associação com a ribavirina em doentes com hepatite C crónica.

Em ensaios clínicos realizados num amplo espectro de indicações e numa ampla gama de doses (de 6 MUI/m²/semana na tricoleucemia a 100 MUI/m²/semana no melanoma), os efeitos indesejáveis relatados com maior frequência foram pirexia, fadiga, cefaleias e mialgia. A pirexia e a fadiga foram geralmente reversíveis no período de 72 horas após a interrupção ou o termo do tratamento.

Adultos

Em ensaios clínicos realizados numa população com hepatite C, os doentes receberam IntronA em monoterapia ou em associação com a ribavirina durante um ano. Todos os doentes incluídos nestes ensaios receberam 3 MUI de IntronA três vezes por semana. Na **Tabela 1** é apresentada a frequência de doentes que relataram efeitos indesejáveis (relacionados com o tratamento) em ensaios clínicos realizados em doentes que não receberam tratamento anterior durante um ano. A gravidade foi geralmente ligeira a moderada. As reações adversas listadas na **Tabela 1** baseiam-se na experiência em ensaios clínicos e pós-comercialização. De acordo com a classificação por sistemas de órgãos, as reações adversas incluem-se em diferentes gamas de frequência usando as seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1 Reações adversas notificadas durante ensaios clínicos ou após comercialização de IntronA isolado ou em combinação com ribavirina.	
Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas
Infeções e infestações Muito frequentes: Frequentes: Pouco frequentes: Raros: Desconhecido:	Faringite*, infeção viral* Bronquite, sinusite, herpes simples (resistente), rinite Infeção bacteriana Pneumonia [§] , sepsis Reativação da hepatite B em doentes coinfectados com VHC/VHB
Doenças do sangue e do sistema linfático Muito frequentes: Frequentes: Muito raros: Desconhecido:	Leucopenia Trombocitopenia, linfadenopatia, linfopenia Anemia aplástica Aplasia eritrocítica pura, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica
Doenças do sistema imunitário[§] Muito raros: Desconhecido:	Sarcoidose, exacerbação de sarcoidose Lúpus eritematoso sistémico, vasculite, artrite reumatoide (início ou agravamento), síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, reações de hipersensibilidade aguda incluindo urticária, angioedema, broncostricção, anafilaxia [§]

Doenças endócrinas Frequentes: Muito raros:	Hipotiroidismo [§] , hipertiroidismo [§] Diabetes, agravamento de diabetes
Doenças do metabolismo e da nutrição Muito frequentes: Frequentes: Muito raros:	Anorexia Hipocalcemia, desidratação, hiperuricemia, sede Hiperglicemia, hipertrigliceridemia [§] , apetite aumentado
Perturbações do foro psiquiátrico[§] Muito frequentes: Frequentes: Raros: Muito raros: Desconhecido:	Depressão, insónia, ansiedade, labilidade emocional*, agitação, nervosismo Confusão, perturbação do sono, libido diminuída Ideação suicida Suicídio, tentativa de suicídio, comportamento agressivo (por vezes dirigido contra outros), psicose incluindo alucinações Ideação homicida, alteração do estado mental [§] , mania, perturbações bipolares
Doenças do sistema nervoso[§] Muito frequentes: Frequentes: Pouco frequentes: Muito raros: Desconhecido:	Tonturas, cefaleias, concentração alterada, boca seca Tremor, parestesia, hipostesia, enxaqueca, afrontamento, sonolência, perversão do paladar Neuropatia periférica Hemorragia cerebrovascular, isquemia cerebrovascular, convulsões, alterações da consciência, encefalopatia Mononeuropatia, coma [§]
Afeções oculares Muito frequentes: Frequentes: Raros: Desconhecido:	Visão turva Conjuntivite, visão anormal, afeção da glândula lacrimal, dor ocular Hemorragias da retina [§] , retinopatias (incluindo edema macular), obstrução das artérias ou veias da retina [§] , neurite óptica, edema papilar, perda de acuidade ou do campo visual, manchas tipo algodão [§] Descolamento seroso da retina
Afeções do ouvido e do labirinto Frequentes: Muito raros:	Vertigem, zumbido Défice auditivo, perturbações da audição
Cardiopatias Frequentes: Pouco frequentes: Raros: Muito raros: Desconhecido:	Palpitações, taquicardia Pericardite Cardiomiopatia Enfarte do miocárdio, isquemia cardíaca Insuficiência cardíaca congestiva, derrame pericárdico, arritmia
Vasculopatias Frequentes: Muito raros:	Hipertensão Isquemia periférica, hipotensão [§]
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino Muito frequentes: Frequentes: Muito raros: Desconhecido:	Dispneia*, tosse* Epistaxe, perturbação respiratória, congestão nasal, rinorreia, tosse não produtiva Infiltrados pulmonares [§] , pneumonite [§] Fibrose pulmonar, hipertensão arterial pulmonar [#]
Doenças gastrointestinais Muito frequentes:	Náuseas/vómitos, dor abdominal, diarreia, estomatite, dispepsia

Frequentes: Muito raros: Desconhecido:	Estomatite ulcerosa, dor no hipocôndrio direito superior, glossite, gengivite, obstipação, fezes soltas Pancreatite, colite isquêmica, colite ulcerosa, hemorragia gengival Afeção periodôntica NE, afeção dentária NE §, pigmentação da língua
Afeções hepatobiliares Frequentes: Muito raros:	Hepatomegalia Hepatotoxicidade (incluindo morte)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Muito frequentes: Frequentes: Muito raros:	Alopecia, prurido*, pele seca*, erupção cutânea*, sudorese excessiva Psoríase (início ou agravamento)§, erupção maculopapular, erupção eritematosa, eczema, eritema, afeção cutânea Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos Muito frequentes: Frequentes: Muito raros:	Mialgia, artralgia, dor musculoesquelética Artrite Rabdomiólise, miosite, câibras nas pernas, dorsalgia
Doenças renais e urinárias Frequentes: Muito raros:	Polaquiúria Compromisso renal, insuficiência renal, síndrome nefrótica
Doenças dos órgãos genitais e da mama Frequentes:	Amenorreia, dor mamária, dismenorreia, menorragia, perturbação menstrual, afeção vaginal
Perturbações gerais e alterações no local de administração Muito frequentes: Frequentes: Muito raros:	Inflamação no local de injeção, reação no local da injeção*, fadiga, arrepios, pirexia§, sintomas gripais§, astenia, irritabilidade, dor torácica, mal-estar Dor no local de injeção Necrose no local de injeção, edema facial
Exames complementares de diagnóstico Muito frequentes:	Diminuição do peso

*Estes acontecimentos foram apenas frequentes com IntronA em monoterapia

§Ver secção 4.4

#Efeito de classe para medicamentos com interferão, consultar em Hipertensão arterial pulmonar.

Estes efeitos indesejáveis foram também relatados com IntronA em monoterapia.

Os efeitos indesejáveis observados com a hepatite C são representativos dos relatados quando o IntronA é administrado noutras indicações, com alguns aumentos de incidência antecipados relacionados com a dose. Por exemplo, num ensaio de tratamento com IntronA adjuvante de alta dose em doentes com melanoma, as incidências de fadiga, pirexia, mialgia, neutropenia/anemia, anorexia, náuseas e vômitos, diarreia, arrepios, sintomas gripais, depressão, alopecia, paladar alterado e tonturas foram mais elevadas do que nos ensaios da hepatite C. A gravidade também aumentou com a terapêutica de alta dose (níveis 3 e 4 da OMS, em 66% e 14% dos doentes, respetivamente) em comparação com a gravidade ligeira a moderada geralmente associada a doses mais baixas. Os efeitos indesejáveis são geralmente tratados através do ajuste da dose.

Os acontecimentos adversos cardiovasculares (EACV), em particular, arritmias, pareceram estar relacionados, na maioria dos casos, com doença CV pré-existente e com a terapêutica cardiotoxica anterior (ver secção 4.4). Foram referidos casos raros de cardiomiopatia, que pode ser reversível após

suspensão do tratamento com interferão alfa, em doentes sem sinais anteriores de doença cardíaca (ver secção 4.4).

Foram notificados casos de hipertensão arterial pulmonar (HAP) com medicamentos contendo interferão alfa, sobretudo em doentes com fatores de risco para HAP (como hipertensão portal, infecção por VIH e cirrose). Os acontecimentos foram notificados em diferentes pontos temporais, habitualmente vários meses após o início do tratamento com o interferão alfa.

Tem sido notificada uma grande variedade de doenças autoimunes e com mediação imunitária com a utilização de interferões alfa, incluindo alterações da tiroide, lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatoide (início ou agravamento), púrpura trombocitopénica idiopática e trombótica, vasculite, neuropatias incluindo mononeuropatias (ver também secção 4.4).

As alterações laboratoriais clinicamente significativas que ocorrem mais frequentemente com doses superiores a 10 milhões de UI por dia incluem redução da contagem de granulócitos e de leucócitos, descida dos níveis de hemoglobina e do número das plaquetas; aumento dos níveis séricos de fosfatase alcalina, LDH, creatinina e ureia. Tem sido notificada pancitopenia moderada e geralmente reversível. Têm sido observados aumentos, considerados anómalos, dos níveis séricos de ALT/AST (SGPT/SGOT) em alguns indivíduos que não sofrem de hepatite e em alguns doentes com hepatite B crónica coincidente com depuração de ADNp viral.

Crianças e população adolescente

Hepatite C crónica – Terapêutica combinada com ribavirina

Em ensaios clínicos em 118 crianças e adolescentes (entre os 3 e os 16 anos de idade), 6% suspenderam a terapêutica devido a reações adversas. De um modo geral, o perfil de reações adversas na limitada população de crianças e adolescentes estudada foi semelhante ao observado em adultos, embora exista uma preocupação pediátrica específica em relação à inibição do crescimento, uma vez que foram observadas durante o tratamento reduções no percentil de altura (redução média de 9 percentis) e percentil de peso (redução média de 13 percentis). No período de seguimento pós-tratamento de 5 anos, as crianças tinham uma altura média de percentil 44, que estava abaixo da mediana da população normativa e abaixo da sua altura média base (percentil 48). Vinte (21%) crianças em 97 tiveram uma diminuição no percentil de altura >15, das quais 10 em 20 crianças tiveram uma diminuição no percentil de altura >30 desde o início do tratamento até ao final do seguimento a longo prazo (até 5 anos). Para 14 destas crianças foi possível obter dados relativos à altura final em adulto, 12 das quais continuaram a revelar défices de altura > percentil 15, 10 a 12 anos após o término do tratamento. Durante a terapêutica de associação até 48 semanas com IntronA e ribavirina, foi observada inibição do crescimento que resultou, em alguns doentes, na redução da altura final em adulto. A diminuição na média do percentil de altura, desde o início ao final do seguimento a longo prazo, foi particularmente proeminente em crianças na pré-puberdade (ver secção 4.4).

Adicionalmente, foram mais frequentemente notificadas ideação suicida ou tentativas de suicídio em comparação com os doentes adultos (2,4% versus 1%) durante o tratamento e durante os 6 meses de acompanhamento após o tratamento. Tal como os doentes adultos, as crianças e os adolescentes também sentiram outros acontecimentos adversos psiquiátricos (por ex., depressão, labilidade emocional e sonolência) (ver secção 4.4). Adicionalmente, as alterações no local da injeção, a pirexia, a anorexia, os vómitos e a labilidade emocional ocorreram mais frequentemente em crianças e adolescentes em comparação com os doentes adultos. Foram necessárias alterações da dose em 30% dos doentes, maioritariamente, por anemia e neutropenia.

As reações adversas listadas na **Tabela 2** baseiam-se na experiência em dois ensaios clínicos multicêntricos em crianças e adolescentes. De acordo com a classificação por sistema de órgãos, as reações adversas incluem-se em diferentes gamas de frequência usando as seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 2. Reações adversas notificadas muito frequentemente e frequentemente em ensaios clínicos em crianças e adolescentes tratados com IntronA em associação com ribavirina	
Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas
Infeções e infestações Muito frequentes: Frequentes:	Infeção viral, faringite Infeção micótica, infeção bacteriana, infeção pulmonar, otite média, abscesso dentário, infeção herpes simples, infeção do trato urinário, vaginite, gastroenterite
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos) Frequentes:	Neoplasia (não especificada)
Doenças do sangue e do sistema linfático Muito frequentes: Frequentes:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfadenopatia
Doenças endócrinas Muito frequentes: Frequentes:	Hipotiroidismo [§] , Hipertiroidismo [§] , virilismo
Doenças do metabolismo e da nutrição Muito frequentes: Frequentes:	Anorexia Hipertrigliceridemia [§] , hiperuricemia, apetite aumentado
Perturbações do foro psiquiátrico[§] Muito frequentes: Frequentes:	Depressão, labilidade emocional, insónia Ideação suicida, reação agressiva, confusão, perturbação comportamental, agitação, sonambulismo, ansiedade, nervosismo, perturbação do sono, sonhos anormais, apatia
Doenças do sistema nervoso[§] Muito frequentes: Frequentes:	Cefaleias, tonturas Hiperreflexia, tremor, disfonia, parestesia, hipostesia, hiperestesia, concentração alterada, sonolência
Afeções oculares Frequentes:	Conjuntivite, dor ocular, alteração da visão, afeção da glândula lacrimal
Vasculopatias Frequentes:	Afrontamentos, palidez
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino Frequentes:	Dispneia, taquipneia, epistaxe, tosse, congestão nasal, irritação nasal, rinorreia, espirros
Doenças gastrointestinais Muito frequentes: Frequentes:	Diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal Ulceração da boca, estomatite ulcerosa, estomatite, dor no hipocôndrio direito superior, dispepsia, glossite, refluxo gastroesofágico, afeção do recto, afeção gastrointestinal, obstipação, fezes soltas, dor de dentes, afeção dentária
Afeções hepatobiliares Frequentes:	Função hepática anormal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Muito frequentes: Frequentes:	Alopecia, erupção cutânea Reação de fotossensibilidade, erupção maculopapular, eczema, acne, afeção cutânea, anomalia das unhas, descoloração da pele, prurido, pele seca, eritema, contusão, sudorese excessiva
Afeções musculoesqueléticas e dos	

tecidos conjuntivos Muito frequentes:	Artralgia, mialgia, dor musculoesquelética
Doenças renais e urinárias Frequentes:	Enurese, perturbação da micção, incontinência urinária
Doenças dos órgãos genitais e da mama Frequentes:	<u>Sexo feminino</u> : amenorreia, menorragia, perturbação menstrual, afeção vaginal <u>Sexo masculino</u> : dor testicular
Perturbações gerais e alterações no local de administração Muito frequentes: Frequentes	Inflamação no local de injeção, reação no local da injeção, fadiga, arrepios, pirexia [§] , sintomas gripais [§] , mal-estar, irritabilidade Dor torácica, astenia, edema, dor no local de injeção
Exames complementares de diagnóstico Muito frequentes:	Redução da taxa de crescimento (diminuição da altura e/ou do peso para a idade) [§]
Lesões e intoxicações Frequentes:	Laceração cutânea

[§]Ver secção 4.4

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

Não foram comunicados casos de sobredosagem que conduzissem a manifestações clínicas agudas. Todavia, tal como se verifica com qualquer composto farmacologicamente ativo, está indicado o tratamento sintomático com monitorização frequente dos sinais vitais e rigorosa observação do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: interferão alfa-2b, código ATC: L03A B05

O IntronA é uma formulação estéril e estável de interferão alfa-2b altamente purificado, produzida através de técnicas de recombinação do ADN. O interferão alfa-2b recombinante é uma proteína solúvel em água com um peso molecular de aproximadamente 19.300 daltons. É obtido a partir de um clone de *E. coli*, o qual contém um plasmídeo obtido por engenharia genética, hibridizado com um gene de interferão alfa-2b de leucócitos humanos.

A atividade do IntronA é expressa em termos de UI, sendo 1 mg de proteína do interferão alfa-2b recombinante correspondente a $2,6 \times 10^8$ UI. As Unidades Internacionais são determinadas por comparação da atividade do interferão alfa-2b recombinante com a atividade da preparação de referência internacional de interferão de leucócitos humanos estabelecida pela Organização Mundial de Saúde.

Os interferões são uma família de pequenas moléculas proteicas com pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. São produzidos e segregados pelas células em resposta a infeções virais ou a vários indutores sintéticos e biológicos. Foram identificadas três classes fundamentais de interferões: alfa, beta e gama. Estas três classes principais não são, por si só,

homogêneas e podem conter várias espécies moleculares diferentes do interferão. Foram identificados mais de 14 interferões alfa humanos geneticamente distintos. O IntronA foi classificado como interferão alfa-2b recombinante.

Os interferões exercem as suas atividades celulares ligando-se a receptores de membrana específicos existentes na superfície celular. Os receptores do interferão humano, isolados de células humanas linfoblastóides (Daudi), parecem ser proteínas altamente assimétricas. Apresentam seletividade em relação aos interferões humanos mas não em relação aos interferões murinos, sugerindo uma especificidade de espécie. Os estudos realizados com outros interferões demonstraram especificidade de espécie. Contudo, certas espécies de macacos como, por exemplo, os macacos Rhesus, são sensíveis à estimulação farmacodinâmica após exposição ao interferão tipo 1 humano.

Os resultados obtidos em vários estudos sugerem que, após a sua ligação à membrana celular, o interferão inicia uma sequência complexa de acontecimentos intracelulares que incluem a indução de certas enzimas. Pensa-se que este processo é, pelo menos em parte, responsável pelas várias respostas celulares ao interferão, incluindo a inibição da replicação viral em células infetadas por vírus, supressão da proliferação celular e atividades imunomoduladoras, tais como potenciação da atividade fagocítica dos macrófagos e aumento da citotoxicidade específica dos linfócitos para as células alvo. Todas ou algumas dessas atividades podem contribuir para os efeitos terapêuticos do interferão.

O interferão alfa-2b recombinante demonstrou efeitos anti-proliferativos em ensaios pré-clínicos em que foram utilizados tanto sistemas de culturas de células animais e humanas como xeno-enxertos de tumores humanos em animais. Foi documentada a existência de uma atividade imunomodulatória significativa *in vitro*.

O interferão alfa-2b recombinante inibe igualmente a replicação viral *in vivo* e *in vitro*. Embora se desconheça o modo de ação antiviral exato do interferão alfa-2b recombinante, este parece alterar o metabolismo da célula hospedeira. Essa ação inibe a replicação viral ou, no caso de se verificar replicação, impede que os viriões resultantes abandonem a célula.

Hepatite B crónica

A experiência clínica atual obtida em doentes tratados durante 4 a 6 meses com interferão alfa-2b indica que a terapêutica pode induzir a depuração do ADN-VHB sérico. Foi observada melhoria dos achados histológicos hepáticos. Nos doentes adultos em que tenha ocorrido negatificação do AgHbe e ADN-VHB, foi observada uma redução significativa da morbilidade e mortalidade.

O interferão alfa-2b (6 MU/m² 3 vezes por semana durante um período de 6 meses) foi administrado a crianças com hepatite B crónica ativa. Dado ter existido uma imperfeição metodológica, não foi possível demonstrar a eficácia. Além disso, as crianças que receberam tratamento com interferão alfa-2b sofreram uma taxa de crescimento reduzida e foram observados alguns casos de depressão.

Hepatite C crónica em doentes adultos

Em doentes adultos que receberam interferão em associação com a ribavirina, a taxa de resposta mantida atingida é de 47%. Tem sido demonstrada uma eficácia superior com a associação de interferão peguilado com ribavirina (atingida uma taxa de resposta mantida de 61% num estudo efetuado em doentes adultos com uma dose de ribavirina >10,6 mg/kg, p <0,01).

IntronA em monoterapia e em associação com a ribavirina foi estudado em 4 ensaios clínicos de Fase III com distribuição aleatória, realizados em 2.552 doentes com hepatite C crónica sem tratamento anterior com interferão. Nos ensaios, procedeu-se à comparação da eficácia do IntronA utilizado em monoterapia ou em associação com a ribavirina. A eficácia foi definida como uma resposta virológica mantida 6 meses após o final do tratamento. Os doentes elegíveis para estes ensaios sofriam de hepatite C crónica confirmada através de um ensaio por reação de polimerase em cadeia positivo para ARN-VHC (>100 cópias/ml), uma biopsia hepática compatível com um diagnóstico histológico de hepatite crónica sem qualquer outra causa para a hepatite crónica e níveis séricos anómalos de ALT.

IntronA foi administrado na dose de 3 MUI 3 vezes por semana em monoterapia ou em associação com ribavirina. Nestes ensaios clínicos, a maioria dos doentes recebeu tratamento durante um ano. Todos os doentes foram seguidos por um período adicional de 6 meses após o termo do tratamento para determinar a resposta virológica mantida. As taxas de resposta virológica mantida dos grupos que receberam tratamento durante um ano com IntronA em monoterapia ou em associação com a ribavirina (dados de dois estudos) são apresentados na **Tabela 3**.

A coadministração de IntronA com ribavirina aumentou em pelo menos duas vezes a eficácia do IntronA no tratamento da hepatite C crônica em doentes sem tratamento anterior. O genótipo VHC e a carga viral de base são fatores de prognóstico que reconhecidamente afetam as taxas de resposta. O aumento da taxa de resposta da associação de IntronA + ribavirina, comparativamente com IntronA em monoterapia, é mantido em todos os subgrupos. O benefício relativo da terapêutica combinada de IntronA + ribavirina é particularmente significativo no subgrupo de doentes mais difícil de tratar (genótipo 1 e carga viral elevada) (**Tabela 3**).

Nestes ensaios, as taxas de resposta aumentaram com a adesão ao tratamento. Independentemente do genótipo, os doentes tratados com IntronA em associação com a ribavirina que receberam $\geq 80\%$ da terapêutica tiveram uma resposta mantida mais elevada 6 meses após 1 ano de tratamento comparativamente com os que receberam $<80\%$ da terapêutica (56% vs. 32% no ensaio C/I98-580).

Tabela 3 Taxas de resposta virológica mantida com IntronA + ribavirina (um ano de tratamento) por genótipo e carga viral			
Genótipo VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Todos os genótipos	16%	41%	47%
Genótipo 1	9%	29%	33%
Genótipo 1 ≤ 2 milhão de cópias/ml	25%	33%	45%
Genótipo 1 >2 milhões de cópias/ml	3%	27%	29%
Genótipo 2/3	31%	65%	79%

I IntronA (3 MUI 3 vezes por semana)

I/R IntronA (3 MUI 3 vezes por semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/dia)

Doentes coinfectados com VHC/VIH

Foram realizados dois ensaios em doentes coinfectados com VIH e VHC. No geral, em ambos os estudos, os doentes que receberam IntronA mais ribavirina foram menos passíveis de responder do que os doentes que receberam interferão alfa-2b peguilado com ribavirina. A resposta ao tratamento em ambos os ensaios é apresentada na **Tabela 4**. O Estudo 1 (RIBAVIC; P01017), um estudo multicêntrico aleatorizado, envolveu 412 doentes adultos com hepatite C crônica não submetidos a terapêutica prévia e que estavam coinfectados com VIH. Os doentes foram aleatorizados para receberem ou interferão alfa-2b peguilado (1,5 μ g/kg/semana) mais ribavirina (800 mg/dia) ou IntronA (3 MUI três vezes por semana) mais ribavirina (800 mg/dia) durante 48 semanas com um período de monitorização de 6 meses. O Estudo 2 (P02080), um estudo num único centro aleatorizado, envolveu 95 doentes adultos com hepatite C crônica não submetidos a terapêutica prévia e que estavam coinfectados com VIH. Os doentes foram aleatorizados para receberem ou interferão alfa-2b peguilado (100 ou 150 μ g/semana com base no peso) mais ribavirina (800-1.200 mg/dia com base no peso) ou

IntronA (3 MUI três vezes por semana) mais ribavirina (800-1.200 mg/dia com base no peso). A duração da terapêutica foi de 48 semanas com um período de monitorização de 6 meses, exceto para os doentes infetados com os genótipos 2 ou 3 e carga viral <800.000 UI/ml (Amplicor) que foram tratados durante 24 semanas com um período de monitorização de 6 meses.

Tabela 4 Resposta virológica mantida com base no genótipo após IntronA em combinação com ribavirina <i>versus</i> interferão alfa-2b peguilado em combinação com ribavirina em doentes coinfetados com VHC/VIH						
	Estudo 1¹			Estudo 2²		
	interferão alfa-2b peguilado (1,5 µg/kg/semana) + ribavirina (800 mg)	IntronA (3 MUI três vezes por semana) + ribavirina (800 mg)	Valor p ^a	interferão alfa-2b peguilado (100 ou 150 ^c µg/semana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	IntronA (3 MUI três vezes por semana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	Valor p ^b
Todos	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genótipo 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genótipo 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

MUI = milhões de unidades internacionais.

a: valor p com base no teste do Qui-quadrado de Cochran-Mantel Haenszel.

b: valor p com base no teste do qui-quadrado.

c: indivíduos com <75 kg receberam 100 µg/semana de interferão alfa-2b peguilado e indivíduos com ≥75 receberam 150 µg/semana de interferão alfa-2b peguilado.

d: a dose de ribavirina foi de 800 mg para doentes <60 kg, 1.000 mg para doentes de 60-75 kg e 1.200 mg para doentes >75 kg.

¹Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

²Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Doentes com recidiva

Um total de 345 doentes com recidiva após o tratamento com interferão alfa recebeu, no âmbito de dois ensaios clínicos, IntronA em monoterapia ou em associação com a ribavirina. Nestes doentes, a adição de ribavirina ao IntronA aumentou até 10 vezes a eficácia do IntronA utilizado em monoterapia no tratamento da hepatite C crónica (48,6% vs. 4,7%). Este aumento da eficácia incluiu negatização do VHC sérico (<100 cópias/ml por PCR), melhoria da inflamação hepática e normalização dos níveis de ALT, e manteve-se na avaliação efetuada 6 meses após o final do tratamento.

Dados de eficácia a longo prazo

Foram incluídos 1.071 doentes num grande estudo, após tratamento num estudo anterior com interferão alfa-2b não peguilado ou interferão alfa 2-b não peguilado/ribavirina, para avaliar a durabilidade da resposta virológica mantida e o impacto da negatização viral prolongada nos resultados clínicos. 462 doentes completaram pelo menos 5 anos de acompanhamento a longo prazo e apenas 12 de 492 doentes com resposta mantida recidivaram durante este estudo.

A estimativa de Kaplan-Meier para a resposta mantida prolongada durante 5 anos para todos os doentes é de 97% com um Intervalo de Confiança a 95% de [95%, 99%].

A RVM após o tratamento do VHC crónico com interferão alfa-2b não peguilado (com ou sem ribavirina) resulta numa depuração do vírus a longo prazo, proporcionando a resolução da infeção hepática e a “cura” clínica do VHC crónico. No entanto, isto não previne a ocorrência de acontecimentos hepáticos em doentes com cirrose (incluindo hepatocarcinoma).

Hepatite C crónica em crianças e população adolescente

Foram realizados três ensaios clínicos em crianças e adolescentes: dois com interferão convencional e ribavirina e um com interferão peguilado e ribavirina. Os doentes que receberam IntronA em associação com ribavirina tinham menor probabilidade de responder do que os doentes que receberam interferão peguilado alfa-2b em associação com ribavirina.

Crianças e adolescentes com idades entre os 3 e os 16 anos com hepatite C crónica compensada e ARN-VHC detetável (avaliado por um laboratório central utilizando um método de RT-PCR investigacional) foram incluídos em dois ensaios multicêntricos e receberam 3 MUI/m² 3 vezes por semana de IntronA mais 15 mg/kg por dia de ribavirina durante 1 ano, seguido de um período de acompanhamento de 6 meses após o tratamento. Foi incluído um total de 118 doentes: 57% do sexo masculino, 80% caucasianos e 78% do genótipo 1, 64% com idade ≤12 anos. A população incluída consistia maioritariamente em crianças com hepatite C ligeira a moderada. Nos dois ensaios clínicos multicêntricos, as taxas de resposta virológica mantida em crianças e adolescentes foram semelhantes às dos adultos. Devido à ausência de dados destes dois ensaios multicêntricos em crianças com progressão grave da doença e ao potencial para efeitos indesejáveis, a relação benefício/risco da associação de ribavirina e interferão alfa-2b necessita de ser cuidadosamente avaliada nesta população (ver secções 4.1, 4.4 e 4.8).

Os resultados dos estudos estão resumidos na **Tabela 5**.

Tabela 5 Resposta virológica mantida em crianças e adolescentes não submetidos a terapêutica prévia	
	IntronA 3 MUI/m² 3 vezes por semana + ribavirina 15 mg/kg/dia
Resposta global ^a (n=118)	54 (46%)*
Genótipo 1 (n=92)	33 (36%)*
Genótipos 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

*Número (%) de doentes

a- Definida como ARN-VHC abaixo do limite de deteção utilizando um ensaio de RT-PCR investigacional no final do tratamento e durante o período de acompanhamento

Dados de eficácia a longo prazo

Um estudo observacional de seguimento a longo prazo de 5 anos envolveu 97 doentes pediátricos com hepatite C crónica após tratamento em ensaios multicêntricos com interferão convencional. Setenta por cento (68/97) de todos os doentes envolvidos terminaram este estudo, dos quais 75% (42/56) responderam ao tratamento de forma sustentada. O objetivo do estudo foi o de avaliar anualmente a durabilidade da resposta virológica mantida (RVM) e avaliar o impacto da negatividade viral sobre os resultados clínicos em doentes que obtiveram uma resposta mantida durante 24 semanas após 48 semanas de terapêutica com interferão alfa-2b e ribavirina. Todos os doentes pediátricos, com exceção de um, permaneceram com resposta virológica mantida durante o período de seguimento a longo prazo após completarem o tratamento com interferão alfa-2b e ribavirina. A estimativa de Kaplan-Meier para uma resposta mantida ao longo de 5 anos é de 98% [IC 95%: 95%, 100%] para doentes pediátricos tratados com interferão alfa-2b e ribavirina. Adicionalmente, 98% (51/52) doentes com níveis normais de ALT na semana 24 de seguimento mantiveram níveis normais de ALT na sua última visita. A RVM após o tratamento da infeção crónica pelo VHC com interferão alfa-2b não peguilado com ribavirina resulta numa depuração do vírus a longo prazo, proporcionando a resolução da infeção hepática e a “cura” clínica do VHC crónico. No entanto, isto não previne a ocorrência de acontecimentos hepáticos em doentes com cirrose (incluindo hepatocarcinoma).

Resultados do ensaio clínico realizado com interferão alfa-2b peguilado em associação com ribavirina

Num ensaio clínico multicêntrico, crianças e adolescentes com idades entre os 3 e os 17 anos com hepatite C crônica compensada e ARN-VHC detetável foram tratados com 60 µg/m² de peginterferão alfa-2b em associação com 15 mg/kg de ribavirina, por dia, uma vez por semana durante 24 ou 48 semanas com base no genótipo do VHC e na carga viral basal. Todos os doentes foram seguidos durante 24 semanas pós-tratamento. Um total de 107 doentes recebeu tratamento, dos quais 52% eram do sexo feminino, 89% eram caucasianos, 67% tinham Genótipo 1 do VHC e 63% tinham <12 anos de idade. A população envolvida era constituída, essencialmente, por crianças com hepatite C ligeira a moderada. Devido à falta de dados em crianças com progressão grave da doença e ao potencial para efeitos indesejáveis, a relação benefício/risco da associação peginterferão alfa-2b/ribavirina necessita de ser cuidadosamente avaliada nesta população (ver secção 4.4 do RCM do peginterferão alfa-2b e do RCM da ribavirina). Os resultados do estudo estão resumidos na **Tabela 6**.

Tabela 6 Taxas da resposta virológica mantida (n ^{a,b} (%)) em crianças e adolescentes não tratados previamente por genótipo e duração de tratamento – Todos os indivíduos n = 107		
	24 semanas	48 semanas
Todos os genótipos	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genótipo 1	-	38/72 (53%)
Genótipo 2	14/15 (93%)	-
Genótipo 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genótipo 4	-	4/5 (80%)

a: A resposta ao tratamento foi definida como ARN-VHC indetetável às 24 semanas após tratamento, limite inferior de deteção = 125 UI/ml.

b: n = número de respondedores/número de indivíduos com um dado genótipo e duração de tratamento designada.

c: Doentes com genótipo 3 e carga viral baixa (<600.000 UI/ml) deviam receber 24 semanas de tratamento, enquanto aqueles com genótipo 3 e carga viral elevada (≥600.000 UI/ml) deviam receber 48 semanas de tratamento.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do IntronA foi estudada em voluntários saudáveis após a administração subcutânea de doses únicas de 5 milhões de UI/m² e de 10 milhões de UI, de 5 milhões de UI/m² pela via intramuscular e em perfusão intravenosa administrada durante 30 minutos. Foram demonstradas concentrações séricas médias comparáveis do interferão após injeções subcutâneas e intramusculares. A C_{max} foi atingida entre três e 12 horas após a injeção com a dose mais baixa e entre seis a oito horas com a dose mais elevada. As semividas de eliminação do interferão, após a administração de injeções subcutâneas e intramusculares, foram de aproximadamente duas a três horas e de seis a sete horas, respetivamente. Os níveis séricos registados 16 e 24 horas após a injeção, respetivamente, eram inferiores ao limite de deteção. As duas vias de administração, subcutânea e intramuscular, proporcionaram uma biodisponibilidade superior a 100%.

Na sequência da administração intravenosa, os picos dos níveis séricos do interferão (135 a 273 UI/ml) são atingidos no final da perfusão, descendo seguidamente a uma taxa ligeiramente mais rápida do que após a administração do fármaco por via subcutânea ou intramuscular, não sendo detetáveis quatro horas após a perfusão. A semivida de eliminação foi de aproximadamente duas horas.

Os níveis urinários de interferão situavam-se abaixo do limite de deteção com qualquer das três vias de administração.

Foram efetuados doseamentos dos fatores neutralizantes do interferão em amostras de soro de doentes tratados com IntronA em ensaios clínicos controlados pela Schering-Plough. Os fatores neutralizantes

do interferão são anticorpos que neutralizam a atividade antiviral do interferão. A incidência clínica do desenvolvimento de fatores neutralizantes em doentes oncológicos, tratados por via sistémica, é de 2,9%, enquanto em doentes com hepatite crónica é de 6,2%. As titulações detetáveis são baixas em quase todos os casos e não têm sido geralmente associadas a uma redução da resposta ou a qualquer outro fenómeno autoimune. Não foi comprovada diminuição da resposta em doentes com hepatite, aparentemente, devido às baixas titulações observadas.

Crianças e população adolescente

As propriedades farmacocinéticas após dose múltipla de IntronA injetável e cápsulas de ribavirina em crianças e adolescentes com hepatite C crónica entre os 5 e 16 anos de idade estão resumidas na **Tabela 7**. As propriedades farmacocinéticas de IntronA e ribavirina (normalizadas pela dose) são semelhantes em adultos e crianças ou adolescentes.

Tabela 7 Parâmetros farmacocinéticos médios (CV em %) após dose múltipla para o IntronA e as cápsulas de ribavirina quando administrados a crianças e adolescentes com hepatite C crónica		
Parâmetro	Ribavirina 15 mg/kg/dia em 2 doses repartidas (n = 17)	IntronA 3 MUI/m ² 3 vezes por semana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Depuração aparente l/h/kg	0,27 (27)	Não determinada

*AUC₁₂ (ng.h/ml) para a ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.h/ml) para IntronA

Transferência para o líquido seminal

Foi estudada a transferência de ribavirina para o líquido seminal. A concentração de ribavirina no fluido seminal é aproximadamente duas vezes maior quando comparada com o soro. No entanto, a exposição sistémica de uma parceira do sexo feminino após uma relação sexual com um doente em tratamento foi estimada, permanecendo extremamente limitada em comparação com a concentração plasmática terapêutica de ribavirina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Embora se considere, geralmente, que o interferão é específico em relação à espécie, foram realizados estudos toxicológicos em animais. A administração de injeções de interferão alfa-2b recombinante humano durante um máximo de três meses a ratinhos, ratos e coelhos não revelou a existência de toxicidade. A administração diária de 20×10^6 UI/kg/dia durante 3 meses ao macaco cynomolgus não causou toxicidade digna de nota. Foi demonstrada toxicidade em macacos que receberam 100×10^6 UI/kg/dia durante 3 meses.

Os estudos realizados com o interferão em primatas não humanos revelaram alterações do ciclo menstrual (ver secção 4.4).

Os resultados obtidos nos estudos de reprodução animal indicam que o interferão alfa-2b recombinante não foi teratogénico no rato e no coelho nem afetou negativamente a gravidez, o desenvolvimento fetal ou a capacidade de reprodução em crias do rato submetidas a tratamento. O interferão alfa-2b demonstrou exercer efeitos abortivos na *Macaca mulatta* (macaco Rhesus) em doses 90 e 180 vezes superiores à dose intramuscular ou subcutânea recomendada de 2 milhões de UI/m². Foram observados casos de aborto em todos os grupos posológicos (7,5 milhões, 15 milhões e 30 milhões de UI/kg), sendo a sua incidência estatisticamente significativa versus os grupos de controlo tratados com as doses intermédias e elevadas (correspondendo a 90 e 180 vezes a dose intramuscular ou subcutânea recomendada de 2 milhões de UI/m²). Sabe-se que a administração de doses elevadas de outras formas de interferões alfa e beta pode produzir efeitos anovulatórios e abortivos relacionados com a dose no macaco Rhesus.

Os estudos de mutagenicidade realizados com interferão alfa-2b não revelaram quaisquer acontecimentos adversos.

IntronA com ribavirina

Não foram conduzidos estudos em animais jovens para examinar os efeitos do tratamento com interferão alfa-2b sobre o crescimento, o desenvolvimento, a maturação sexual e o comportamento. Resultados de toxicidade juvenil pré-clínica demonstraram uma pequena diminuição relacionada com a dose no crescimento em ratos recém-nascidos que receberam ribavirina (ver secção 5.3 do RCM do Rebetol se o IntronA se destinar a ser administrado em associação com a ribavirina).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Fosfato dissódico anidro
Fosfato monossódico di-hidratado
Edetato dissódico
Cloreto de sódio
M-cresol
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

18 meses.

Dentro do prazo de validade, para efeitos de transporte, a solução deve ser mantida a temperaturas iguais ou inferiores a 25°C durante um período de até sete dias antes da sua utilização. Durante esse período, o IntronA pode ser recolocado em qualquer momento no frigorífico. Se o produto não for utilizado durante o período de sete dias, não poderá ser recolocado no frigorífico e tem de ser eliminado.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).
Não congelar.
Condições de conservação do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,5 ml de solução (correspondente a 3 MUI) estão contidos num frasco de dose unitária para injetáveis (vidro tipo I) com rolha (borracha de halobutilo) num vedante “flip-off” (alumínio) com tampa (polipropileno).

IntronA está disponível como:

- Embalagem de 1 frasco para injetáveis
- Embalagem de 1 frasco para injetáveis, 1 seringa para injetáveis de 1 ml, 1 agulha para injeção e 1 toalhete de limpeza
- Embalagem de 6 frascos para injetáveis, 6 seringas para injetáveis de 1 ml, 6 agulhas para injeção e 6 toalhetes de limpeza
- Embalagem de 12 frascos para injetáveis, 12 seringas para injetáveis de 1 ml, 12 agulhas para injeção e 12 toalhetes de limpeza

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Nem todas as apresentações e dosagens são apropriadas para algumas indicações. Assegure-se de que seleciona uma apresentação e dosagem apropriadas.

IntronA solução injetável ou para perfusão pode ser injetado diretamente após se extraírem do frasco as doses apropriadas, utilizando uma seringa para injetáveis estéril.

São fornecidas com o folheto informativo instruções detalhadas para a utilização do produto por via subcutânea (ver “Como auto-injetar IntronA”).

Preparação de IntronA para perfusão intravenosa: a perfusão deve ser preparada imediatamente antes da utilização. Embora seja possível utilizar um frasco para injetáveis de qualquer volume para medir a dose requerida, a concentração final de interferão na solução de cloreto de sódio não deve ser inferior a 0,3 milhões de UI/ml. A dose apropriada de IntronA é retirada do(s) frasco(s), adicionada a 50 ml de uma solução injetável de 9 mg/ml de cloreto de sódio (0,9%) contida num saco de PVC ou frasco para injetáveis de vidro para administração por via intravenosa e administrada durante 20 minutos.

Nenhum outro medicamento poderá ser perfundido concomitantemente com IntronA.

À semelhança do que se verifica com todos os medicamentos para uso parentérico, IntronA solução injetável ou para perfusão deve ser submetido a uma observação visual antes da administração para deteção de partículas estranhas e descoloração. A solução deve apresentar-se transparente e incolor.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/127/011
EU/1/99/127/012
EU/1/99/127/013
EU/1/99/127/014

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 9 de março de 2000
Data da última renovação: 9 de março de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

IntronA 5 milhões de UI/0,5 ml solução injetável ou para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco de solução injetável ou para perfusão contém 5 milhões de UI de interferão alfa-2b recombinante produzido em *E. coli* por tecnologia de ADN recombinante em 0,5 ml de solução.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável ou para perfusão.
Solução transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hepatite B crónica

Tratamento de doentes adultos com hepatite B crónica associada a sinais de replicação do vírus de hepatite B (presença de ADN do vírus da hepatite B (ADN-VHB) e antígeno da hepatite B (AgHbe), níveis elevados de alaninaminotransferase (ALT) e inflamação hepática ativa e/ou fibrose comprovadas histologicamente.

Hepatite C crónica

Antes de iniciar o tratamento com IntronA, deve ter-se em consideração os resultados dos ensaios clínicos que compararam IntronA com interferão peguilado (ver secção 5.1).

Doentes adultos

IntronA é indicado para o tratamento de doentes adultos com hepatite C crónica que apresentam níveis elevados de transaminases sem descompensação hepática e que são positivos para o ARN do vírus da hepatite C (ARN-VHC) (ver secção 4.4).

O melhor método para utilizar IntronA nesta indicação é em associação com a ribavirina.

Crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes

IntronA é indicado, num regime de associação com a ribavirina, para o tratamento de crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes com hepatite C crónica não submetidos a uma terapêutica prévia, sem descompensação hepática e que são positivos para ARN-VHC.

Quando se toma a decisão de não adiar o tratamento até à idade adulta, é importante considerar que a terapêutica de associação induziu uma inibição do crescimento que resultou, em alguns doentes, numa redução da altura final em adulto.

A decisão de tratar deve ser ponderada caso a caso (ver secção 4.4.).

Tricoleucemia

Tratamento de doentes com tricoleucemia.

Leucemia mielogénica crónica

Monoterapia

Tratamento de doentes adultos com cromossoma Filadélfia ou com leucemia mielogénica crónica com translocação bcr/abl.

A experiência clínica indica que é possível obter uma resposta hematológica e citogenética major/minor na maioria dos doentes tratados. Uma resposta citogenética major é definida por <34% de células leucémicas Ph⁺ na medula óssea, enquanto uma resposta minor corresponde a ≥34%, mas <90% de células Ph⁺ na medula.

Terapêutica combinada

A terapêutica combinada de interferão alfa-2b com citarabina (Ara-C), administrada durante os primeiros 12 meses de tratamento, tem demonstrado melhorar significativamente a taxa de resposta citogenética major e prolongar significativamente a sobrevida global aos três anos em comparação com interferão alfa-2b em monoterapia.

Mieloma múltiplo

Como terapêutica de manutenção em doentes que atingiram remissão objetiva (redução superior a 50% da proteína do mieloma) na sequência de uma quimioterapia de indução inicial.

A experiência clínica atual indica que a terapêutica de manutenção com interferão alfa-2b prolonga a fase de estabilização (plateau); não foram, no entanto, demonstrados de forma conclusiva efeitos na sobrevida global.

Linfoma folicular

Tratamento do linfoma folicular com grande massa tumoral como adjuvante numa quimioterapia de indução combinada adequada, nomeadamente, um protocolo tipo CHOP. Considera-se que existe uma grande massa tumoral na presença de, pelo menos, uma das seguintes situações: massa tumoral volumosa (>7 cm), envolvimento de três ou mais cadeias ganglionares (cada >3 cm), sintomatologia sistémica (perda de peso corporal >10%, pirexia >38°C durante mais de 8 dias ou sudorese noturna), esplenomegalia para além da área umbilical, síndrome de obstrução ou compressão de um órgão principal, envolvimento orbital ou epidural, efusão serosa ou leucemia.

Tumor carcinóide

Tratamento de tumores carcinóides com metástases ganglionares ou hepáticas e com "síndrome carcinóide".

Melanoma maligno

Como terapêutica adjuvante em doentes que se encontram em remissão após cirurgia mas que estejam em risco de recorrência sistémica, por ex., em doentes com envolvimento dos gânglios linfáticos primário ou recorrente (clínica ou histologicamente).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deverá ser iniciado por um médico com experiência no tratamento da doença.

Nem todas as apresentações e dosagens são apropriadas para algumas indicações. Têm de ser selecionadas a apresentação e dosagem apropriadas.

Na eventualidade de se desenvolverem acontecimentos adversos no decurso do tratamento com IntronA para qualquer indicação, deve alterar-se a posologia ou suspender-se temporariamente a terapêutica até ao desaparecimento dos acontecimentos adversos. O tratamento com IntronA deve ser interrompido caso se verifique desenvolvimento de intolerância persistente ou recorrente após um ajuste posológico adequado ou em caso de progressão da doença. Compete ao médico decidir se o doente pode autoadministrar a dose em regimes posológicos de manutenção administrados por via subcutânea.

Hepatite B crónica

A posologia recomendada varia entre 5 e 10 milhões de UI administradas por via subcutânea três vezes por semana (em dias alternados) durante um período de 4 a 6 meses.

A dose administrada deve ser reduzida em 50% em caso de ocorrência de afeções hematológicas (leucócitos <1.500/mm³, granulócitos <1.000/mm³, plaquetas <100.000/mm³). O tratamento deve ser

interrompido em caso de leucopenia grave ($<1.200/\text{mm}^3$), neutropenia grave ($<750/\text{mm}^3$) ou trombocitopenia grave ($<70.000/\text{mm}^3$).

Relativamente a todos os doentes: a terapêutica com IntronA deve ser interrompida se não for observada melhoria do ADN-VHB sérico após 3 a 4 meses de tratamento (na dose máxima tolerada).

Hepatite C crónica

Adultos

O IntronA é administrado a doentes adultos por via subcutânea numa dose de 3 milhões de UI três vezes por semana (em dias alternados), quer seja utilizado em monoterapia, quer em associação com a ribavirina.

Crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes

O IntronA 3 MUI/m² é administrado por via subcutânea 3 vezes por semana (em dias alternados) em associação com as cápsulas ou com a solução oral de ribavirina administrada por via oral em duas doses diárias repartidas tomadas com alimentos (de manhã e à noite).

(Ver o RCM de ribavirina cápsulas no que se refere à dose das cápsulas de ribavirina e às diretivas sobre alterações posológicas da terapêutica combinada. Para doentes pediátricos com um peso <47 kg ou que não consigam engolir cápsulas, ver o RCM de ribavirina solução oral.)

Doentes com recidiva (adultos)

O IntronA é administrado em associação com a ribavirina. Com base nos resultados obtidos em ensaios clínicos em que se dispõe de dados relativos a 6 meses de tratamento, recomenda-se que os doentes sejam tratados com IntronA em associação com a ribavirina durante um período de 6 meses.

Doentes não submetidos previamente a tratamento (adultos)

A eficácia de IntronA é potenciada quando o fármaco é administrado em associação com a ribavirina. O IntronA deve ser administrado isoladamente, sobretudo, em caso de intolerância ou contraindicação à ribavirina.

- IntronA em associação com a ribavirina

Com base nos resultados obtidos em ensaios clínicos, em que se dispõe de dados relativos a 12 meses de tratamento, recomenda-se que os doentes sejam tratados com IntronA em associação com a ribavirina durante um período mínimo de 6 meses.

O tratamento deve ser continuado durante um período adicional de 6 meses (i.e., um total de 12 meses) nos doentes em que tenha ocorrido negatificação do ARN-VHC no mês 6 e com genótipo 1 do vírus (determinado numa amostra colhida pré-tratamento) e uma elevada carga viral pré-tratamento.

Existem outros fatores de prognóstico negativos (idade >40 anos, sexo masculino, fibrose em ponte) que devem ser tomados em consideração ao prolongar a terapêutica até aos 12 meses.

No decurso dos ensaios clínicos, os doentes em que não se obteve uma resposta virológica após 6 meses de tratamento (ARN-VHC abaixo do limite de deteção inferior) não evidenciaram uma resposta viral mantida (ARN-VHC abaixo do limite de deteção inferior seis meses após a suspensão do tratamento).

- IntronA em monoterapia

Embora a duração ótima da terapêutica com IntronA em monoterapia não se encontre ainda definitivamente estabelecida, recomenda-se administrar a terapêutica durante um período de 12 a 18 meses.

Recomenda-se que os doentes sejam tratados com IntronA em monoterapia durante um período mínimo de 3 a 4 meses, após o que deverá proceder-se à determinação do estado de ARN-VHC. O tratamento deve ser mantido em doentes negativos para ARN-VHC.

Doentes não submetidos previamente a tratamento (crianças e adolescentes)

Foram estudadas a segurança e a eficácia de IntronA em associação com ribavirina em crianças e adolescentes que não tinham sido submetidos a uma terapêutica prévia para a hepatite C crónica.

Duração do tratamento para crianças e adolescentes

- Genótipo 1: a duração de tratamento recomendada é de um ano. É altamente improvável que os doentes que não atinjam a resposta virológica às 12 semanas venham a apresentar resposta virológica mantida (valor preditivo negativo de 96%). Assim, recomenda-se que a terapêutica de associação de IntronA/ribavirina seja suspensa em crianças e doentes adolescentes se, na semana 12, os seus níveis de ARN-VHC tiverem baixado $<2 \log_{10}$ em comparação com o pré-tratamento ou se tiverem ARN-VHC detetável na semana 24 de tratamento.
- Genótipos 2/3: a duração de tratamento recomendada é de 24 semanas.

Tricoleucemia

A posologia recomendada é de 2 milhões de UI/m² administradas por via subcutânea três vezes por semana (em dias alternados) tanto em doentes esplenectomizados como em doentes não esplenectomizados. Na maioria dos doentes com tricoleucemia, verifica-se normalização de uma ou mais variáveis hematológicas no período de um a dois meses de tratamento com IntronA. Para se obter melhoria das três variáveis hematológicas (contagem de granulócitos e de plaquetas e valor da hemoglobina), poderá ser necessário um tratamento de seis ou mais meses. Este regime deve ser mantido, exceto se se verificar rápida progressão da doença ou manifestação de intolerância grave.

Leucemia mielogénica crónica

A posologia de IntronA recomendada é de 4 a 5 milhões de UI/m² administrada diariamente por via subcutânea. Alguns doentes têm demonstrado obter benefícios com uma dose de 5 milhões de UI/m² de IntronA administrada diariamente por via subcutânea em associação com 20 mg/m² de citarabina (Ara-C) administrada diariamente por via subcutânea durante 10 dias por mês (até uma dose diária máxima de 40 mg). Quando a contagem de leucócitos se encontra estável, deve administrar-se a dose máxima tolerada de IntronA (4 a 5 milhões de UI/m² por dia) para manter a remissão hematológica.

A terapêutica com IntronA deve ser suspensa após 8 a 12 semanas de tratamento se não tiver sido atingida, pelo menos, uma remissão hematológica parcial ou uma cito-redução clinicamente significativa.

Mieloma múltiplo

Terapêutica de manutenção

Em doentes que se encontrem numa fase de estabilização (redução superior a 50% da proteína do mieloma) na sequência de uma quimioterapia de indução inicial, o interferão alfa-2b pode ser administrado em monoterapia por via subcutânea numa dose de 3 milhões de UI/m² três vezes por semana (em dias alternados).

Linfoma folicular

Conjuntamente com quimioterapia, o interferão alfa-2b pode ser administrado por via subcutânea numa dose de 5 milhões de UI três vezes por semana (em dias alternados) durante um período de 18 meses. Embora se recomende a utilização de protocolos tipo CHOP, dispõe-se apenas de experiência clínica com CHVP (combinação de ciclofosfamida, doxorrubicina, teniposido e prednisolona).

Tumor carcinóide

A dose habitual é de 5 milhões de UI (3 a 9 milhões de UI) administrada por via subcutânea três vezes por semana (em dias alternados). Os doentes com doença avançada poderão requerer uma dose diária de 5 milhões de UI. O tratamento deve ser temporariamente suspenso durante e após a cirurgia. A terapêutica deverá prosseguir enquanto o doente responder ao tratamento com interferão alfa-2b.

Melanoma maligno

Como terapêutica de indução, o interferão alfa-2b é administrado por via intravenosa numa dose de 20 milhões de UI/m² diariamente, cinco dias por semana, durante um período de quatro semanas; a dose calculada de interferão alfa-2b é adicionada a uma solução injetável de 9 mg/ml (0,9%) de cloreto de sódio e administrada em perfusão durante 20 minutos (ver secção 6.6). Como terapêutica de manutenção, a dose recomendada é de 10 milhões de UI/m² administrada por via subcutânea três dias por semana (em dias alternados) durante 48 semanas.

Na eventualidade de ocorrerem acontecimentos adversos graves durante o tratamento com interferão alfa-2b, em particular, se a contagem de granulócitos descer para valores <500/mm³ ou se os níveis de alaninaminotransferase/aspartataminotransferase (ALT/AST) atingirem valores >5 vezes o limite superior do normal, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até ao desaparecimento dos acontecimentos adversos. O tratamento com interferão alfa-2b deve ser reiniciado com 50% da dose anterior. Deve suspender-se a terapêutica com interferão alfa-2b em caso de persistência de intolerância após ajuste da posologia, de a contagem de granulócitos descer para <250/mm³ ou de os níveis de ALT/AST atingirem valores >10 vezes o limite superior do normal.

Embora se desconheça qual é a dose ideal (mínima) que permite obter um benefício clínico completo, os doentes devem ser tratados com a dose recomendada, reduzindo-se a dose em função da toxicidade, conforme atrás descrito.

O IntronA pode ser administrado utilizando seringas para injetáveis descartáveis de vidro ou de plástico.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Antecedentes de doença cardíaca grave pré-existente, por ex., insuficiência cardíaca congestiva não controlada, enfarte do miocárdio recente, perturbações graves do ritmo cardíaco.
- Disfunção renal ou hepática grave, incluindo a causada por metástases.
- Epilepsia e/ou alteração da função do sistema nervoso central (SNC) (ver secção 4.4).
- Hepatite crónica com cirrose hepática descompensada.
- Hepatite crónica em doentes submetidos a um tratamento atual ou recente com fármacos imunossuppressores, excluindo desmame recente de corticosteroides.
- Hepatite autoimune ou antecedentes de doença autoimune; recetores de transplantes imunodeprimidos.
- Doença da tiroide pré-existente, salvo se for controlável com um tratamento convencional.
- Terapêutica combinada de IntronA com telbivudina.

Crianças e adolescentes

- Existência ou antecedentes de perturbação grave do foro psiquiátrico, particularmente, depressão grave, ideação suicida ou tentativa de suicídio.

Terapêutica combinada com ribavirina

Ver também o RCM da ribavirina caso se pretenda administrar IntronA em associação com a ribavirina em doentes com hepatite C crónica.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Sistema nervoso central (SNC) e psiquiátrico

Têm sido observados em alguns doentes efeitos graves sobre o SNC, particularmente, depressão, ideação suicida e tentativa de suicídio, durante o tratamento com IntronA e, mesmo após a suspensão do tratamento, maioritariamente, durante o período de acompanhamento de 6 meses. Entre as crianças e os adolescentes tratados com IntronA em associação com ribavirina, a ideação suicida ou tentativas de suicídio foram notificadas mais frequentemente em comparação com os doentes adultos (2,4% versus 1%) durante o tratamento e o período de acompanhamento de 6 meses após o tratamento. Tal como em doentes

adultos, as crianças e os adolescentes sofreram outros acontecimentos adversos psiquiátricos (por ex., depressão, labilidade emocional e sonolência). Têm sido observados outros efeitos sobre o SNC com os interferões alfa, incluindo comportamento agressivo (por vezes dirigido contra outras pessoas tal como ideação homicida), afecções bipolares, mania, confusão e alterações do estado mental. Os doentes devem ser cuidadosamente vigiados para deteção de quaisquer sinais ou sintomas de perturbações do foro psiquiátrico. Face a esta sintomatologia, o médico assistente deverá ter em conta a gravidade potencial destes efeitos indesejáveis e ponderar a necessidade de tratamento apropriado. Em caso de persistência ou agravamento dos sintomas psiquiátricos ou de identificação de ideação suicida ou homicida, recomenda-se a suspensão do tratamento com IntronA e o acompanhamento do doente, com intervenção psiquiátrica, se apropriado.

Doentes com existência ou antecedentes de perturbações graves do foro psiquiátrico:

Se for considerado necessário um tratamento com interferão alfa-2b em doentes adultos com existência ou antecedentes de perturbações graves do foro psiquiátrico, este apenas deve ser iniciado após ter sido assegurado um diagnóstico individualizado apropriado e uma abordagem terapêutica da perturbação do foro psiquiátrico.

A utilização de interferão alfa-2b em crianças e adolescentes com existência ou antecedentes de perturbações graves do foro psiquiátrico é contraindicada (ver secção 4.3).

Doentes que consumam/abusem de substâncias:

Doentes infetados com VHC que apresentam concomitantemente perturbações associadas ao consumo de substâncias (álcool, canábis, etc.) têm um risco aumentado de desenvolver perturbações do foro psiquiátrico ou exacerbação das perturbações do foro psiquiátrico pré-existent quando tratados com interferão alfa. Caso o tratamento com interferão alfa seja considerado necessário nestes doentes, a presença de comorbilidades psiquiátricas e potencial para consumo de outras substâncias devem ser cuidadosamente avaliados e adequadamente geridos antes de iniciar a terapêutica. Se necessário, deve ser considerada uma abordagem interdisciplinar, incluindo um profissional de saúde mental ou especialista em dependências, para avaliar, tratar e seguir o doente. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante e mesmo após a descontinuação do tratamento.

Recomenda-se a intervenção precoce em caso de reincidência ou desenvolvimento de perturbações do foro psiquiátrico e consumo de substâncias.

Crianças e população adolescente: crescimento e desenvolvimento (hepatite C crónica)

No decurso da terapêutica de associação de interferão (convencional e peguado)/ribavirina durante um período de até 48 semanas em doentes com idades compreendidas entre os 3 e os 17 anos, foram frequentes a perda de peso e a inibição do crescimento (ver secções 4.8 e 5.1). Os dados a um prazo mais longo disponíveis em crianças tratadas com a terapêutica de associação de interferão convencional/ribavirina são também indicativos de um atraso substancial do crescimento (diminuição no percentil de altura >15 quando comparado com o valor base) em 21% das crianças ($n=20$), apesar de o tratamento estar suspenso há mais de 5 anos. Para 14 destas crianças foi possível obter dados relativos à altura final em adulto, 12 das quais continuaram a revelar défices de altura $>$ percentil 15, 10 a 12 anos após o término do tratamento.

Avaliação do benefício/risco em crianças caso a caso

O benefício esperado do tratamento deve ser cuidadosamente avaliado tendo em conta os resultados de segurança em crianças e adolescentes nos ensaios clínicos (ver secções 4.8 e 5.1).

- É importante considerar que a terapêutica de associação induziu uma inibição do crescimento que resultou numa redução da altura final em adulto em alguns doentes.
- O risco deve ser avaliado face às características da doença da criança, tais como a evidência da progressão da doença (principalmente, fibrose), comorbilidades que possam influenciar negativamente a progressão da doença (tal como a coinfeção por VIH), assim como fatores de prognóstico de resposta (genótipo do VHC e carga viral).

Sempre que possível, a criança deve ser tratada após a fase de maior crescimento da puberdade com vista a reduzir o risco de inibição de crescimento. Não existem dados sobre os efeitos a longo prazo na maturação sexual.

Reações de hipersensibilidade

Foram observados durante a terapêutica com IntronA casos raros de reações de hipersensibilidade de carácter agudo (por ex., urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia) ao interferão alfa-2b. Caso se verifique uma reação deste tipo, deve interromper-se o medicamento e instituir-se uma terapêutica clínica adequada. Os casos de exantema transitório não justificam a interrupção da terapêutica.

Reações adversas, incluindo prolongamento dos marcadores da coagulação e alterações da função hepática

A ocorrência de reações adversas moderadas a graves poderá requerer a modificação do regime posológico do doente ou, em alguns casos, a suspensão da terapêutica com IntronA. IntronA aumenta o risco de descompensação hepática e morte em doentes com cirrose.

O tratamento com IntronA deverá ser suspenso em doentes com hepatite crónica que desenvolvam prolongamento dos marcadores da coagulação, indicativo de decomposição hepática.

Qualquer doente que desenvolva alterações da função hepática durante o tratamento com IntronA deve ser mantido sob rigorosa vigilância, devendo suspender-se o tratamento caso se verifique progressão dos sinais/sintomas.

Em doentes cirróticos, deve ser feita uma monitorização cuidadosa das enzimas hepáticas e da função hepática.

Hipotensão

Durante a terapêutica com IntronA ou até dois dias após o final do tratamento pode ocorrer hipotensão que exija uma terapêutica de suporte.

Necessidade de hidratação adequada

Os doentes submetidos a uma terapêutica com IntronA devem receber uma hidratação adequada, visto terem sido observados casos de hipotensão relacionados com depleção de líquidos. Poderá ser necessário proceder-se à reidratação.

Pirexia

Embora a pirexia possa estar associada a síndrome gripal referida habitualmente durante a terapêutica com interferão, deverão excluir-se outras causas de pirexia persistente.

Doentes com patologias clínicas debilitantes

O IntronA deve ser utilizado com precaução em doentes com patologias clínicas debilitantes, como antecedentes de doença pulmonar (por ex., doença pulmonar obstrutiva crónica) ou diabetes mellitus com tendência para cetoacidose. Deverá também ter-se precaução com doentes com alterações da coagulação (por ex., tromboflebite, embolismo pulmonar) ou mielossupressão grave.

Alterações pulmonares

Têm sido observados casos raros de infiltrados pulmonares, pneumonite e pneumonia que resultaram, ocasionalmente, em morte em doentes tratados com interferão alfa, incluindo os tratados com IntronA. A etiologia destes casos não se encontra definida. Estes sintomas foram relatados com maior frequência quando o interferão alfa foi administrado concomitantemente com shosaikoto, um medicamento fitofarmacêutico de origem chinesa (ver secção 4.5). Qualquer doente que desenvolva pirexia, tosse, dispneia ou outra sintomatologia respiratória deverá ser submetido a uma radiografia do tórax. Se a radiografia do tórax revelar a presença de infiltrados pulmonares ou existirem sinais evidentes de insuficiência funcional pulmonar, deve manter-se o doente sob cuidadosa observação e, se apropriado, suspender o tratamento com interferão alfa. Embora estes casos tenham sido descritos com maior frequência em doentes com hepatite C crónica tratados com interferão alfa, foram também referidos em doentes com doenças oncológicas medicados com interferão alfa. A suspensão imediata da administração do interferão alfa e o tratamento com corticosteroides parecem estar associados à resolução dos acontecimentos adversos pulmonares.

Acontecimentos adversos oculares

Acontecimentos adversos oculares (ver secção 4.8), incluindo hemorragias da retina, manchas tipo algodão, descolamento seroso da retina e obstrução das artérias ou das veias da retina, têm sido referidos raramente após o tratamento com interferões alfa. Todos os doentes devem ser submetidos a um exame oftalmológico antes de iniciar o tratamento. Qualquer doente que refira alterações da acuidade visual ou dos campos visuais ou qualquer outra sintomatologia oftalmológica durante o tratamento com IntronA deve ser imediatamente submetido a um exame oftalmológico completo. Recomenda-se a realização de exames oculares periódicos durante o tratamento com IntronA, particularmente, em doentes com patologias que possam estar associadas à retinopatia, tais como diabetes mellitus ou hipertensão. Deve ser ponderada a suspensão do tratamento com IntronA em doentes que desenvolvam novas patologias oftalmológicas ou o agravamento de patologias existentes.

Obnubilação, coma e encefalopatias

Têm sido observados casos mais significativos de obnubilação e coma, incluindo casos de encefalopatia, em alguns doentes, geralmente idosos, tratados com as doses mais elevadas. Embora estes efeitos sejam geralmente reversíveis, em alguns doentes, a resolução completa poderá demorar até três semanas. Em casos muito raros, ocorreram crises convulsivas com doses elevadas de IntronA.

Doentes com alterações cardíacas pré-existentes

Deve proceder-se a uma cuidadosa monitorização dos doentes adultos com antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva, enfarte do miocárdio e/ou arritmias cardíacas anteriores ou atuais que necessitem de ser submetidos a uma terapêutica com IntronA. Recomenda-se que os doentes com doenças cardíacas pré-existentes e/ou doenças oncológicas em estádios avançados sejam submetidos a um electrocardiograma antes e durante o tratamento. As arritmias cardíacas (essencialmente supraventriculares) respondem geralmente à terapêutica convencional, mas podem requerer a suspensão da terapêutica com IntronA. Não existem dados em crianças e adolescentes com antecedentes de doença cardíaca.

Hipertrigliceridemia

Têm sido observados casos de hipertrigliceridemia e agravamento de hipertrigliceridemia, por vezes grave. Consequentemente, recomenda-se a monitorização dos níveis lipídicos.

Doentes com psoríase e sarcoidose

Devido à existência de relatos de exacerbação de doença psoriática e sarcoidose pré-existentes pelo interferão alfa, recomenda-se a utilização de IntronA em doentes com psoríase ou sarcoidose apenas se o potencial benefício justificar o potencial risco.

Rejeição de enxertos renais e hepáticos

Os dados preliminares indicam que a terapêutica com o interferão alfa pode estar associada a um aumento da taxa de rejeição de enxertos renais. Foi também notificada rejeição de enxertos hepáticos.

Autoanticorpos e doenças autoimunes

Tem sido referido o desenvolvimento de autoanticorpos e doenças autoimunes durante o tratamento com interferões alfa. Os doentes com predisposição para o desenvolvimento de doenças autoimunes podem ter um risco mais elevado. Os doentes com sinais e sintomas compatíveis com doenças autoimunes devem ser monitorizados cuidadosamente e a relação benefício-risco da terapêutica prolongada com interferão deverá ser reavaliada (ver também secção 4.4 Hepatite C crónica, Monoterapia (alterações da tiroide) e secção 4.8).

Foram relatados casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) em doentes com hepatite C crónica tratados com interferão. Esta síndrome é uma doença inflamatória granulomatosa que afeta os olhos, sistema auditivo, meninges e pele. Se houver suspeita de síndrome de VKH, o tratamento antiviral deverá ser interrompido e considerada a terapêutica com corticosteroides (ver secção 4.8).

Quimioterapia concomitante

A administração de IntronA em associação com outros agentes quimioterapêuticos (por ex., Ara-C, ciclofosfamida, doxorrubicina, teniposido) poderá provocar um aumento do risco de toxicidade (gravidade e duração) que poderá ser fatal ou potencialmente fatal devido à administração

concomitante do fármaco. Os acontecimentos adversos fatais ou potencialmente fatais referidos com maior frequência incluem mucosite, diarreia, neutropenia, compromisso renal e perturbação dos eletrólitos. Devido ao risco de aumento da toxicidade, é necessário proceder a cuidadosos ajustes das doses de IntronA e dos agentes quimioterapêuticos concomitantes (ver secção 4.5). Quando o IntronA é utilizado com a hidroxiureia, a frequência e a gravidade da vasculite cutânea podem aumentar.

Hepatite C crónica

Terapêutica combinada com ribavirina

Ver também o RCM da ribavirina caso se pretenda administrar o IntronA em associação com a ribavirina em doentes com hepatite C crónica.

Foi efetuada uma biopsia hepática em todos os doentes dos estudos de hepatite C crónica antes da sua inclusão, mas, em certos casos (por ex. doentes com genótipos 2 e 3), o tratamento poderá ser possível sem confirmação histológica. Deverão ser consultadas as orientações atuais de tratamento no sentido de determinar a necessidade de uma biopsia hepática antes de iniciar o tratamento.

Monoterapia

Em casos pouco frequentes, os doentes adultos submetidos a um tratamento com IntronA por hepatite C crónica desenvolveram alterações da função tiroideia, quer hipotiroidismo, quer hipertiroidismo. Em ensaios clínicos da terapêutica com IntronA, no conjunto dos doentes, 2,8% dos doentes desenvolveram alterações da função tiroideia. Estas alterações foram controladas pela terapêutica convencional utilizada na disfunção da função tiroideia. Desconhece-se qual o mecanismo do IntronA que poderá ser responsável pela alteração da função tiroideia. Antes do início da terapêutica com IntronA para o tratamento da hepatite C crónica, deve proceder-se à determinação dos níveis séricos da tirotrofina (TSH). Qualquer alteração da função tiroideia detetada nessa altura deverá ser tratada com uma terapêutica convencional. Poderá iniciar-se o tratamento com IntronA se a medicação permitir manter os níveis de TSH dentro dos limites normais. Devem determinar-se os níveis da TSH se, no decurso da terapêutica com IntronA, um doente desenvolver sintomatologia compatível com uma possível disfunção tiroideia. Mesmo em presença de disfunções da tiroide, poderá prosseguir-se com o tratamento com IntronA se a medicação permitir manter os níveis da TSH dentro dos limites normais. A suspensão da terapêutica com IntronA em doentes com hepatite crónica não esteve associada a reversão da disfunção tiroideia durante o tratamento (ver também Monitorização suplementar da tiroide específica para crianças e adolescentes).

Monitorização suplementar da tiroide específica para crianças e adolescentes

Aproximadamente 12% das crianças tratadas com a terapêutica de associação de interferão alfa-2b e ribavirina desenvolveram um aumento na hormona estimuladora da tiroide (TSH). Outros 4% tiveram uma diminuição transitória abaixo do limite inferior do normal. Antes do início da terapêutica com IntronA, tem de se proceder à avaliação dos níveis da TSH e qualquer alteração na tiroide detetada na altura tem de ser tratada com terapêutica convencional. A terapêutica com IntronA pode ser iniciada se se conseguir manter os níveis da TSH dentro do normal através da medicação. Tem sido observada disfunção da tiroide durante o tratamento com interferão alfa-2b e ribavirina. Se forem detetadas alterações na tiroide, a situação da tiroide do doente deve ser avaliada e tratada conforme clinicamente apropriado. As crianças e os adolescentes devem ser monitorizados a cada 3 meses para despiste de disfunção da tiroide (por ex., TSH).

Coinfeção VHC/VIH

Os doentes coinfetados com VIH e tratados com terapêutica antirretroviral de alta atividade (HAART) podem estar em maior risco de desenvolver acidose láctica. A adição de IntronA e ribavirina à terapêutica HAART deve ser efetuada com cuidado (consultar o RCM da ribavirina). Os doentes tratados com a terapêutica combinada de IntronA e ribavirina e zidovudina poderão estar em maior risco de desenvolver anemia.

Doentes coinfetados com cirrose avançada que recebam HAART podem ter um risco maior de descompensação hepática e morte. Adicionar o tratamento com interferões alfa em monoterapia ou em associação com ribavirina pode aumentar o risco neste subgrupo populacional.

Coinfecção VHC/VHB

Foram notificados casos de reativação do vírus da hepatite B (alguns deles com consequências graves) em doentes coinfectados com o vírus da hepatite B e C tratados com interferão. A frequência desta reativação é aparentemente baixa.

Antes do início do tratamento da hepatite C com interferão, deve ser efetuada a pesquisa de hepatite B em todos os doentes. Os doentes coinfectados com hepatite B e C devem ser monitorizados e controlados de acordo com as orientações clínicas atuais.

Afeções dentais e periodontais

Têm sido notificadas afeções dentais e periodontais, que podem levar a perda de dentes em doentes que recebem terapêutica combinada de IntronA com a ribavirina. Adicionalmente, a boca seca pode danificar a dentição e as membranas mucosas da boca durante o tratamento prolongado com a associação de IntronA e ribavirina. Os doentes devem lavar cuidadosamente os dentes duas vezes por dia e ser submetidos a exames dentários regulares. Adicionalmente, alguns doentes podem ter vômitos. Se ocorrer esta reação, os doentes devem ser aconselhados a lavar a boca cuidadosamente após o vômito.

Exames laboratoriais

Deverão ser realizados exames laboratoriais e análises bioquímicas de rotina (hemograma completo e diferencial, número de plaquetas, eletrólitos, enzimas hepáticas, proteína sérica, bilirrubina sérica e creatinina sérica) em todos os doentes antes e periodicamente durante o tratamento sistémico com IntronA.

Durante o tratamento das hepatites B ou C, o esquema de realização dos exames laboratoriais semanais recomendado é nas semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16 e, subsequentemente, de dois em dois meses até ao final do tratamento. Caso os níveis de ALT aumentem para valores iguais ou superiores a 2 vezes os níveis basais durante a terapêutica com IntronA, poderá prosseguir-se com a terapêutica com IntronA, salvo se forem observados sinais e sintomas de insuficiência hepática. Durante os períodos em que se registarem subidas dos níveis de ALT, têm de ser realizadas a intervalos de duas semanas as seguintes provas da função hepática: ALT, tempo de protrombina, fosfatase alcalina, albumina e bilirrubina.

Em doentes tratados por melanoma maligno, deve proceder-se semanalmente à monitorização da função hepática, do leucograma e diferencial durante a fase de indução da terapêutica e, mensalmente, durante a fase de manutenção da terapêutica.

Efeito sobre a fertilidade

O interferão pode afetar a fertilidade (ver secções 4.6 e 5.3).

Informação importante relativa a alguns componentes de IntronA

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por 0,5 ml, ou seja, é praticamente isento de sódio.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Só foram realizados estudos de interação em adultos.

Os narcóticos, hipnóticos ou sedativos devem ser administrados com precaução quando utilizados concomitantemente com IntronA.

Não foram ainda totalmente avaliadas as interações entre o IntronA e outros medicamentos. Deve ter-se precaução ao administrar IntronA em associação com outros agentes potencialmente mielossuppressores.

Os interferões podem afetar o processo metabólico oxidativo. Este facto deve ser tido em consideração durante a terapêutica concomitante com medicamentos que são metabolizados através desta via, tal como os derivados da xantina teofilina ou aminofilina. Durante a terapêutica concomitante com agentes xantínicos, deve proceder-se à monitorização dos níveis de teofilina e efetuar os ajustes posológicos, se necessário.

Têm sido observados casos raros de infiltrados pulmonares, pneumonite e pneumonia que resultaram, ocasionalmente, em morte em doentes tratados com interferão alfa, incluindo os tratados com IntronA. A etiologia destes casos não se encontra definida. Estes sintomas foram relatados com maior frequência quando o interferão alfa foi administrado concomitantemente com shosaikoto, um medicamento fitofarmacêutico de origem chinesa (ver secção 4.4).

A administração de IntronA em associação com outros agentes quimioterapêuticos (por ex., Ara-C, ciclofosfamida, doxorrubicina, teniposido) poderá provocar um risco aumentado de toxicidade (gravidade e duração) (ver secção 4.4).

Ver também o RCM da ribavirina caso se pretenda administrar o IntronA em associação com a ribavirina em doentes com hepatite C crónica.

Um ensaio clínico que avaliou a associação de telbivudina, 600 mg por dia, com interferão alfa-2a peguado numa administração subcutânea semanal de 180 microgramas, revelou que esta combinação está associada a risco aumentado de desenvolvimento de neuropatia periférica. O mecanismo destes acontecimentos é desconhecido (ver secções 4.3, 4.4 e 4.5 do RCM da telbivudina). A segurança e eficácia de telbivudina em associação com interferões para o tratamento de hepatite B crónica não foram demonstradas, pelo que a associação de IntronA com telbivudina é contraindicada (ver secção 4.3).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em risco de engravidar/contraceção masculina e feminina

As mulheres em risco de engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento. Têm sido descritas descidas dos níveis séricos de estradiol e de progesterona em mulheres tratadas com interferão leucocitário humano.

O IntronA tem de ser utilizado com precaução em homens em idade fértil.

Terapêutica combinada com ribavirina

A ribavirina provoca graves defeitos congénitos no caso de ser administrada durante a gravidez. Tem de se ter cuidado extremo para evitar a gravidez em doentes do sexo feminino ou em parceiras sexuais de doentes do sexo masculino que tomem IntronA em associação com a ribavirina. As doentes do sexo feminino em idade fértil têm de utilizar um método contraceptivo eficaz no decurso do tratamento e durante o período de 4 meses após a conclusão do mesmo. Os doentes do sexo masculino ou as suas parceiras sexuais têm de utilizar um método contraceptivo eficaz no decurso do tratamento e durante o período de 7 meses após a conclusão do mesmo (ver o RCM da ribavirina).

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de interferão alfa-2b em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. O IntronA só deverá ser utilizado durante a gravidez se os seus benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais para o feto.

Terapêutica combinada com ribavirina

A terapêutica com ribavirina é contraindicada em mulheres grávidas.

Amamentação

Desconhece-se se os componentes deste medicamento são excretados no leite materno. Devido ao potencial de indução de reações adversas em lactentes, deve interromper-se a amamentação antes do início do tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Deverá advertir-se os doentes de que poderão desenvolver fadiga, sonolência ou confusão durante o tratamento com IntronA, pelo que se recomenda que evitem conduzir veículos ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Ver o RCM da ribavirina no que se refere aos efeitos indesejáveis da ribavirina caso se pretenda administrar o IntronA em associação com a ribavirina em doentes com hepatite C crónica.

Em ensaios clínicos realizados num amplo espectro de indicações e numa ampla gama de doses (de 6 MUI/m²/semana na tricoleucemia a 100 MUI/m²/semana no melanoma), os efeitos indesejáveis relatados com maior frequência foram pirexia, fadiga, cefaleias e mialgia. A pirexia e a fadiga foram geralmente reversíveis no período de 72 horas após a interrupção ou o termo do tratamento.

Adultos

Em ensaios clínicos realizados numa população com hepatite C, os doentes receberam IntronA em monoterapia ou em associação com a ribavirina durante um ano. Todos os doentes incluídos nestes ensaios receberam 3 MUI de IntronA três vezes por semana. Na **Tabela 1** é apresentada a frequência de doentes que relataram efeitos indesejáveis (relacionados com o tratamento) em ensaios clínicos realizados em doentes que não receberam tratamento anterior durante um ano. A gravidade foi geralmente ligeira a moderada. As reações adversas listadas na **Tabela 1** baseiam-se na experiência em ensaios clínicos e pós-comercialização. De acordo com a classificação por sistemas de órgãos, as reações adversas incluem-se em diferentes gamas de frequência usando as seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1 Reações adversas notificadas durante ensaios clínicos ou após comercialização de IntronA isolado ou em combinação com ribavirina.	
Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas
Infeções e infestações Muito frequentes: Frequentes: Pouco frequentes: Raros: Desconhecido:	Faringite*, infeção viral* Bronquite, sinusite, herpes simples (resistente), rinite Infeção bacteriana Pneumonia [§] , sepsis Reativação da hepatite B em doentes coinfectados com VHC/VHB
Doenças do sangue e do sistema linfático Muito frequentes: Frequentes: Muito raros: Desconhecido:	Leucopenia Trombocitopenia, linfadenopatia, linfopenia Anemia aplástica Aplasia eritrocítica pura, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica
Doenças do sistema imunitário[§] Muito raros: Desconhecido:	Sarcoidose, exacerbação de sarcoidose Lúpus eritematoso sistémico, vasculite, artrite reumatoide (início ou agravamento), síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, reações de hipersensibilidade aguda incluindo urticária, angioedema, bronconstrição, anafilaxia [§]
Doenças endócrinas	

Frequentes: Muito raros:	Hipotireoidismo [§] , hipertireoidismo [§] Diabetes, agravamento de diabetes
Doenças do metabolismo e da nutrição Muito frequentes: Frequentes: Muito raros:	Anorexia Hipocalcemia, desidratação, hiperuricemia, sede Hiperglicemia, hipertrigliceridemia [§] , apetite aumentado
Perturbações do foro psiquiátrico[§] Muito frequentes: Frequentes: Raros: Muito raros: Desconhecido:	Depressão, insónia, ansiedade, labilidade emocional*, agitação, nervosismo Confusão, perturbação do sono, libido diminuída Ideação suicida Suicídio, tentativa de suicídio, comportamento agressivo (por vezes dirigido contra outros), psicose incluindo alucinações Ideação homicida, alteração do estado mental [§] , mania, perturbações bipolares
Doenças do sistema nervoso[§] Muito frequentes: Frequentes: Pouco frequentes: Muito raros: Desconhecido:	Tonturas, cefaleias, concentração alterada, boca seca Tremor, parestesia, hipostesia, enxaqueca, afrontamento, sonolência, perversão do paladar Neuropatia periférica Hemorragia cerebrovascular, isquemia cerebrovascular, convulsões, alterações da consciência, encefalopatia Mononeuropatia, coma [§]
Afeções oculares Muito frequentes: Frequentes: Raros: Desconhecido:	Visão turva Conjuntivite, visão anormal, afeção da glândula lacrimal, dor ocular Hemorragias da retina [§] , retinopatias (incluindo edema macular), obstrução das artérias ou veias da retina [§] , neurite óptica, edema papilar, perda de acuidade ou do campo visual, manchas tipo algodão [§] Descolamento seroso da retina
Afeções do ouvido e do labirinto Frequentes: Muito raros:	Vertigem, zumbido Défice auditivo, perturbações da audição
Cardiopatias Frequentes: Pouco frequentes: Raros: Muito raros: Desconhecido:	Palpitações, taquicardia Pericardite Cardiomiopatia Enfarte do miocárdio, isquemia cardíaca Insuficiência cardíaca congestiva, derrame pericárdico, arritmia
Vasculopatias Frequentes: Muito raros:	Hipertensão Isquemia periférica, hipotensão [§]
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino Muito frequentes: Frequentes: Muito raros: Desconhecido:	Dispneia*, tosse* Epistaxe, perturbação respiratória, congestão nasal, rinorreia, tosse não produtiva Infiltrados pulmonares [§] , pneumonite [§] Fibrose pulmonar, hipertensão arterial pulmonar [#]
Doenças gastrointestinais Muito frequentes: Frequentes:	Náuseas/vómitos, dor abdominal, diarreia, estomatite, dispepsia Estomatite ulcerosa, dor no hipocôndrio direito superior,

Muito raros: Desconhecido:	glossite, gengivite, obstipação, fezes soltas Pancreatite, colite isquémica, colite ulcerosa, hemorragia gengival Afeção periodontica NE, afeção dentária NE [§] , pigmentação da língua
Afeções hepatobiliares Frequentes: Muito raros:	Hepatomegalia Hepatotoxicidade (incluindo morte)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Muito frequentes: Frequentes: Muito raros:	Alopecia, prurido*, pele seca*, erupção cutânea*, sudorese excessiva Psoríase (início ou agravamento) [§] , erupção maculopapular, erupção eritematosa, eczema, eritema, afeção cutânea Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos Muito frequentes: Frequentes: Muito raros:	Mialgia, artralgia, dor musculoesquelética Artrite Rabdomiólise, miosite, câibras nas pernas, dorsalgia
Doenças renais e urinárias Frequentes: Muito raros:	Polaquiúria Compromisso renal, insuficiência renal, síndrome nefrótica
Doenças dos órgãos genitais e da mama Frequentes:	Amenorreia, dor mamária, dismenorreia, menorragia, perturbação menstrual, afeção vaginal
Perturbações gerais e alterações no local de administração Muito frequentes: Frequentes: Muito raros:	Inflamação no local de injeção, reação no local da injeção*, fadiga, arrepios, pirexia [§] , sintomas gripais [§] , astenia, irritabilidade, dor torácica, mal-estar Dor no local de injeção Necrose no local de injeção, edema facial
Exames complementares de diagnóstico Muito frequentes:	Diminuição do peso

*Estes acontecimentos foram apenas frequentes com IntronA em monoterapia

[§]Ver secção 4.4

[#]Efeito de classe para medicamentos com interferão, consultar em Hipertensão arterial pulmonar.

Estes efeitos indesejáveis foram também relatados com IntronA em monoterapia.

Os efeitos indesejáveis observados com a hepatite C são representativos dos relatados quando o IntronA é administrado noutras indicações, com alguns aumentos de incidência antecipados relacionados com a dose. Por exemplo, num ensaio de tratamento com IntronA adjuvante de alta dose em doentes com melanoma, as incidências de fadiga, pirexia, mialgia, neutropenia/anemia, anorexia, náuseas e vômitos, diarreia, arrepios, sintomas gripais, depressão, alopecia, paladar alterado e tonturas foram mais elevadas do que nos ensaios da hepatite C. A gravidade também aumentou com a terapêutica de alta dose (níveis 3 e 4 da OMS, em 66% e 14% dos doentes, respetivamente) em comparação com a gravidade ligeira a moderada geralmente associada a doses mais baixas. Os efeitos indesejáveis são geralmente tratados através do ajuste da dose.

Os acontecimentos adversos cardiovasculares (EACV), em particular, arritmias, pareceram estar relacionados, na maioria dos casos, com doença CV pré-existente e com a terapêutica cardiotoxica anterior (ver secção 4.4). Foram referidos casos raros de cardiomiopatia, que pode ser reversível após

suspensão do tratamento com interferão alfa, em doentes sem sinais anteriores de doença cardíaca (ver secção 4.4).

Foram notificados casos de hipertensão arterial pulmonar (HAP) com medicamentos contendo interferão alfa, sobretudo em doentes com fatores de risco para HAP (como hipertensão portal, infecção por VIH e cirrose). Os acontecimentos foram notificados em diferentes pontos temporais, habitualmente vários meses após o início do tratamento com o interferão alfa.

Tem sido notificada uma grande variedade de doenças autoimunes e com mediação imunitária com a utilização de interferões alfa, incluindo alterações da tiroide, lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatoide (início ou agravamento), púrpura trombocitopénica idiopática e trombótica, vasculite, neuropatias incluindo mononeuropatias (ver também secção 4.4).

As alterações laboratoriais clinicamente significativas que ocorrem mais frequentemente com doses superiores a 10 milhões de UI por dia incluem redução da contagem de granulócitos e de leucócitos, descida dos níveis de hemoglobina e do número das plaquetas; aumento dos níveis séricos de fosfatase alcalina, LDH, creatinina e ureia. Tem sido notificada pancitopenia moderada e geralmente reversível. Têm sido observados aumentos, considerados anómalos, dos níveis séricos de ALT/AST (SGPT/SGOT) em alguns indivíduos que não sofrem de hepatite e em alguns doentes com hepatite B crónica coincidente com depuração de ADNp viral.

Crianças e população adolescente

Hepatite C crónica – Terapêutica combinada com ribavirina

Em ensaios clínicos em 118 crianças e adolescentes (entre os 3 e os 16 anos de idade), 6% suspenderam a terapêutica devido a reações adversas. De um modo geral, o perfil de reações adversas na limitada população de crianças e adolescentes estudada foi semelhante ao observado em adultos, embora exista uma preocupação pediátrica específica em relação à inibição do crescimento, uma vez que foram observadas durante o tratamento reduções no percentil de altura (redução média de 9 percentis) e percentil de peso (redução média de 13 percentis). No período de seguimento pós-tratamento de 5 anos, as crianças tinham uma altura média de percentil 44, que estava abaixo da mediana da população normativa e abaixo da sua altura média base (percentil 48). Vinte (21%) crianças em 97 tiveram uma diminuição no percentil de altura >15, das quais 10 em 20 crianças tiveram uma diminuição no percentil de altura >30 desde o início do tratamento até ao final do seguimento a longo prazo (até 5 anos). Para 14 destas crianças foi possível obter dados relativos à altura final em adulto, 12 das quais continuaram a revelar défices de altura > percentil 15, 10 a 12 anos após o término do tratamento. Durante a terapêutica de associação até 48 semanas com IntronA e ribavirina, foi observada inibição do crescimento que resultou, em alguns doentes, na redução da altura final em adulto. A diminuição na média do percentil de altura, desde o início ao final do seguimento a longo prazo, foi particularmente proeminente em crianças na pré-puberdade (ver secção 4.4).

Adicionalmente, foram mais frequentemente notificadas ideação suicida ou tentativas de suicídio em comparação com os doentes adultos (2,4% versus 1%) durante o tratamento e durante os 6 meses de acompanhamento após o tratamento. Tal como os doentes adultos, as crianças e os adolescentes também sentiram outros acontecimentos adversos psiquiátricos (por ex., depressão, labilidade emocional e sonolência) (ver secção 4.4). Adicionalmente, as alterações no local da injeção, a pirexia, a anorexia, os vômitos e a labilidade emocional ocorreram mais frequentemente em crianças e adolescentes em comparação com os doentes adultos. Foram necessárias alterações da dose em 30% dos doentes, maioritariamente, por anemia e neutropenia.

As reações adversas listadas na **Tabela 2** baseiam-se na experiência em dois ensaios clínicos multicêntricos em crianças e adolescentes. De acordo com a classificação por sistema de órgãos, as reações adversas incluem-se em diferentes gamas de frequência usando as seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 2 Reações adversas notificadas muito frequentemente e frequentemente em ensaios clínicos em crianças e adolescentes tratados com IntronA em associação com ribavirina	
Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas
Infeções e infestações Muito frequentes: Frequentes:	Infeção viral, faringite Infeção micótica, infeção bacteriana, infeção pulmonar, otite média, abscesso dentário, infeção herpes simples, infeção do trato urinário, vaginite, gastroenterite
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos) Frequentes:	Neoplasia (não especificada)
Doenças do sangue e do sistema linfático Muito frequentes: Frequentes:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfadenopatia
Doenças endócrinas Muito frequentes: Frequentes:	Hipotiroidismo [§] , Hipertiroidismo [§] , virilismo
Doenças do metabolismo e da nutrição Muito frequentes: Frequentes:	Anorexia Hipertrigliceridemia [§] , hiperuricemia, apetite aumentado
Perturbações do foro psiquiátrico[§] Muito frequentes: Frequentes:	Depressão, labilidade emocional, insónia Ideação suicida, reação agressiva, confusão, perturbação comportamental, agitação, sonambulismo, ansiedade, nervosismo, perturbação do sono, sonhos anormais, apatia
Doenças do sistema nervoso[§] Muito frequentes: Frequentes:	Cefaleias, tonturas Hiperkinesia, tremor, disfonia, parestesia, hipostesia, hiperestesia, concentração alterada, sonolência
Afeções oculares Frequentes:	Conjuntivite, dor ocular, alteração da visão, afeção da glândula lacrimal
Vasculopatias Frequentes:	Afrontamentos, palidez
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino Frequentes:	Dispneia, taquipneia, epistaxe, tosse, congestão nasal, irritação nasal, rinorreia, espirros
Doenças gastrointestinais Muito frequentes: Frequentes:	Diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal Ulceração da boca, estomatite ulcerosa, estomatite, dor no hipocôndrio direito superior, dispepsia, glossite, refluxo gastroesofágico, afeção do recto, afeção gastrointestinal, obstipação, fezes soltas, dor de dentes, afeção dentária
Afeções hepatobiliares Frequentes:	Função hepática anormal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Muito frequentes: Frequentes:	Alopecia, erupção cutânea Reação de fotossensibilidade, erupção maculopapular, eczema, acne, afeção cutânea, anomalia das unhas, descoloração da pele, prurido, pele seca, eritema, contusão, sudorese excessiva
Afeções musculoesqueléticas e dos	

tecidos conjuntivos Muito frequentes:	Artralgia, mialgia, dor musculoesquelética
Doenças renais e urinárias Frequentes:	Enurese, perturbação da micção, incontinência urinária
Doenças dos órgãos genitais e da mama Frequentes:	<u>Sexo feminino</u> : amenorreia, menorragia, perturbação menstrual, afeção vaginal <u>Sexo masculino</u> : dor testicular
Perturbações gerais e alterações no local de administração Muito frequentes: Frequentes	Inflamação no local de injeção, reação no local da injeção, fadiga, arrepios, pirexia [§] , sintomas gripais [§] , mal-estar, irritabilidade Dor torácica, astenia, edema, dor no local de injeção
Exames complementares de diagnóstico Muito frequentes:	Redução da taxa de crescimento (diminuição da altura e/ou do peso para a idade) [§]
Lesões e intoxicações Frequentes:	Laceração cutânea

[§]Ver secção 4.4

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

Não foram comunicados casos de sobredosagem que conduzissem a manifestações clínicas agudas. Todavia, tal como se verifica com qualquer composto farmacologicamente ativo, está indicado o tratamento sintomático com monitorização frequente dos sinais vitais e rigorosa observação do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: interferão alfa-2b, código ATC: L03A B05

O IntronA é uma formulação estéril e estável de interferão alfa-2b altamente purificado, produzida através de técnicas de recombinação do ADN. O interferão alfa-2b recombinante é uma proteína solúvel em água com um peso molecular de aproximadamente 19.300 daltons. É obtido a partir de um clone de *E. coli*, o qual contém um plasmídeo obtido por engenharia genética, hibridizado com um gene de interferão alfa-2b de leucócitos humanos.

A atividade do IntronA é expressa em termos de UI, sendo 1 mg de proteína do interferão alfa-2b recombinante correspondente a $2,6 \times 10^8$ UI. As Unidades Internacionais são determinadas por comparação da atividade do interferão alfa-2b recombinante com a atividade da preparação de referência internacional de interferão de leucócitos humanos estabelecida pela Organização Mundial de Saúde.

Os interferões são uma família de pequenas moléculas proteicas com pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. São produzidos e segregados pelas células em resposta a infeções virais ou a vários indutores sintéticos e biológicos. Foram identificadas três classes fundamentais de interferões: alfa, beta e gama. Estas três classes principais não são, por si só,

homogêneas e podem conter várias espécies moleculares diferentes do interferão. Foram identificados mais de 14 interferões alfa humanos geneticamente distintos. O IntronA foi classificado como interferão alfa-2b recombinante.

Os interferões exercem as suas atividades celulares ligando-se a recetores de membrana específicos existentes na superfície celular. Os recetores do interferão humano, isolados de células humanas linfoblastóides (Daudi), parecem ser proteínas altamente assimétricas. Apresentam seletividade em relação aos interferões humanos mas não em relação aos interferões murinos, sugerindo uma especificidade de espécie. Os estudos realizados com outros interferões demonstraram especificidade de espécie. Contudo, certas espécies de macacos como, por exemplo, os macacos Rhesus, são sensíveis à estimulação farmacodinâmica após exposição ao interferão tipo 1 humano.

Os resultados obtidos em vários estudos sugerem que, após a sua ligação à membrana celular, o interferão inicia uma sequência complexa de acontecimentos intracelulares que incluem a indução de certas enzimas. Pensa-se que este processo é, pelo menos em parte, responsável pelas várias respostas celulares ao interferão, incluindo a inibição da replicação viral em células infetadas por vírus, supressão da proliferação celular e atividades imunomoduladoras, tais como potenciação da atividade fagocítica dos macrófagos e aumento da citotoxicidade específica dos linfócitos para as células alvo. Todas ou algumas dessas atividades podem contribuir para os efeitos terapêuticos do interferão.

O interferão alfa-2b recombinante demonstrou efeitos anti-proliferativos em ensaios pré-clínicos em que foram utilizados tanto sistemas de culturas de células animais e humanas como xeno-enxertos de tumores humanos em animais. Foi documentada a existência de uma atividade imunomodulatória significativa *in vitro*.

O interferão alfa-2b recombinante inibe igualmente a replicação viral *in vivo* e *in vitro*. Embora se desconheça o modo de ação antiviral exato do interferão alfa-2b recombinante, este parece alterar o metabolismo da célula hospedeira. Essa ação inibe a replicação viral ou, no caso de se verificar replicação, impede que os viriões resultantes abandonem a célula.

Hepatite B crónica

A experiência clínica atual obtida em doentes tratados durante 4 a 6 meses com interferão alfa-2b indica que a terapêutica pode induzir a depuração do ADN-VHB sérico. Foi observada melhoria dos achados histológicos hepáticos. Nos doentes adultos em que tenha ocorrido negatificação do AgHBe e ADN-VHB, foi observada uma redução significativa da morbilidade e mortalidade.

O interferão alfa-2b (6 MU/m² 3 vezes por semana durante um período de 6 meses) foi administrado a crianças com hepatite B crónica ativa. Dado ter existido uma imperfeição metodológica, não foi possível demonstrar a eficácia. Além disso, as crianças que receberam tratamento com interferão alfa-2b sofreram uma taxa de crescimento reduzida e foram observados alguns casos de depressão.

Hepatite C crónica em doentes adultos

Em doentes adultos que receberam interferão em associação com a ribavirina, a taxa de resposta mantida atingida é de 47%. Tem sido demonstrada uma eficácia superior com a associação de interferão peguilado com ribavirina (atingida uma taxa de resposta mantida de 61% num estudo efetuado em doentes adultos com uma dose de ribavirina >10,6 mg/kg, p <0,01).

IntronA em monoterapia e em associação com a ribavirina foi estudado em 4 ensaios clínicos de Fase III com distribuição aleatória, realizados em 2.552 doentes com hepatite C crónica sem tratamento anterior com interferão. Nos ensaios, procedeu-se à comparação da eficácia do IntronA utilizado em monoterapia ou em associação com a ribavirina. A eficácia foi definida como uma resposta virológica mantida 6 meses após o final do tratamento. Os doentes elegíveis para estes ensaios sofriam de hepatite C crónica confirmada através de um ensaio por reação de polimerase em cadeia positivo para ARN-VHC (>100 cópias/ml), uma biopsia hepática compatível com um diagnóstico histológico de hepatite crónica sem qualquer outra causa para a hepatite crónica e níveis séricos anómalos de ALT.

IntronA foi administrado na dose de 3 MUI 3 vezes por semana em monoterapia ou em associação com ribavirina. Nestes ensaios clínicos, a maioria dos doentes recebeu tratamento durante um ano. Todos os doentes foram seguidos por um período adicional de 6 meses após o termo do tratamento para determinar a resposta virológica mantida. As taxas de resposta virológica mantida dos grupos que receberam tratamento durante um ano com IntronA em monoterapia ou em associação com a ribavirina (dados de dois estudos) são apresentados na **Tabela 3**.

A coadministração de IntronA com ribavirina aumentou em pelo menos duas vezes a eficácia do IntronA no tratamento da hepatite C crônica em doentes sem tratamento anterior. O genótipo VHC e a carga viral de base são fatores de prognóstico que reconhecidamente afetam as taxas de resposta. O aumento da taxa de resposta da associação de IntronA + ribavirina, comparativamente com IntronA em monoterapia, é mantido em todos os subgrupos. O benefício relativo da terapêutica combinada de IntronA + ribavirina é particularmente significativo no subgrupo de doentes mais difícil de tratar (genótipo 1 e carga viral elevada) (**Tabela 3**).

Nestes ensaios, as taxas de resposta aumentaram com a adesão ao tratamento. Independentemente do genótipo, os doentes tratados com IntronA em associação com a ribavirina que receberam $\geq 80\%$ da terapêutica tiveram uma resposta mantida mais elevada 6 meses após 1 ano de tratamento comparativamente com os que receberam $<80\%$ da terapêutica (56% vs. 32% no ensaio C/I98-580).

Tabela 3 Taxas de resposta virológica mantida com IntronA + ribavirina (um ano de tratamento) por genótipo e carga viral			
Genótipo VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Todos os genótipos	16%	41%	47%
Genótipo 1	9%	29%	33%
Genótipo 1 ≤ 2 milhão de cópias/ml	25%	33%	45%
Genótipo 1 >2 milhões de cópias/ml	3%	27%	29%
Genótipo 2/3	31%	65%	79%

I IntronA (3 MUI 3 vezes por semana)

I/R IntronA (3 MUI 3 vezes por semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/dia)

Doentes coinfectados com VHC/VIH

Foram realizados dois ensaios em doentes coinfectados com VIH e VHC. No geral, em ambos os estudos, os doentes que receberam IntronA mais ribavirina foram menos passíveis de responder do que os doentes que receberam interferão alfa-2b peguilado com ribavirina. A resposta ao tratamento em ambos os ensaios é apresentada na **Tabela 4**. O Estudo 1 (RIBAVIC; P01017), um estudo multicêntrico aleatorizado, envolveu 412 doentes adultos com hepatite C crônica não submetidos a terapêutica prévia e que estavam coinfectados com VIH. Os doentes foram aleatorizados para receberem ou interferão alfa-2b peguilado (1,5 μ g/kg/semana) mais ribavirina (800 mg/dia) ou IntronA (3 MUI três vezes por semana) mais ribavirina (800 mg/dia) durante 48 semanas com um período de monitorização de 6 meses. O Estudo 2 (P02080), um estudo num único centro aleatorizado, envolveu 95 doentes adultos com hepatite C crônica não submetidos a terapêutica prévia e que estavam coinfectados com VIH. Os doentes foram aleatorizados para receberem ou interferão alfa-2b peguilado (100 ou 150 μ g/semana com base no peso) mais ribavirina (800-1.200 mg/dia com base no peso) ou

IntronA (3 MUI três vezes por semana) mais ribavirina (800-1.200 mg/dia com base no peso). A duração da terapêutica foi de 48 semanas com um período de monitorização de 6 meses, exceto para os doentes infetados com os genótipos 2 ou 3 e carga viral <800.000 UI/ml (Amplicor) que foram tratados durante 24 semanas com um período de monitorização de 6 meses.

Tabela 4 Resposta virológica mantida com base no genótipo após IntronA em combinação com ribavirina <i>versus</i> interferão alfa-2b peguilado em combinação com ribavirina em doentes coinfectados com VHC/VIH						
	Estudo 1¹			Estudo 2²		
	interferão alfa-2b peguilado (1,5 µg/kg/semana) + ribavirina (800 mg)	IntronA (3 MUI três vezes por semana) + ribavirina (800 mg)	Valor p ^a	interferão alfa-2b peguilado (100 ou 150 ^c µg/semana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	IntronA (3 MUI três vezes por semana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	Valor p ^b
Todos	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genótipo 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genótipo 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

MUI = milhões de unidades internacionais.

a: valor p com base no teste do Qui-quadrado de Cochran-Mantel Haenszel.

b: valor p com base no teste do qui-quadrado.

c: indivíduos com <75 kg receberam 100 µg/semana de interferão alfa-2b peguilado e indivíduos com ≥75 receberam 150 µg/semana de interferão alfa-2b peguilado.

d: a dose de ribavirina foi de 800 mg para doentes <60 kg, 1.000 mg para doentes de 60-75 kg e 1.200 mg para doentes >75 kg.

¹Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

²Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Doentes com recidiva

Um total de 345 doentes com recidiva após o tratamento com interferão alfa recebeu, no âmbito de dois ensaios clínicos, IntronA em monoterapia ou em associação com a ribavirina. Nestes doentes, a adição de ribavirina ao IntronA aumentou até 10 vezes a eficácia do IntronA utilizado em monoterapia no tratamento da hepatite C crónica (48,6% vs. 4,7%). Este aumento da eficácia incluiu negatização do VHC sérico (<100 cópias/ml por PCR), melhoria da inflamação hepática e normalização dos níveis de ALT, e manteve-se na avaliação efetuada 6 meses após o final do tratamento.

Dados de eficácia a longo prazo

Foram incluídos 1.071 doentes num grande estudo, após tratamento num estudo anterior com interferão alfa-2b não peguilado ou interferão alfa 2-b não peguilado/ribavirina, para avaliar a durabilidade da resposta virológica mantida e o impacto da negatização viral prolongada nos resultados clínicos. 462 doentes completaram pelo menos 5 anos de acompanhamento a longo prazo e apenas 12 de 492 doentes com resposta mantida recidivaram durante este estudo.

A estimativa de Kaplan-Meier para a resposta mantida prolongada durante 5 anos para todos os doentes é de 97% com um Intervalo de Confiança a 95% de [95%, 99%].

A RVM após o tratamento do VHC crónico com interferão alfa-2b não peguilado (com ou sem ribavirina) resulta numa depuração do vírus a longo prazo, proporcionando a resolução da infeção hepática e a “cura” clínica do VHC crónico. No entanto, isto não previne a ocorrência de acontecimentos hepáticos em doentes com cirrose (incluindo hepatocarcinoma).

Hepatite C crónica em crianças e população adolescente

Foram realizados três ensaios clínicos em crianças e adolescentes: dois com interferão convencional e ribavirina e um com interferão peguilado e ribavirina. Os doentes que receberam IntronA em associação com ribavirina tinham menor probabilidade de responder do que os doentes que receberam interferão peguilado alfa-2b em associação com ribavirina.

Crianças e adolescentes com idades entre os 3 e os 16 anos com hepatite C crónica compensada e ARN-VHC detetável (avaliado por um laboratório central utilizando um método de RT-PCR investigacional) foram incluídos em dois ensaios multicêntricos e receberam 3 MUI/m² 3 vezes por semana de IntronA mais 15 mg/kg por dia de ribavirina durante 1 ano, seguido de um período de acompanhamento de 6 meses após o tratamento. Foi incluído um total de 118 doentes: 57% do sexo masculino, 80% caucasianos e 78% do genótipo 1, 64% com idade ≤12 anos. A população incluída consistia maioritariamente em crianças com hepatite C ligeira a moderada. Nos dois ensaios clínicos multicêntricos, as taxas de resposta virológica mantida em crianças e adolescentes foram semelhantes às dos adultos. Devido à ausência de dados destes dois ensaios multicêntricos em crianças com progressão grave da doença e ao potencial para efeitos indesejáveis, a relação benefício/risco da associação de ribavirina e interferão alfa-2b necessita de ser cuidadosamente avaliada nesta população (ver secções 4.1, 4.4 e 4.8).

Os resultados dos estudos estão resumidos na **Tabela 5**.

Tabela 5	Resposta virológica mantida em crianças e adolescentes não submetidos a terapêutica prévia
	IntronA 3 MUI/m² 3 vezes por semana + ribavirina 15 mg/kg/dia
Resposta global ^a (n=118)	54 (46%)*
Genótipo 1 (n=92)	33 (36%)*
Genótipos 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

*Número (%) de doentes

a- Definida como ARN-VHC abaixo do limite de deteção utilizando um ensaio de RT-PCR investigacional no final do tratamento e durante o período de acompanhamento

Dados de eficácia a longo prazo

Um estudo observacional de seguimento a longo prazo de 5 anos envolveu 97 doentes pediátricos com hepatite C crónica após tratamento em ensaios multicêntricos com interferão convencional. Setenta por cento (68/97) de todos os doentes envolvidos terminaram este estudo, dos quais 75% (42/56) responderam ao tratamento de forma sustentada. O objetivo do estudo foi o de avaliar anualmente a durabilidade da resposta virológica mantida (RVM) e avaliar o impacto da negatividade viral sobre os resultados clínicos em doentes que obtiveram uma resposta mantida durante 24 semanas após 48 semanas de terapêutica com interferão alfa-2b e ribavirina. Todos os doentes pediátricos, com exceção de um, permaneceram com resposta virológica mantida durante o período de seguimento a longo prazo após completarem o tratamento com interferão alfa-2b e ribavirina. A estimativa de Kaplan-Meier para uma resposta mantida ao longo de 5 anos é de 98% [IC 95%: 95%, 100%] para doentes pediátricos tratados com interferão alfa-2b e ribavirina. Adicionalmente, 98% (51/52) doentes com níveis normais de ALT na semana 24 de seguimento mantiveram níveis normais de ALT na sua última visita. A RVM após o tratamento da infeção crónica pelo VHC com interferão alfa-2b não peguilado com ribavirina resulta numa depuração do vírus a longo prazo, proporcionando a resolução da infeção hepática e a “cura” clínica do VHC crónico. No entanto, isto não previne a ocorrência de acontecimentos hepáticos em doentes com cirrose (incluindo hepatocarcinoma).

Resultados do ensaio clínico realizado com interferão alfa-2b peguilado em associação com ribavirina

Num ensaio clínico multicêntrico, crianças e adolescentes com idades entre os 3 e os 17 anos com hepatite C crônica compensada e ARN-VHC detetável foram tratados com 60 µg/m² de peginterferão alfa-2b em associação com 15 mg/kg de ribavirina, por dia, uma vez por semana durante 24 ou 48 semanas com base no genótipo do VHC e na carga viral basal. Todos os doentes foram seguidos durante 24 semanas pós-tratamento. Um total de 107 doentes recebeu tratamento, dos quais 52% eram do sexo feminino, 89% eram caucasianos, 67% tinham Genótipo 1 do VHC e 63% tinham <12 anos de idade. A população envolvida era constituída, essencialmente, por crianças com hepatite C ligeira a moderada. Devido à falta de dados em crianças com progressão grave da doença e ao potencial para efeitos indesejáveis, a relação benefício/risco da associação peginterferão alfa-2b/ribavirina necessita de ser cuidadosamente avaliada nesta população (ver secção 4.4 do RCM do peginterferão alfa-2b e do RCM da ribavirina). Os resultados do estudo estão resumidos na **Tabela 6**.

Tabela 6 Taxas da resposta virológica mantida (n ^{a,b} (%)) em crianças e adolescentes não tratados previamente por genótipo e duração de tratamento – Todos os indivíduos n = 107		
	24 semanas	48 semanas
Todos os genótipos	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genótipo 1	-	38/72 (53%)
Genótipo 2	14/15 (93%)	-
Genótipo 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genótipo 4	-	4/5 (80%)

a: A resposta ao tratamento foi definida como ARN-VHC indetetável às 24 semanas após tratamento, limite inferior de deteção = 125 UI/ml.

b: n = número de respondedores/número de indivíduos com um dado genótipo e duração de tratamento designada.

c: Doentes com genótipo 3 e carga viral baixa (<600.000 UI/ml) deviam receber 24 semanas de tratamento, enquanto aqueles com genótipo 3 e carga viral elevada (≥600.000 UI/ml) deviam receber 48 semanas de tratamento.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do IntronA foi estudada em voluntários saudáveis após a administração subcutânea de doses únicas de 5 milhões de UI/m² e de 10 milhões de UI, de 5 milhões de UI/m² pela via intramuscular e em perfusão intravenosa administrada durante 30 minutos. Foram demonstradas concentrações séricas médias comparáveis do interferão após injeções subcutâneas e intramusculares. A C_{max} foi atingida entre três e 12 horas após a injeção com a dose mais baixa e entre seis a oito horas com a dose mais elevada. As semividas de eliminação do interferão, após a administração de injeções subcutâneas e intramusculares, foram de aproximadamente duas a três horas e de seis a sete horas, respetivamente. Os níveis séricos registados 16 e 24 horas após a injeção, respetivamente, eram inferiores ao limite de deteção. As duas vias de administração, subcutânea e intramuscular, proporcionaram uma biodisponibilidade superior a 100%.

Na sequência da administração intravenosa, os picos dos níveis séricos do interferão (135 a 273 UI/ml) são atingidos no final da perfusão, descendo seguidamente a uma taxa ligeiramente mais rápida do que após a administração do fármaco por via subcutânea ou intramuscular, não sendo detetáveis quatro horas após a perfusão. A semivida de eliminação foi de aproximadamente duas horas.

Os níveis urinários de interferão situavam-se abaixo do limite de deteção com qualquer das três vias de administração.

Foram efetuados doseamentos dos fatores neutralizantes do interferão em amostras de soro de doentes tratados com IntronA em ensaios clínicos controlados pela Schering-Plough. Os fatores neutralizantes

do interferão são anticorpos que neutralizam a atividade antiviral do interferão. A incidência clínica do desenvolvimento de fatores neutralizantes em doentes oncológicos, tratados por via sistêmica, é de 2,9%, enquanto em doentes com hepatite crônica é de 6,2%. As titulações detetáveis são baixas em quase todos os casos e não têm sido geralmente associadas a uma redução da resposta ou a qualquer outro fenómeno autoimune. Não foi comprovada diminuição da resposta em doentes com hepatite, aparentemente, devido às baixas titulações observadas.

Crianças e população adolescente

As propriedades farmacocinéticas após dose múltipla de IntronA injetável e cápsulas de ribavirina em crianças e adolescentes com hepatite C crônica entre os 5 e 16 anos de idade estão resumidas na **Tabela 7**. As propriedades farmacocinéticas de IntronA e ribavirina (normalizadas pela dose) são semelhantes em adultos e crianças ou adolescentes.

Tabela 7 Parâmetros farmacocinéticos médios (CV em %) após dose múltipla para o IntronA e as cápsulas de ribavirina quando administrados a crianças e adolescentes com hepatite C crônica		
Parâmetro	Ribavirina 15 mg/kg/dia em 2 doses repartidas (n = 17)	IntronA 3 MUI/m ² 3 vezes por semana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Depuração aparente l/h/kg	0,27 (27)	Não determinada

*AUC₁₂ (ng.h/ml) para a ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.h/ml) para IntronA

Transferência para o líquido seminal

Foi estudada a transferência de ribavirina para o líquido seminal. A concentração de ribavirina no fluido seminal é aproximadamente duas vezes maior quando comparada com o soro. No entanto, a exposição sistêmica de uma parceira do sexo feminino após uma relação sexual com um doente em tratamento foi estimada, permanecendo extremamente limitada em comparação com a concentração plasmática terapêutica de ribavirina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Embora se considere, geralmente, que o interferão é específico em relação à espécie, foram realizados estudos toxicológicos em animais. A administração de injeções de interferão alfa-2b recombinante humano durante um máximo de três meses a ratinhos, ratos e coelhos não revelou a existência de toxicidade. A administração diária de 20×10^6 UI/kg/dia durante 3 meses ao macaco cynomolgus não causou toxicidade digna de nota. Foi demonstrada toxicidade em macacos que receberam 100×10^6 UI/kg/dia durante 3 meses.

Os estudos realizados com o interferão em primatas não humanos revelaram alterações do ciclo menstrual (ver secção 4.4).

Os resultados obtidos nos estudos de reprodução animal indicam que o interferão alfa-2b recombinante não foi teratogénico no rato e no coelho nem afetou negativamente a gravidez, o desenvolvimento fetal ou a capacidade de reprodução em crias do rato submetidas a tratamento. O interferão alfa-2b demonstrou exercer efeitos abortivos na *Macaca mulatta* (macaco Rhesus) em doses 90 e 180 vezes superiores à dose intramuscular ou subcutânea recomendada de 2 milhões de UI/m². Foram observados casos de aborto em todos os grupos posológicos (7,5 milhões, 15 milhões e 30 milhões de UI/kg), sendo a sua incidência estatisticamente significativa *versus* os grupos de controlo tratados com as doses intermédias e elevadas (correspondendo a 90 e 180 vezes a dose intramuscular ou subcutânea recomendada de 2 milhões de UI/m²). Sabe-se que a administração de doses elevadas de outras formas de interferões alfa e beta pode produzir efeitos anovulatórios e abortivos relacionados com a dose no macaco Rhesus.

Os estudos de mutagenicidade realizados com interferão alfa-2b não revelaram quaisquer acontecimentos adversos.

IntronA com ribavirina

Não foram conduzidos estudos em animais jovens para examinar os efeitos do tratamento com interferão alfa-2b sobre o crescimento, o desenvolvimento, a maturação sexual e o comportamento. Resultados de toxicidade juvenil pré-clínica demonstraram uma pequena diminuição relacionada com a dose no crescimento em ratos recém-nascidos que receberam ribavirina (ver secção 5.3 do RCM do Rebetol se o IntronA se destinar a ser administrado em associação com a ribavirina).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Fosfato dissódico anidro
Fosfato monossódico di-hidratado
Edetato dissódico
Cloreto de sódio
M-cresol
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

18 meses.

Dentro do prazo de validade, para efeitos de transporte, a solução deve ser mantida a temperaturas iguais ou inferiores a 25°C durante um período de até sete dias antes da sua utilização. Durante esse período, o IntronA pode ser recolocado em qualquer momento no frigorífico. Se o produto não for utilizado durante o período de sete dias, não poderá ser recolocado no frigorífico e tem de ser eliminado.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).
Não congelar.
Condições de conservação do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,5 ml de solução (correspondente a 5 MUI) estão contidos num frasco de dose unitária para injetáveis (vidro tipo I) com rolha (borracha de halobutilo) num vedante “flip-off” (alumínio) com tampa (polipropileno).

IntronA está disponível como:

- Embalagem de 1 frasco para injetáveis
- Embalagem de 1 frasco para injetáveis, 1 seringa para injetáveis de 1 ml, 1 agulha para injeção e 1 toalhete de limpeza
- Embalagem de 6 frascos para injetáveis, 6 seringas para injetáveis de 1 ml, 6 agulhas para injeção e 6 toalhetes de limpeza
- Embalagem de 12 frascos para injetáveis, 12 seringas para injetáveis de 1 ml, 12 agulhas para injeção e 12 toalhetes de limpeza

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Nem todas as apresentações e dosagens são apropriadas para algumas indicações. Assegure-se de que seleciona uma apresentação e dosagem apropriadas.

IntronA solução injetável ou para perfusão pode ser injetado diretamente após se extraírem do frasco as doses apropriadas, utilizando uma seringa para injetáveis estéril.

São fornecidas com o folheto informativo instruções detalhadas para a utilização do produto por via subcutânea (ver “Como auto-injetar IntronA”).

Preparação de IntronA para perfusão intravenosa: a perfusão deve ser preparada imediatamente antes da utilização. Embora seja possível utilizar um frasco para injetáveis de qualquer volume para medir a dose requerida, a concentração final de interferão na solução de cloreto de sódio não deve ser inferior a 0,3 milhões de UI/ml. A dose apropriada de IntronA é retirada do(s) frasco(s), adicionada a 50 ml de uma solução injetável de 9 mg/ml de cloreto de sódio (0,9%) contida num saco de PVC ou frasco para injetáveis de vidro para administração por via intravenosa e administrada durante 20 minutos.

Nenhum outro medicamento poderá ser perfundido concomitantemente com IntronA.

À semelhança do que se verifica com todos os medicamentos para uso parentérico, IntronA solução injetável ou para perfusão deve ser submetido a uma observação visual antes da administração para deteção de partículas estranhas e descoloração. A solução deve apresentar-se transparente e incolor.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/127/015
EU/1/99/127/016
EU/1/99/127/017
EU/1/99/127/018

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 9 de março de 2000
Data da última renovação: 9 de março de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

IntronA 10 milhões de UI/ml solução injetável ou para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco de solução injetável ou para perfusão contém 10 milhões de UI de interferão alfa-2b recombinante produzido em *E. coli* por tecnologia de ADN recombinante em 1 ml de solução.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável ou para perfusão.
Solução transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hepatite B crónica

Tratamento de doentes adultos com hepatite B crónica associada a sinais de replicação do vírus de hepatite B (presença de ADN do vírus da hepatite B (ADN-VHB) e antígeno da hepatite B (AgHbe), níveis elevados de alaninaminotransferase (ALT) e inflamação hepática ativa e/ou fibrose comprovadas histologicamente.

Hepatite C crónica

Antes de iniciar o tratamento com IntronA, deve ter-se em consideração os resultados dos ensaios clínicos que compararam IntronA com interferão peguilado (ver secção 5.1).

Doentes adultos

IntronA é indicado para o tratamento de doentes adultos com hepatite C crónica que apresentam níveis elevados de transaminases sem descompensação hepática e que são positivos para o ARN do vírus da hepatite C (ARN-VHC) (ver secção 4.4).

O melhor método para utilizar IntronA nesta indicação é em associação com a ribavirina.

Crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes

IntronA é indicado, num regime de associação com a ribavirina, para o tratamento de crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes com hepatite C crónica não submetidos a uma terapêutica prévia, sem descompensação hepática e que são positivos para ARN-VHC.

Quando se toma a decisão de não adiar o tratamento até à idade adulta, é importante considerar que a terapêutica de associação induziu uma inibição do crescimento que resultou, em alguns doentes, numa redução da altura final em adulto..

A decisão de tratar deve ser ponderada caso a caso (ver secção 4.4.).

Tricoleucemia

Tratamento de doentes com tricoleucemia.

Leucemia mielogénica crónica

Monoterapia

Tratamento de doentes adultos com cromossoma Filadélfia ou com leucemia mielogénica crónica com translocação bcr/abl.

A experiência clínica indica que é possível obter uma resposta hematológica e citogenética major/minor na maioria dos doentes tratados. Uma resposta citogenética major é definida por <34% de células leucémicas Ph⁺ na medula óssea, enquanto uma resposta minor corresponde a ≥34%, mas <90% de células Ph⁺ na medula.

Terapêutica combinada

A terapêutica combinada de interferão alfa-2b com citarabina (Ara-C), administrada durante os primeiros 12 meses de tratamento, tem demonstrado melhorar significativamente a taxa de resposta citogenética major e prolongar significativamente a sobrevida global aos três anos em comparação com interferão alfa-2b em monoterapia.

Mieloma múltiplo

Como terapêutica de manutenção em doentes que atingiram remissão objetiva (redução superior a 50% da proteína do mieloma) na sequência de uma quimioterapia de indução inicial.

A experiência clínica atual indica que a terapêutica de manutenção com interferão alfa-2b prolonga a fase de estabilização (plateau); não foram, no entanto, demonstrados de forma conclusiva efeitos na sobrevida global.

Linfoma folicular

Tratamento do linfoma folicular com grande massa tumoral como adjuvante numa quimioterapia de indução combinada adequada, nomeadamente, um protocolo tipo CHOP. Considera-se que existe uma grande massa tumoral na presença de, pelo menos, uma das seguintes situações: massa tumoral volumosa (>7 cm), envolvimento de três ou mais cadeias ganglionares (cada >3 cm), sintomatologia sistémica (perda de peso corporal >10%, pirexia >38°C durante mais de 8 dias ou sudorese noturna), esplenomegalia para além da área umbilical, síndrome de obstrução ou compressão de um órgão principal, envolvimento orbital ou epidural, efusão serosa ou leucemia.

Tumor carcinóide

Tratamento de tumores carcinóides com metástases ganglionares ou hepáticas e com "síndrome carcinóide".

Melanoma maligno

Como terapêutica adjuvante em doentes que se encontram em remissão após cirurgia mas que estejam em risco de recorrência sistémica, por ex., em doentes com envolvimento dos gânglios linfáticos primário ou recorrente (clínica ou histologicamente).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deverá ser iniciado por um médico com experiência no tratamento da doença.

Nem todas as apresentações e dosagens são apropriadas para algumas indicações. Têm de ser selecionadas a apresentação e dosagem apropriadas.

Na eventualidade de se desenvolverem acontecimentos adversos no decurso do tratamento com IntronA para qualquer indicação, deve alterar-se a posologia ou suspender-se temporariamente a terapêutica até ao desaparecimento dos acontecimentos adversos. O tratamento com IntronA deve ser interrompido caso se verifique desenvolvimento de intolerância persistente ou recorrente após um ajuste posológico adequado ou em caso de progressão da doença. Compete ao médico decidir se o doente pode autoadministrar a dose em regimes posológicos de manutenção administrados por via subcutânea.

Hepatite B crónica

A posologia recomendada varia entre 5 e 10 milhões de UI administradas por via subcutânea três vezes por semana (em dias alternados) durante um período de 4 a 6 meses.

A dose administrada deve ser reduzida em 50% em caso de ocorrência de afeções hematológicas (leucócitos $<1.500/\text{mm}^3$, granulócitos $<1.000/\text{mm}^3$, plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$). O tratamento deve ser interrompido em caso de leucopenia grave ($<1.200/\text{mm}^3$), neutropenia grave ($<750/\text{mm}^3$) ou trombocitopenia grave ($<70.000/\text{mm}^3$).

Relativamente a todos os doentes: a terapêutica com IntronA deve ser interrompida se não for observada melhoria do ADN-VHB sérico após 3 a 4 meses de tratamento (na dose máxima tolerada).

Hepatite C crónica

Adultos

O IntronA é administrado a doentes adultos por via subcutânea numa dose de 3 milhões de UI três vezes por semana (em dias alternados), quer seja utilizado em monoterapia, quer em associação com a ribavirina.

Crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes

O IntronA 3 MUI/m² é administrado por via subcutânea 3 vezes por semana (em dias alternados) em associação com as cápsulas ou com a solução oral de ribavirina administrada por via oral em duas doses diárias repartidas tomadas com alimentos (de manhã e à noite).

(Ver o RCM de ribavirina cápsulas no que se refere à dose das cápsulas de ribavirina e às diretivas sobre alterações posológicas da terapêutica combinada. Para doentes pediátricos com um peso <47 kg ou que não consigam engolir cápsulas, ver o RCM de ribavirina solução oral.)

Doentes com recidiva (adultos)

O IntronA é administrado em associação com a ribavirina. Com base nos resultados obtidos em ensaios clínicos em que se dispõe de dados relativos a 6 meses de tratamento, recomenda-se que os doentes sejam tratados com IntronA em associação com a ribavirina durante um período de 6 meses.

Doentes não submetidos previamente a tratamento (adultos)

A eficácia de IntronA é potenciada quando o fármaco é administrado em associação com a ribavirina. O IntronA deve ser administrado isoladamente, sobretudo, em caso de intolerância ou contraindicação à ribavirina.

- IntronA em associação com a ribavirina

Com base nos resultados obtidos em ensaios clínicos, em que se dispõe de dados relativos a 12 meses de tratamento, recomenda-se que os doentes sejam tratados com IntronA em associação com a ribavirina durante um período mínimo de 6 meses.

O tratamento deve ser continuado durante um período adicional de 6 meses (i.e., um total de 12 meses) nos doentes em que tenha ocorrido negatificação do ARN-VHC no mês 6 e com genótipo 1 do vírus (determinado numa amostra colhida pré-tratamento) e uma elevada carga viral pré-tratamento.

Existem outros fatores de prognóstico negativos (idade >40 anos, sexo masculino, fibrose em ponte) que devem ser tomados em consideração ao prolongar a terapêutica até aos 12 meses.

No decurso dos ensaios clínicos, os doentes em que não se obteve uma resposta virológica após 6 meses de tratamento (ARN-VHC abaixo do limite de deteção inferior) não evidenciaram uma resposta viral mantida (ARN-VHC abaixo do limite de deteção inferior seis meses após a suspensão do tratamento).

- IntronA em monoterapia

Embora a duração ótima da terapêutica com IntronA em monoterapia não se encontre ainda definitivamente estabelecida, recomenda-se administrar a terapêutica durante um período de 12 a 18 meses.

Recomenda-se que os doentes sejam tratados com IntronA em monoterapia durante um período mínimo de 3 a 4 meses, após o que deverá proceder-se à determinação do estado de ARN-VHC. O tratamento deve ser mantido em doentes negativos para ARN-VHC.

Doentes não submetidos previamente a tratamento (crianças e adolescentes)

Foram estudadas a segurança e a eficácia de IntronA em associação com ribavirina em crianças e adolescentes que não tinham sido submetidos a uma terapêutica prévia para a hepatite C crónica.

Duração do tratamento para crianças e adolescentes

- Genótipo 1: a duração de tratamento recomendada é de um ano. É altamente improvável que os doentes que não atinjam a resposta virológica às 12 semanas venham a apresentar resposta virológica mantida (valor preditivo negativo de 96%). Assim, recomenda-se que a terapêutica de associação de IntronA/ribavirina seja suspensa em crianças e doentes adolescentes se, na semana 12, os seus níveis de ARN-VHC tiverem baixado $<2 \log_{10}$ em comparação com o pré-tratamento ou se tiverem ARN-VHC detetável na semana 24 de tratamento.
- Genótipos 2/3: a duração de tratamento recomendada é de 24 semanas.

Tricoleucemia

A posologia recomendada é de 2 milhões de UI/m² administradas por via subcutânea três vezes por semana (em dias alternados) tanto em doentes esplenectomizados como em doentes não esplenectomizados. Na maioria dos doentes com tricoleucemia, verifica-se normalização de uma ou mais variáveis hematológicas no período de um a dois meses de tratamento com IntronA. Para se obter melhoria das três variáveis hematológicas (contagem de granulócitos e de plaquetas e valor da hemoglobina), poderá ser necessário um tratamento de seis ou mais meses. Este regime deve ser mantido, exceto se se verificar rápida progressão da doença ou manifestação de intolerância grave.

Leucemia mielogénica crónica

A posologia de IntronA recomendada é de 4 a 5 milhões de UI/m² administrada diariamente por via subcutânea. Alguns doentes têm demonstrado obter benefícios com uma dose de 5 milhões de UI/m² de IntronA administrada diariamente por via subcutânea em associação com 20 mg/m² de citarabina (Ara-C) administrada diariamente por via subcutânea durante 10 dias por mês (até uma dose diária máxima de 40 mg). Quando a contagem de leucócitos se encontra estável, deve administrar-se a dose máxima tolerada de IntronA (4 a 5 milhões de UI/m² por dia) para manter a remissão hematológica.

A terapêutica com IntronA deve ser suspensa após 8 a 12 semanas de tratamento se não tiver sido atingida, pelo menos, uma remissão hematológica parcial ou uma cito-redução clinicamente significativa.

Mieloma múltiplo

Terapêutica de manutenção

Em doentes que se encontrem numa fase de estabilização (redução superior a 50% da proteína do mieloma) na sequência de uma quimioterapia de indução inicial, o interferão alfa-2b pode ser administrado em monoterapia por via subcutânea numa dose de 3 milhões de UI/m² três vezes por semana (em dias alternados).

Linfoma folicular

Conjuntamente com quimioterapia, o interferão alfa-2b pode ser administrado por via subcutânea numa dose de 5 milhões de UI três vezes por semana (em dias alternados) durante um período de 18 meses. Embora se recomende a utilização de protocolos tipo CHOP, dispõe-se apenas de experiência clínica com CHVP (combinação de ciclofosfamida, doxorrubicina, teniposido e prednisolona).

Tumor carcinóide

A dose habitual é de 5 milhões de UI (3 a 9 milhões de UI) administrada por via subcutânea três vezes por semana (em dias alternados). Os doentes com doença avançada poderão requerer uma dose diária

de 5 milhões de UI. O tratamento deve ser temporariamente suspenso durante e após a cirurgia. A terapêutica deverá prosseguir enquanto o doente responder ao tratamento com interferão alfa-2b.

Melanoma maligno

Como terapêutica de indução, o interferão alfa-2b é administrado por via intravenosa numa dose de 20 milhões de UI/m² diariamente, cinco dias por semana, durante um período de quatro semanas; a dose calculada de interferão alfa-2b é adicionada a uma solução injetável de 9 mg/ml (0,9%) de cloreto de sódio e administrada em perfusão durante 20 minutos (ver secção 6.6). Como terapêutica de manutenção, a dose recomendada é de 10 milhões de UI/m² administrada por via subcutânea três dias por semana (em dias alternados) durante 48 semanas.

Na eventualidade de ocorrerem acontecimentos adversos graves durante o tratamento com interferão alfa-2b, em particular, se a contagem de granulócitos descer para valores <500/mm³ ou se os níveis de alaninaminotransferase/aspartataminotransferase (ALT/AST) atingirem valores >5 vezes o limite superior do normal, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até ao desaparecimento dos acontecimentos adversos. O tratamento com interferão alfa-2b deve ser reiniciado com 50% da dose anterior. Deve suspender-se a terapêutica com interferão alfa-2b em caso de persistência de intolerância após ajuste da posologia, de a contagem de granulócitos descer para <250/mm³ ou de os níveis de ALT/AST atingirem valores >10 vezes o limite superior do normal.

Embora se desconheça qual é a dose ideal (mínima) que permite obter um benefício clínico completo, os doentes devem ser tratados com a dose recomendada, reduzindo-se a dose em função da toxicidade, conforme atrás descrito.

O IntronA pode ser administrado utilizando seringas para injetáveis descartáveis de vidro ou de plástico.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Antecedentes de doença cardíaca grave pré-existente, por ex., insuficiência cardíaca congestiva não controlada, enfarte do miocárdio recente, perturbações graves do ritmo cardíaco.
- Disfunção renal ou hepática grave, incluindo a causada por metástases.
- Epilepsia e/ou alteração da função do sistema nervoso central (SNC) (ver secção 4.4).
- Hepatite crónica com cirrose hepática descompensada.
- Hepatite crónica em doentes submetidos a um tratamento atual ou recente com fármacos imunossupressores, excluindo desmame recente de corticosteroides.
- Hepatite autoimune ou antecedentes de doença autoimune; recetores de transplantes imunodeprimidos.
- Doença da tireoide pré-existente, salvo se for controlável com um tratamento convencional.
- Terapêutica combinada de IntronA com telbivudina.

Crianças e adolescentes

- Existência ou antecedentes de perturbação grave do foro psiquiátrico, particularmente, depressão grave, ideação suicida ou tentativa de suicídio.

Terapêutica combinada com ribavirina

Ver também o RCM da ribavirina caso se pretenda administrar IntronA em associação com a ribavirina em doentes com hepatite C crónica.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Sistema nervoso central (SNC) e psiquiátrico

Têm sido observados em alguns doentes efeitos graves sobre o SNC, particularmente, depressão, ideação suicida e tentativa de suicídio, durante o tratamento com IntronA e, mesmo após a suspensão do tratamento, maioritariamente, durante o período de acompanhamento de 6 meses. Entre as crianças e

os adolescentes tratados com IntronA em associação com ribavirina, a ideação suicida ou tentativas de suicídio foram notificadas mais frequentemente em comparação com os doentes adultos (2,4% *versus* 1%) durante o tratamento e o período de acompanhamento de 6 meses após o tratamento. Tal como em doentes adultos, as crianças e os adolescentes sofreram outros acontecimentos adversos psiquiátricos (por ex., depressão, labilidade emocional e sonolência). Têm sido observados outros efeitos sobre o SNC com os interferões alfa, incluindo comportamento agressivo (por vezes dirigido contra outras pessoas tal como ideação homicida), afeções bipolares, mania, confusão e alterações do estado mental. Os doentes devem ser cuidadosamente vigiados para deteção de quaisquer sinais ou sintomas de perturbações do foro psiquiátrico. Face a esta sintomatologia, o médico assistente deverá ter em conta a gravidade potencial destes efeitos indesejáveis e ponderar a necessidade de tratamento apropriado. Em caso de persistência ou agravamento dos sintomas psiquiátricos ou de identificação de ideação suicida ou homicida, recomenda-se a suspensão do tratamento com IntronA e o acompanhamento do doente, com intervenção psiquiátrica, se apropriado.

Doentes com existência ou antecedentes de perturbações graves do foro psiquiátrico:

Se for considerado necessário um tratamento com interferão alfa-2b em doentes adultos com existência ou antecedentes de perturbações graves do foro psiquiátrico, este apenas deve ser iniciado após ter sido assegurado um diagnóstico individualizado apropriado e uma abordagem terapêutica da perturbação do foro psiquiátrico.

A utilização de interferão alfa-2b em crianças e adolescentes com existência ou antecedentes de perturbações graves do foro psiquiátrico é contraindicada (ver secção 4.3).

Doentes que consumam/abusem de substâncias:

Doentes infetados com VHC que apresentam concomitantemente perturbações associadas ao consumo de substâncias (álcool, canábis, etc.) têm um risco aumentado de desenvolver perturbações do foro psiquiátrico ou exacerbação das perturbações do foro psiquiátrico pré-existentes quando tratados com interferão alfa. Caso o tratamento com interferão alfa seja considerado necessário nestes doentes, a presença de comorbilidades psiquiátricas e potencial para consumo de outras substâncias devem ser cuidadosamente avaliados e adequadamente geridos antes de iniciar a terapêutica. Se necessário, deve ser considerada uma abordagem interdisciplinar, incluindo um profissional de saúde mental ou especialista em dependências, para avaliar, tratar e seguir o doente. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante e mesmo após a descontinuação do tratamento. Recomenda-se a intervenção precoce em caso de reincidência ou desenvolvimento de perturbações do foro psiquiátrico e consumo de substâncias.

Crianças e população adolescente: crescimento e desenvolvimento (hepatite C crónica)

No decurso da terapêutica de associação de interferão (convencional e peguado)/ribavirina durante um período de até 48 semanas em doentes com idades compreendidas entre os 3 e os 17 anos, foram frequentes a perda de peso e a inibição do crescimento (ver secções 4.8 e 5.1). Os dados a um prazo mais longo disponíveis em crianças tratadas com a terapêutica de associação de interferão convencional/ribavirina são também indicativos de um atraso substancial do crescimento (diminuição no percentil de altura >15 quando comparado com o valor base) em 21% das crianças (n=20), apesar de o tratamento estar suspenso há mais de 5 anos. Para 14 destas crianças foi possível obter dados relativos à altura final em adulto, 12 das quais continuaram a revelar défices de altura > percentil 15, 10 a 12 anos após o término do tratamento.

Avaliação do benefício/risco em crianças caso a caso

O benefício esperado do tratamento deve ser cuidadosamente avaliado tendo em conta os resultados de segurança em crianças e adolescentes nos ensaios clínicos (ver secções 4.8 e 5.1).

- É importante considerar que a terapêutica de associação induziu uma inibição do crescimento que resultou numa redução da altura final em adulto em alguns doentes.
- O risco deve ser avaliado face às características da doença da criança, tais como a evidência da progressão da doença (principalmente, fibrose), comorbilidades que possam influenciar negativamente a progressão da doença (tal como a coinfeção por VIH), assim como fatores de prognóstico de resposta (genótipo do VHC e carga viral).

Sempre que possível, a criança deve ser tratada após a fase de maior crescimento da puberdade com vista a reduzir o risco de inibição de crescimento. Não existem dados sobre os efeitos a longo prazo na maturação sexual.

Reações de hipersensibilidade

Foram observados durante a terapêutica com IntronA casos raros de reações de hipersensibilidade de carácter agudo (por ex., urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia) ao interferão alfa-2b. Caso se verifique uma reação deste tipo, deve interromper-se o medicamento e instituir-se uma terapêutica clínica adequada. Os casos de exantema transitório não justificam a interrupção da terapêutica.

Reações adversas, incluindo prolongamento dos marcadores da coagulação e alterações da função hepática

A ocorrência de reações adversas moderadas a graves poderá requerer a modificação do regime posológico do doente ou, em alguns casos, a suspensão da terapêutica com IntronA. IntronA aumenta o risco de descompensação hepática e morte em doentes com cirrose.

O tratamento com IntronA deverá ser suspenso em doentes com hepatite crónica que desenvolvam prolongamento dos marcadores da coagulação, indicativo de decomposição hepática.

Qualquer doente que desenvolva alterações da função hepática durante o tratamento com IntronA deve ser mantido sob rigorosa vigilância, devendo suspender-se o tratamento caso se verifique progressão dos sinais e sintomas.

Em doentes cirróticos, deve ser feita uma monitorização cuidadosa das enzimas hepáticas e da função hepática.

Hipotensão

Durante a terapêutica com IntronA ou até dois dias após o final do tratamento pode ocorrer hipotensão que exija uma terapêutica de suporte.

Necessidade de hidratação adequada

Os doentes submetidos a uma terapêutica com IntronA devem receber uma hidratação adequada, visto terem sido observados casos de hipotensão relacionados com depleção de líquidos. Poderá ser necessário proceder-se à reidratação.

Pirexia

Embora a pirexia possa estar associada a síndrome gripal referida habitualmente durante a terapêutica com interferão, deverão excluir-se outras causas de pirexia persistente.

Doentes com patologias clínicas debilitantes

O IntronA deve ser utilizado com precaução em doentes com patologias clínicas debilitantes, como antecedentes de doença pulmonar (por ex., doença pulmonar obstrutiva crónica) ou diabetes mellitus com tendência para cetoacidose. Deverá também ter-se precaução com doentes com alterações da coagulação (por ex., tromboflebite, embolismo pulmonar) ou mielossupressão grave.

Alterações pulmonares

Têm sido observados casos raros de infiltrados pulmonares, pneumonite e pneumonia que resultaram, ocasionalmente, em morte em doentes tratados com interferão alfa, incluindo os tratados com IntronA. A etiologia destes casos não se encontra definida. Estes sintomas foram relatados com maior frequência quando o interferão alfa foi administrado concomitantemente com shosaikoto, um medicamento fitofarmacêutico de origem chinesa (ver secção 4.5). Qualquer doente que desenvolva pirexia, tosse, dispneia ou outra sintomatologia respiratória deverá ser submetido a uma radiografia do tórax. Se a radiografia do tórax revelar a presença de infiltrados pulmonares ou existirem sinais evidentes de insuficiência funcional pulmonar, deve manter-se o doente sob cuidadosa observação e, se apropriado, suspender o tratamento com interferão alfa. Embora estes casos tenham sido descritos com maior frequência em doentes com hepatite C crónica tratados com interferão alfa, foram também referidos em doentes com doenças oncológicas medicados com interferão alfa. A suspensão imediata

da administração do interferão alfa e o tratamento com corticosteroides parecem estar associados à resolução dos acontecimentos adversos pulmonares.

Acontecimentos adversos oculares

Acontecimentos adversos oculares (ver secção 4.8), incluindo hemorragias da retina, manchas tipo algodão, descolamento seroso da retina e obstrução das artérias ou das veias da retina, têm sido referidos raramente após o tratamento com interferões alfa. Todos os doentes devem ser submetidos a um exame oftalmológico antes de iniciar o tratamento. Qualquer doente que refira alterações da acuidade visual ou dos campos visuais ou qualquer outra sintomatologia oftalmológica durante o tratamento com IntronA deve ser imediatamente submetido a um exame oftalmológico completo. Recomenda-se a realização de exames oculares periódicos durante o tratamento com IntronA, particularmente, em doentes com patologias que possam estar associadas à retinopatia, tais como diabetes mellitus ou hipertensão. Deve ser ponderada a suspensão do tratamento com IntronA em doentes que desenvolvam novas patologias oftalmológicas ou o agravamento de patologias existentes.

Obnubilação, coma e encefalopatias

Têm sido observados casos mais significativos de obnubilação e coma, incluindo casos de encefalopatia, em alguns doentes, geralmente idosos, tratados com as doses mais elevadas. Embora estes efeitos sejam geralmente reversíveis, em alguns doentes, a resolução completa poderá demorar até três semanas. Em casos muito raros, ocorreram crises convulsivas com doses elevadas de IntronA.

Doentes com alterações cardíacas pré-existentes

Deve proceder-se a uma cuidadosa monitorização dos doentes adultos com antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva, enfarte do miocárdio e/ou arritmias cardíacas anteriores ou atuais que necessitem de ser submetidos a uma terapêutica com IntronA. Recomenda-se que os doentes com doenças cardíacas pré-existentes e/ou doenças oncológicas em estadios avançados sejam submetidos a um electrocardiograma antes e durante o tratamento. As arritmias cardíacas (essencialmente supraventriculares) respondem geralmente à terapêutica convencional, mas podem requerer a suspensão da terapêutica com IntronA. Não existem dados em crianças e adolescentes com antecedentes de doença cardíaca.

Hipertrigliceridemia

Têm sido observados casos de hipertrigliceridemia e agravamento de hipertrigliceridemia, por vezes grave. Consequentemente, recomenda-se a monitorização dos níveis lipídicos.

Doentes com psoríase e sarcoidose

Devido à existência de relatos de exacerbação de doença psoriática e sarcoidose pré-existentes pelo interferão alfa, recomenda-se a utilização de IntronA em doentes com psoríase ou sarcoidose apenas se o potencial benefício justificar o potencial risco.

Rejeição de enxertos renais e hepáticos

Os dados preliminares indicam que a terapêutica com o interferão alfa pode estar associada a um aumento da taxa de rejeição de enxertos renais. Foi também notificada rejeição de enxertos hepáticos.

Autoanticorpos e doenças autoimunes

Tem sido referido o desenvolvimento de autoanticorpos e doenças autoimunes durante o tratamento com interferões alfa. Os doentes com predisposição para o desenvolvimento de doenças autoimunes podem ter um risco mais elevado. Os doentes com sinais e sintomas compatíveis com doenças autoimunes devem ser monitorizados cuidadosamente e a relação benefício-risco da terapêutica prolongada com interferão deverá ser reavaliada (ver também secção 4.4 Hepatite C crónica, Monoterapia (alterações da tiroide) e secção 4.8).

Foram relatados casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) em doentes com hepatite C crónica tratados com interferão. Esta síndrome é uma doença inflamatória granulomatosa que afeta os olhos, sistema auditivo, meninges e pele. Se houver suspeita de síndrome de VKH, o tratamento antiviral deverá ser interrompido e considerada a terapêutica com corticosteroides (ver secção 4.8).

Quimioterapia concomitante

A administração de IntronA em associação com outros agentes quimioterapêuticos (por ex., Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, teniposido) poderá provocar um aumento do risco de toxicidade (gravidade e duração) que poderá ser fatal ou potencialmente fatal devido à administração concomitante do fármaco. Os acontecimentos adversos fatais ou potencialmente fatais referidos com maior frequência incluem mucosite, diarreia, neutropenia, compromisso renal e perturbação dos eletrólitos. Devido ao risco de aumento da toxicidade, é necessário proceder a cuidadosos ajustes das doses de IntronA e dos agentes quimioterapêuticos concomitantes (ver secção 4.5). Quando o IntronA é utilizado com a hidroxiureia, a frequência e a gravidade da vasculite cutânea podem aumentar.

Hepatite C crónica

Terapêutica combinada com ribavirina

Ver também o RCM da ribavirina caso se pretenda administrar o IntronA em associação com a ribavirina em doentes com hepatite C crónica.

Foi efetuada uma biopsia hepática em todos os doentes dos estudos de hepatite C crónica antes da sua inclusão, mas, em certos casos (por ex. doentes com genótipos 2 e 3), o tratamento poderá ser possível sem confirmação histológica. Deverão ser consultadas as orientações atuais de tratamento no sentido de determinar a necessidade de uma biopsia hepática antes de iniciar o tratamento.

Monoterapia

Em casos pouco frequentes, os doentes adultos submetidos a um tratamento com IntronA por hepatite C crónica desenvolveram alterações da função tiroideia, quer hipotiroidismo, quer hipertiroidismo. Em ensaios clínicos da terapêutica com IntronA, no conjunto dos doentes, 2,8% dos doentes desenvolveram alterações da função tiroideia. Estas alterações foram controladas pela terapêutica convencional utilizada na disfunção da função tiroideia. Desconhece-se qual o mecanismo do IntronA que poderá ser responsável pela alteração da função tiroideia. Antes do início da terapêutica com IntronA para o tratamento da hepatite C crónica, deve proceder-se à determinação dos níveis séricos da tirotrófina (TSH). Qualquer alteração da função tiroideia detetada nessa altura deverá ser tratada com uma terapêutica convencional. Poderá iniciar-se o tratamento com IntronA se a medicação permitir manter os níveis de TSH dentro dos limites normais. Devem determinar-se os níveis da TSH se, no decurso da terapêutica com IntronA, um doente desenvolver sintomatologia compatível com uma possível disfunção tiroideia. Mesmo em presença de disfunções da tiroide, poderá prosseguir-se com o tratamento com IntronA se a medicação permitir manter os níveis da TSH dentro dos limites normais. A suspensão da terapêutica com IntronA em doentes com hepatite crónica não esteve associada a reversão da disfunção tiroideia durante o tratamento (ver também Monitorização suplementar da tiroide específica para crianças e adolescentes).

Monitorização suplementar da tiroide específica para crianças e adolescentes

Aproximadamente 12% das crianças tratadas com a terapêutica de associação de interferão alfa-2b e ribavirina desenvolveram um aumento na hormona estimuladora da tiroide (TSH). Outros 4% tiveram uma diminuição transitória abaixo do limite inferior do normal. Antes do início da terapêutica com IntronA, tem de se proceder à avaliação dos níveis da TSH e qualquer alteração na tiroide detetada na altura tem de ser tratada com terapêutica convencional. A terapêutica com IntronA pode ser iniciada se se conseguir manter os níveis da TSH dentro do normal através da medicação. Tem sido observada disfunção da tiroide durante o tratamento com interferão alfa-2b e ribavirina. Se forem detetadas alterações na tiroide, a situação da tiroide do doente deve ser avaliada e tratada conforme clinicamente apropriado. As crianças e os adolescentes devem ser monitorizados a cada 3 meses para despiste de disfunção da tiroide (por ex., TSH).

Coinfecção VHC/VIH

Os doentes coinfectados com VIH e tratados com terapêutica antirretroviral de alta atividade (HAART) podem estar em maior risco de desenvolver acidose láctica. A adição de IntronA e ribavirina à terapêutica HAART deve ser efetuada com cuidado (consultar o RCM da ribavirina). Os doentes tratados com a terapêutica combinada de IntronA e ribavirina e zidovudina poderão estar em maior risco de desenvolver anemia.

Doentes coinfectados com cirrose avançada que recebam HAART podem ter um risco maior de descompensação hepática e morte. Adicionar o tratamento com interferões alfa em monoterapia ou em associação com ribavirina pode aumentar o risco neste subgrupo populacional.

Coinfecção VHC/VHB

Foram notificados casos de reativação do vírus da hepatite B (alguns deles com consequências graves) em doentes coinfectados com o vírus da hepatite B e C tratados com interferão. A frequência desta reativação é aparentemente baixa.

Antes do início do tratamento da hepatite C com interferão, deve ser efetuada a pesquisa de hepatite B em todos os doentes. Os doentes coinfectados com hepatite B e C devem ser monitorizados e controlados de acordo com as orientações clínicas atuais.

Afeções dentais e periodontais

Têm sido notificadas afeções dentais e periodontais, que podem levar a perda de dentes em doentes que recebem terapêutica combinada de IntronA com a ribavirina. Adicionalmente, a boca seca pode danificar a dentição e as membranas mucosas da boca durante o tratamento prolongado com a associação de IntronA e ribavirina. Os doentes devem lavar cuidadosamente os dentes duas vezes por dia e ser submetidos a exames dentários regulares. Adicionalmente, alguns doentes podem ter vômitos. Se ocorrer esta reação, os doentes devem ser aconselhados a lavar a boca cuidadosamente após o vômito.

Exames laboratoriais

Deverão ser realizados exames laboratoriais e análises bioquímicas de rotina (hemograma completo e diferencial, número de plaquetas, eletrólitos, enzimas hepáticas, proteína sérica, bilirrubina sérica e creatinina sérica) em todos os doentes antes e periodicamente durante o tratamento sistémico com IntronA.

Durante o tratamento das hepatites B ou C, o esquema de realização dos exames laboratoriais semanais recomendado é nas semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16 e, subsequentemente, de dois em dois meses até ao final do tratamento. Caso os níveis de ALT aumentem para valores iguais ou superiores a 2 vezes os níveis basais durante a terapêutica com IntronA, poderá prosseguir-se com a terapêutica com IntronA, salvo se forem observados sinais e sintomas de insuficiência hepática. Durante os períodos em que se registarem subidas dos níveis de ALT, têm de ser realizadas a intervalos de duas semanas as seguintes provas da função hepática: ALT, tempo de protrombina, fosfatase alcalina, albumina e bilirrubina.

Em doentes tratados por melanoma maligno, deve proceder-se semanalmente à monitorização da função hepática, do leucograma e diferencial durante a fase de indução da terapêutica e, mensalmente, durante a fase de manutenção da terapêutica.

Efeito sobre a fertilidade

O interferão pode afetar a fertilidade (ver secções 4.6 e 5.3).

Informação importante relativa a alguns componentes de IntronA

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por 1 ml, ou seja, é praticamente isento de sódio.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Só foram realizados estudos de interação em adultos.

Os narcóticos, hipnóticos ou sedativos devem ser administrados com precaução quando utilizados concomitantemente com IntronA.

Não foram ainda totalmente avaliadas as interações entre o IntronA e outros medicamentos. Deve ter-se precaução ao administrar IntronA em associação com outros agentes potencialmente mielossuppressores.

Os interferões podem afetar o processo metabólico oxidativo. Este facto deve ser tido em consideração durante a terapêutica concomitante com medicamentos que são metabolizados através desta via, tal como os derivados da xantina teofilina ou aminofilina. Durante a terapêutica concomitante com agentes xantínicos, deve proceder-se à monitorização dos níveis de teofilina e efetuar os ajustes posológicos, se necessário.

Têm sido observados casos raros de infiltrados pulmonares, pneumonite e pneumonia que resultaram, ocasionalmente, em morte em doentes tratados com interferão alfa, incluindo os tratados com IntronA. A etiologia destes casos não se encontra definida. Estes sintomas foram relatados com maior frequência quando o interferão alfa foi administrado concomitantemente com shosaikoto, um medicamento fitofarmacêutico de origem chinesa (ver secção 4.4).

A administração de IntronA em associação com outros agentes quimioterapêuticos (por ex., Ara-C, ciclofosfamida, doxorrubicina, teniposido) poderá provocar um risco aumentado de toxicidade (gravidade e duração) (ver secção 4.4).

Ver também o RCM da ribavirina caso se pretenda administrar o IntronA em associação com a ribavirina em doentes com hepatite C crónica.

Um ensaio clínico que avaliou a associação de telbivudina, 600 mg por dia, com interferão alfa-2a peguado numa administração subcutânea semanal de 180 microgramas, revelou que esta combinação está associada a risco aumentado de desenvolvimento de neuropatia periférica. O mecanismo destes acontecimentos é desconhecido (ver secções 4.3, 4.4 e 4.5 do RCM da telbivudina).

A segurança e eficácia de telbivudina em associação com interferões para o tratamento de hepatite B crónica não foram demonstradas, pelo que a associação de IntronA com telbivudina é contraindicada (ver secção 4.3).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em risco de engravidar/contraceção masculina e feminina

As mulheres em risco de engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento. Têm sido descritas descidas dos níveis séricos de estradiol e de progesterona em mulheres tratadas com interferão leucocitário humano.

O IntronA tem de ser utilizado com precaução em homens em idade fértil.

Terapêutica combinada com ribavirina

A ribavirina provoca graves defeitos congénitos no caso de ser administrada durante a gravidez. Tem de se ter cuidado extremo para evitar a gravidez em doentes do sexo feminino ou em parceiras sexuais de doentes do sexo masculino que tomem IntronA em associação com a ribavirina. As doentes do sexo feminino em idade fértil têm de utilizar um método contraceptivo eficaz no decurso do tratamento e durante o período de 4 meses após a conclusão do mesmo. Os doentes do sexo masculino ou as suas parceiras sexuais têm de utilizar um método contraceptivo eficaz no decurso do tratamento e durante o período de 7 meses após a conclusão do mesmo (ver o RCM da ribavirina).

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de interferão alfa-2b em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. O IntronA só deverá ser utilizado durante a gravidez se os seus benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais para o feto.

Terapêutica combinada com ribavirina

A terapêutica com ribavirina é contraindicada em mulheres grávidas.

Amamentação

Desconhece-se se os componentes deste medicamento são excretados no leite materno. Devido ao potencial de indução de reações adversas em lactentes, deve interromper-se a amamentação antes do início do tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Deverá advertir-se os doentes de que poderão desenvolver fadiga, sonolência ou confusão durante o tratamento com IntronA, pelo que se recomenda que evitem conduzir veículos ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Ver o RCM da ribavirina no que se refere aos efeitos indesejáveis da ribavirina caso se pretenda administrar o IntronA em associação com a ribavirina em doentes com hepatite C crónica.

Em ensaios clínicos realizados num amplo espectro de indicações e numa ampla gama de doses (de 6 MUI/m²/semana na tricoleucemia a 100 MUI/m²/semana no melanoma), os efeitos indesejáveis relatados com maior frequência foram pirexia, fadiga, cefaleias e mialgia. A pirexia e a fadiga foram geralmente reversíveis no período de 72 horas após a interrupção ou o termo do tratamento.

Adultos

Em ensaios clínicos realizados numa população com hepatite C, os doentes receberam IntronA em monoterapia ou em associação com a ribavirina durante um ano. Todos os doentes incluídos nestes ensaios receberam 3 MUI de IntronA três vezes por semana. Na **Tabela 1** é apresentada a frequência de doentes que relataram efeitos indesejáveis (relacionados com o tratamento) em ensaios clínicos realizados em doentes que não receberam tratamento anterior durante um ano. A gravidade foi geralmente ligeira a moderada. As reações adversas listadas na **Tabela 1** baseiam-se na experiência em ensaios clínicos e pós-comercialização. De acordo com a classificação por sistemas de órgãos, as reações adversas incluem-se em diferentes gamas de frequência usando as seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1 Reações adversas notificadas durante ensaios clínicos ou após comercialização de IntronA isolado ou em combinação com ribavirina.	
Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas
Infecções e infestações Muito frequentes: Frequentes: Pouco frequentes: Raros: Desconhecido:	Faringite*, infeção viral* Bronquite, sinusite, herpes simples (resistente), rinite Infeção bacteriana Pneumonia [§] , sepsis Reativação da hepatite B em doentes coinfectados com VHC/VHB
Doenças do sangue e do sistema linfático Muito frequentes: Frequentes: Muito raros: Desconhecido:	Leucopenia Trombocitopenia, linfadenopatia, linfopenia Anemia aplástica Aplasia eritrocítica pura, púrpura trombocitopénica

	idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica
Doenças do sistema imunitário[§] Muito raros: Desconhecido:	Sarcoidose, exacerbação de sarcoidose Lúpus eritematoso sistêmico, vasculite, artrite reumatoide (início ou agravamento), síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, reações de hipersensibilidade aguda incluindo urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia [§]
Doenças endócrinas Frequentes: Muito raros:	Hipotiroidismo [§] , hipertiroidismo [§] Diabetes, agravamento de diabetes
Doenças do metabolismo e da nutrição Muito frequentes: Frequentes: Muito raros:	Anorexia Hipocalcemia, desidratação, hiperuricemia, sede Hiperglicemia, hipertrigliceridemia [§] , apetite aumentado
Perturbações do foro psiquiátrico[§] Muito frequentes: Frequentes: Raros: Muito raros: Desconhecido:	Depressão, insônia, ansiedade, labilidade emocional*, agitação, nervosismo Confusão, perturbação do sono, libido diminuída Ideação suicida Suicídio, tentativa de suicídio, comportamento agressivo (por vezes dirigido contra outros), psicose incluindo alucinações Ideação homicida, alteração do estado mental [§] , mania, perturbações bipolares
Doenças do sistema nervoso[§] Muito frequentes: Frequentes: Pouco frequentes: Muito raros: Desconhecido:	Tonturas, cefaleias, concentração alterada, boca seca Tremor, parestesia, hipostesia, enxaqueca, afrontamento, sonolência, perversão do paladar Neuropatia periférica Hemorragia cerebrovascular, isquemia cerebrovascular, convulsões, alterações da consciência, encefalopatia Mononeuropatia, coma [§]
Afeções oculares Muito frequentes: Frequentes: Raros: Desconhecido:	Visão turva Conjuntivite, visão anormal, afeção da glândula lacrimal, dor ocular Hemorragias da retina [§] , retinopatias (incluindo edema macular), obstrução das artérias ou veias da retina [§] , neurite óptica, edema papilar, perda de acuidade ou do campo visual, manchas tipo algodão [§] Descolamento seroso da retina
Afeções do ouvido e do labirinto Frequentes: Muito raros:	Vertigem, zumbido Défice auditivo, perturbações da audição
Cardiopatias Frequentes: Pouco frequentes: Raros: Muito raros: Desconhecido:	Palpitações, taquicardia Pericardite Cardiomiopatia Enfarte do miocárdio, isquemia cardíaca Insuficiência cardíaca congestiva, derrame pericárdico, arritmia
Vasculopatias Frequentes: Muito raros:	Hipertensão Isquemia periférica, hipotensão [§]
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino Muito frequentes:	Dispneia*, tosse*

Frequentes: Muito raros: Desconhecido:	Epistaxe, perturbação respiratória, congestão nasal, rinorreia, tosse não produtiva Infiltrados pulmonares[§], pneumonite[§] Fibrose pulmonar, hipertensão arterial pulmonar[#]
Doenças gastrointestinais Muito frequentes: Frequentes: Muito raros: Desconhecido:	Náuseas/vômitos, dor abdominal, diarreia, estomatite, dispepsia Estomatite ulcerosa, dor no hipocôndrio direito superior, glossite, gengivite, obstipação, fezes soltas Pancreatite, colite isquémica, colite ulcerosa, hemorragia gengival Afeção periodôntica NE, afeção dentária NE[§], pigmentação da língua
Afeções hepatobiliares Frequentes: Muito raros:	Hepatomegalia Hepatotoxicidade (incluindo morte)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Muito frequentes: Frequentes: Muito raros:	Alopecia, prurido*, pele seca*, erupção cutânea*, sudorese excessiva Psoríase (início ou agravamento)[§], erupção maculopapular, erupção eritematosa, eczema, eritema, afeção cutânea Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos Muito frequentes: Frequentes: Muito raros:	Mialgia, artralgia, dor musculoesquelética Artrite Rabdomiólise, miosite, câibras nas pernas, dorsalgia
Doenças renais e urinárias Frequentes: Muito raros:	Polaquiúria Compromisso renal, insuficiência renal, síndrome nefrótica
Doenças dos órgãos genitais e da mama Frequentes:	Amenorreia, dor mamária, dismenorreia, menorragia, perturbação menstrual, afeção vaginal
Perturbações gerais e alterações no local de administração Muito frequentes: Frequentes: Muito raros:	Inflamação no local de injeção, reação no local da injeção*, fadiga, arrepios, pirexia[§], sintomas gripais[§], astenia, irritabilidade, dor torácica, mal-estar Dor no local de injeção Necrose no local de injeção, edema facial
Exames complementares de diagnóstico Muito frequentes:	Diminuição do peso

*Estes acontecimentos foram apenas frequentes com IntronA em monoterapia

[§]Ver secção 4.4

[#]Efeito de classe para medicamentos com interferão, consultar em Hipertensão arterial pulmonar.

Estes efeitos indesejáveis foram também relatados com IntronA em monoterapia.

Os efeitos indesejáveis observados com a hepatite C são representativos dos relatados quando o IntronA é administrado noutras indicações, com alguns aumentos de incidência antecipados relacionados com a dose. Por exemplo, num ensaio de tratamento com IntronA adjuvante de alta dose em doentes com melanoma, as incidências de fadiga, pirexia, mialgia, neutropenia/anemia, anorexia, náuseas e vômitos, diarreia, arrepios, sintomas gripais, depressão, alopecia, paladar alterado e tonturas foram mais elevadas do que nos ensaios da hepatite C. A gravidade também aumentou com a

terapêutica de alta dose (níveis 3 e 4 da OMS, em 66% e 14% dos doentes, respetivamente) em comparação com a gravidade ligeira a moderada geralmente associada a doses mais baixas. Os efeitos indesejáveis são geralmente tratados através do ajuste da dose.

Os acontecimentos adversos cardiovasculares (EACV), em particular, arritmias, pareceram estar relacionados, na maioria dos casos, com doença CV pré-existente e com a terapêutica cardiotóxica anterior (ver secção 4.4). Foram referidos casos raros de cardiomiopatia, que pode ser reversível após suspensão do tratamento com interferão alfa, em doentes sem sinais anteriores de doença cardíaca (ver secção 4.4).

Foram notificados casos de hipertensão arterial pulmonar (HAP) com medicamentos contendo interferão alfa, sobretudo em doentes com fatores de risco para HAP (como hipertensão portal, infeção por VIH e cirrose). Os acontecimentos foram notificados em diferentes pontos temporais, habitualmente vários meses após o início do tratamento com o interferão alfa.

Tem sido notificada uma grande variedade de doenças autoimunes e com mediação imunitária com a utilização de interferões alfa, incluindo alterações da tiroide, lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatoide (início ou agravamento), púrpura trombocitopénica idiopática e trombótica, vasculite, neuropatias incluindo mononeuropatias (ver também secção 4.4).

As alterações laboratoriais clinicamente significativas que ocorrem mais frequentemente com doses superiores a 10 milhões de UI por dia incluem redução da contagem de granulócitos e de leucócitos, descida dos níveis de hemoglobina e do número das plaquetas; aumento dos níveis séricos de fosfatase alcalina, LDH, creatinina e ureia. Tem sido notificada pancitopenia moderada e geralmente reversível. Têm sido observados aumentos, considerados anómalos, dos níveis séricos de ALT/AST (SGPT/SGOT) em alguns indivíduos que não sofrem de hepatite e em alguns doentes com hepatite B crónica coincidente com depuração de ADNp viral.

Crianças e população adolescente

Hepatite C crónica – Terapêutica combinada com ribavirina

Em ensaios clínicos em 118 crianças e adolescentes (entre os 3 e os 16 anos de idade), 6% suspenderam a terapêutica devido a reações adversas. De um modo geral, o perfil de reações adversas na limitada população de crianças e adolescentes estudada foi semelhante ao observado em adultos, embora exista uma preocupação pediátrica específica em relação à inibição do crescimento, uma vez que foram observadas durante o tratamento reduções no percentil de altura (redução média de 9 percentis) e percentil de peso (redução média de 13 percentis). No período de seguimento pós-tratamento de 5 anos, as crianças tinham uma altura média de percentil 44, que estava abaixo da mediana da população normativa e abaixo da sua altura média base (percentil 48). Vinte (21%) crianças em 97 tiveram uma diminuição no percentil de altura >15, das quais 10 em 20 crianças tiveram uma diminuição no percentil de altura >30 desde o início do tratamento até ao final do seguimento a longo prazo (até 5 anos). Para 14 destas crianças foi possível obter dados relativos à altura final em adulto, 12 das quais continuaram a revelar défices de altura > percentil 15, 10 a 12 anos após o término do tratamento. Durante a terapêutica de associação até 48 semanas com IntronA e ribavirina, foi observada inibição do crescimento que resultou, em alguns doentes, na redução da altura final em adulto. A diminuição na média do percentil de altura, desde o início ao final do seguimento a longo prazo, foi particularmente proeminente em crianças na pré-puberdade (ver secção 4.4).

Adicionalmente, foram mais frequentemente notificadas ideação suicida ou tentativas de suicídio em comparação com os doentes adultos (2,4% versus 1%) durante o tratamento e durante os 6 meses de acompanhamento após o tratamento. Tal como os doentes adultos, as crianças e os adolescentes também sentiram outros acontecimentos adversos psiquiátricos (por ex., depressão, labilidade emocional e sonolência) (ver secção 4.4). Adicionalmente, as alterações no local da injeção, a pirexia, a anorexia, os vômitos e a labilidade emocional ocorreram mais frequentemente em crianças e adolescentes em comparação com os doentes adultos. Foram necessárias alterações da dose em 30% dos doentes, maioritariamente, por anemia e neutropenia.

As reações adversas listadas na **Tabela 2** baseiam-se na experiência em dois ensaios clínicos multicêntricos em crianças e adolescentes. De acordo com a classificação por sistema de órgãos, as reações adversas incluem-se em diferentes gamas de frequência usando as seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 2 Reações adversas notificadas muito frequentemente e frequentemente em ensaios clínicos em crianças e adolescentes tratados com IntronA em associação com ribavirina	
Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas
Infeções e infestações Muito frequentes: Frequentes:	Infeção viral, faringite Infeção micótica, infeção bacteriana, infeção pulmonar, otite média, abscesso dentário, infeção herpes simples, infeção do trato urinário, vaginite, gastroenterite
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos) Frequentes:	Neoplasia (não especificada)
Doenças do sangue e do sistema linfático Muito frequentes: Frequentes:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfadenopatia
Doenças endócrinas Muito frequentes: Frequentes:	Hipotiroidismo [§] , Hipertiroidismo [§] , virilismo
Doenças do metabolismo e da nutrição Muito frequentes: Frequentes:	Anorexia Hipertrigliceridemia [§] , hiperuricemia, apetite aumentado
Perturbações do foro psiquiátrico[§] Muito frequentes: Frequentes:	Depressão, labilidade emocional, insónia Ideação suicida, reação agressiva, confusão, perturbação comportamental, agitação, sonambulismo, ansiedade, nervosismo, perturbação do sono, sonhos anormais, apatia
Doenças do sistema nervoso[§] Muito frequentes: Frequentes:	Cefaleias, tonturas Hiperkinesia, tremor, disfonia, parestesia, hipostesia, hiperestesia, concentração alterada, sonolência
Afeções oculares Frequentes:	Conjuntivite, dor ocular, alteração da visão, afeção da glândula lacrimal
Vasculopatias Frequentes:	Afrontamentos, palidez
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino Frequentes:	Dispneia, taquipneia, epistaxe, tosse, congestão nasal, irritação nasal, rinorreia, espirros
Doenças gastrointestinais Muito frequentes: Frequentes:	Diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal Ulceração da boca, estomatite ulcerosa, estomatite, dor no hipocôndrio direito superior, dispepsia, glossite, refluxo gastroesofágico, afeção do recto, afeção gastrointestinal, obstipação, fezes soltas, dor de dentes, afeção dentária
Afeções hepatobiliares Frequentes:	Função hepática anormal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	

Muito frequentes: Frequentes:	Alopecia, erupção cutânea Reação de fotossensibilidade, erupção maculopapular, eczema, acne, afeção cutânea, anomalia das unhas, descoloração da pele, prurido, pele seca, eritema, contusão, sudorese excessiva
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos Muito frequentes:	Artralgia, mialgia, dor musculoesquelética
Doenças renais e urinárias Frequentes:	Enurese, perturbação da micção, incontinência urinária
Doenças dos órgãos genitais e da mama Frequentes:	<u>Sexo feminino</u> : amenorreia, menorragia, perturbação menstrual, afeção vaginal <u>Sexo masculino</u> : dor testicular
Perturbações gerais e alterações no local de administração Muito frequentes: Frequentes	Inflamação no local de injeção, reação no local da injeção, fadiga, arrepios, pirexia [§] , sintomas gripais [§] , mal-estar, irritabilidade Dor torácica, astenia, edema, dor no local de injeção
Exames complementares de diagnóstico Muito frequentes:	Redução da taxa de crescimento (diminuição da altura e/ou do peso para a idade) [§]
Lesões e intoxicações Frequentes:	Laceração cutânea

[§]Ver secção 4.4

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apendice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram comunicados casos de sobredosagem que conduzissem a manifestações clínicas agudas. Todavia, tal como se verifica com qualquer composto farmacologicamente ativo, está indicado o tratamento sintomático com monitorização frequente dos sinais vitais e rigorosa observação do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: interferão alfa-2b, código ATC: L03A B05

O IntronA é uma formulação estéril e estável de interferão alfa-2b altamente purificado, produzida através de técnicas de recombinação do ADN. O interferão alfa-2b recombinante é uma proteína solúvel em água com um peso molecular de aproximadamente 19.300 daltons. É obtido a partir de um clone de *E. coli*, o qual contém um plasmídeo obtido por engenharia genética, hibridizado com um gene de interferão alfa-2b de leucócitos humanos.

A atividade do IntronA é expressa em termos de UI, sendo 1 mg de proteína do interferão alfa-2b recombinante correspondente a $2,6 \times 10^8$ UI. As Unidades Internacionais são determinadas por comparação da atividade do interferão alfa-2b recombinante com a atividade da preparação de

referência internacional de interferão de leucócitos humanos estabelecida pela Organização Mundial de Saúde.

Os interferões são uma família de pequenas moléculas proteicas com pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. São produzidos e segregados pelas células em resposta a infecções virais ou a vários indutores sintéticos e biológicos. Foram identificadas três classes fundamentais de interferões: alfa, beta e gama. Estas três classes principais não são, por si só, homogêneas e podem conter várias espécies moleculares diferentes do interferão. Foram identificados mais de 14 interferões alfa humanos geneticamente distintos. O IntronA foi classificado como interferão alfa-2b recombinante.

Os interferões exercem as suas atividades celulares ligando-se a recetores de membrana específicos existentes na superfície celular. Os recetores do interferão humano, isolados de células humanas linfoblastóides (Daudi), parecem ser proteínas altamente assimétricas. Apresentam seletividade em relação aos interferões humanos mas não em relação aos interferões murinos, sugerindo uma especificidade de espécie. Os estudos realizados com outros interferões demonstraram especificidade de espécie. Contudo, certas espécies de macacos como, por exemplo, os macacos Rhesus, são sensíveis à estimulação farmacodinâmica após exposição ao interferão tipo 1 humano.

Os resultados obtidos em vários estudos sugerem que, após a sua ligação à membrana celular, o interferão inicia uma sequência complexa de acontecimentos intracelulares que incluem a indução de certas enzimas. Pensa-se que este processo é, pelo menos em parte, responsável pelas várias respostas celulares ao interferão, incluindo a inibição da replicação viral em células infetadas por vírus, supressão da proliferação celular e atividades imunomoduladoras, tais como potenciação da atividade fagocítica dos macrófagos e aumento da citotoxicidade específica dos linfócitos para as células alvo. Todas ou algumas dessas atividades podem contribuir para os efeitos terapêuticos do interferão.

O interferão alfa-2b recombinante demonstrou efeitos anti-proliferativos em ensaios pré-clínicos em que foram utilizados tanto sistemas de culturas de células animais e humanas como xeno-enxertos de tumores humanos em animais. Foi documentada a existência de uma atividade imunomodulatória significativa *in vitro*.

O interferão alfa-2b recombinante inibe igualmente a replicação viral *in vivo* e *in vitro*. Embora se desconheça o modo de ação antiviral exato do interferão alfa-2b recombinante, este parece alterar o metabolismo da célula hospedeira. Essa ação inibe a replicação viral ou, no caso de se verificar replicação, impede que os viriões resultantes abandonem a célula.

Hepatite B crónica

A experiência clínica atual obtida em doentes tratados durante 4 a 6 meses com interferão alfa-2b indica que a terapêutica pode induzir a depuração do ADN-VHB sérico. Foi observada melhoria dos achados histológicos hepáticos. Nos doentes adultos em que tenha ocorrido negatização do AgHBe e ADN-VHB, foi observada uma redução significativa da morbilidade e mortalidade.

O interferão alfa-2b (6 MUI/m² 3 vezes por semana durante um período de 6 meses) foi administrado a crianças com hepatite B crónica ativa. Dado ter existido uma imperfeição metodológica, não foi possível demonstrar a eficácia. Além disso, as crianças que receberam tratamento com interferão alfa-2b sofreram uma taxa de crescimento reduzida e foram observados alguns casos de depressão.

Hepatite C crónica em doentes adultos

Em doentes adultos que receberam interferão em associação com a ribavirina, a taxa de resposta mantida atingida é de 47%. Tem sido demonstrada uma eficácia superior com a associação de interferão peguillado com ribavirina (atingida uma taxa de resposta mantida de 61% num estudo efetuado em doentes adultos com uma dose de ribavirina >10,6 mg/kg, p <0,01).

IntronA em monoterapia e em associação com a ribavirina foi estudado em 4 ensaios clínicos de Fase III com distribuição aleatória, realizados em 2.552 doentes com hepatite C crónica sem tratamento anterior com interferão. Nos ensaios, procedeu-se à comparação da eficácia do IntronA

utilizado em monoterapia ou em associação com a ribavirina. A eficácia foi definida como uma resposta virológica mantida 6 meses após o final do tratamento. Os doentes elegíveis para estes ensaios sofriam de hepatite C crónica confirmada através de um ensaio por reação de polimerase em cadeia positivo para ARN-VHC (>100 cópias/ml), uma biopsia hepática compatível com um diagnóstico histológico de hepatite crónica sem qualquer outra causa para a hepatite crónica e níveis séricos anómalos de ALT.

IntronA foi administrado na dose de 3 MUI 3 vezes por semana em monoterapia ou em associação com ribavirina. Nestes ensaios clínicos, a maioria dos doentes recebeu tratamento durante um ano. Todos os doentes foram seguidos por um período adicional de 6 meses após o termo do tratamento para determinar a resposta virológica mantida. As taxas de resposta virológica mantida dos grupos que receberam tratamento durante um ano com IntronA em monoterapia ou em associação com a ribavirina (dados de dois estudos) são apresentados na **Tabela 3**.

A coadministração de IntronA com ribavirina aumentou em pelo menos duas vezes a eficácia do IntronA no tratamento da hepatite C crónica em doentes sem tratamento anterior. O genótipo VHC e a carga viral de base são fatores de prognóstico que reconhecidamente afetam as taxas de resposta. O aumento da taxa de resposta da associação de IntronA + ribavirina, comparativamente com IntronA em monoterapia, é mantido em todos os subgrupos. O benefício relativo da terapêutica combinada de IntronA + ribavirina é particularmente significativo no subgrupo de doentes mais difícil de tratar (genótipo 1 e carga viral elevada) (**Tabela 3**).

Nestes ensaios, as taxas de resposta aumentaram com a adesão ao tratamento. Independentemente do genótipo, os doentes tratados com IntronA em associação com a ribavirina que receberam ≥80% da terapêutica tiveram uma resposta mantida mais elevada 6 meses após 1 ano de tratamento comparativamente com os que receberam <80% da terapêutica (56% vs. 32% no ensaio C/I98-580).

Tabela 3 Taxas de resposta virológica mantida com IntronA + ribavirina (um ano de tratamento) por genótipo e carga viral			
Genótipo VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Todos os genótipos	16%	41%	47%
Genótipo 1	9%	29%	33%
Genótipo 1 ≤2 milhão de cópias/ml	25%	33%	45%
Genótipo 1 >2 milhões de cópias/ml	3%	27%	29%
Genótipo 2/3	31%	65%	79%

I IntronA (3 MUI 3 vezes por semana)

I/R IntronA (3 MUI 3 vezes por semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/dia)

Doentes coinfectados com VHC/VIH

Foram realizados dois ensaios em doentes coinfectados com VIH e VHC. No geral, em ambos os estudos, os doentes que receberam IntronA mais ribavirina foram menos passíveis de responder do que os doentes que receberam interferão alfa-2b peguillado com ribavirina. A resposta ao tratamento em ambos os ensaios é apresentada na **Tabela 4**. O Estudo 1 (RIBAVIC; P01017), um estudo multicêntrico aleatorizado, envolveu 412 doentes adultos com hepatite C crónica não submetidos a

terapêutica prévia e que estavam coinfectados com VIH. Os doentes foram aleatorizados para receberem ou interferão alfa-2b peguado (1,5 µg/kg/semana) mais ribavirina (800 mg/dia) ou IntronA (3 MUI três vezes por semana) mais ribavirina (800 mg/dia) durante 48 semanas com um período de monitorização de 6 meses. O Estudo 2 (P02080), um estudo num único centro aleatorizado, envolveu 95 doentes adultos com hepatite C crónica não submetidos a terapêutica prévia e que estavam coinfectados com VIH. Os doentes foram aleatorizados para receberem ou interferão alfa-2b peguado (100 ou 150 µg/semana com base no peso) mais ribavirina (800-1.200 mg/dia com base no peso) ou IntronA (3 MUI três vezes por semana) mais ribavirina (800-1.200 mg/dia com base no peso). A duração da terapêutica foi de 48 semanas com um período de monitorização de 6 meses, exceto para os doentes infetados com os genótipos 2 ou 3 e carga viral <800.000 UI/ml (Amplicor) que foram tratados durante 24 semanas com um período de monitorização de 6 meses.

Tabela 4 Resposta virológica mantida com base no genótipo após IntronA em combinação com ribavirina <i>versus</i> interferão alfa-2b peguado em combinação com ribavirina em doentes coinfectados com VHC/VIH						
	Estudo 1¹			Estudo 2²		
	interferão alfa-2b peguado (1,5 µg/kg/semana) + ribavirina (800 mg)	IntronA (3 MUI três vezes por semana) + ribavirina (800 mg)	Valor p ^a	interferão alfa-2b peguado (100 ou 150 ^c µg/semana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	IntronA (3 MUI três vezes por semana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	Valor p ^b
Todos	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genótipo 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genótipo 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

MUI = milhões de unidades internacionais.

a: valor p com base no teste do Qui-quadrado de Cochran-Mantel Haenszel.

b: valor p com base no teste do qui-quadrado.

c: indivíduos com <75 kg receberam 100 µg/semana de interferão alfa-2b peguado e indivíduos com ≥75 receberam 150 µg/semana de interferão alfa-2b peguado.

d: a dose de ribavirina foi de 800 mg para doentes <60 kg, 1.000 mg para doentes de 60-75 kg e 1.200 mg para doentes >75 kg.

¹Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

²Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Doentes com recidiva

Um total de 345 doentes com recidiva após o tratamento com interferão alfa recebeu, no âmbito de dois ensaios clínicos, IntronA em monoterapia ou em associação com a ribavirina. Nestes doentes, a adição de ribavirina ao IntronA aumentou até 10 vezes a eficácia do IntronA utilizado em monoterapia no tratamento da hepatite C crónica (48,6% vs. 4,7%). Este aumento da eficácia incluiu negatização do VHC sérico (<100 cópias/ml por PCR), melhoria da inflamação hepática e normalização dos níveis de ALT, e mantinha-se na avaliação efetuada 6 meses após o final do tratamento.

Dados de eficácia a longo prazo

Foram incluídos 1.071 doentes num grande estudo, após tratamento num estudo anterior com interferão alfa-2b não peguado ou interferão alfa 2-b não peguado/ribavirina, para avaliar a durabilidade da resposta virológica mantida e o impacto da negatização viral prolongada nos resultados clínicos. 462 doentes completaram pelo menos 5 anos de acompanhamento a longo prazo e apenas 12 de 492 doentes com resposta mantida recidivaram durante este estudo.

A estimativa de Kaplan-Meier para a resposta mantida prolongada durante 5 anos para todos os doentes é de 97% com um Intervalo de Confiança a 95% de [95%, 99%].

A RVM após o tratamento do VHC crónico com interferão alfa-2b não peguillado (com ou sem ribavirina) resulta numa depuração do vírus a longo prazo, proporcionando a resolução da infeção hepática e a “cura” clínica do VHC crónico. No entanto, isto não previne a ocorrência de acontecimentos hepáticos em doentes com cirrose (incluindo hepatocarcinoma).

Hepatite C crónica em crianças e população adolescente

Foram realizados três ensaios clínicos em crianças e adolescentes: dois com interferão convencional e ribavirina e um com interferão peguillado e ribavirina. Os doentes que receberam IntronA em associação com ribavirina tinham menor probabilidade de responder do que os doentes que receberam interferão peguillado alfa-2b em associação com ribavirina.

Crianças e adolescentes com idades entre os 3 e os 16 anos com hepatite C crónica compensada e ARN-VHC detetável (avaliado por um laboratório central utilizando um método de RT-PCR investigacional) foram incluídos em dois ensaios multicêntricos e receberam 3 MUI/m² 3 vezes por semana de IntronA mais 15 mg/kg por dia de ribavirina durante 1 ano, seguido de um período de acompanhamento de 6 meses após o tratamento. Foi incluído um total de 118 doentes: 57% do sexo masculino, 80% caucasianos e 78% do genótipo 1, 64% com idade ≤12 anos. A população incluída consistia maioritariamente em crianças com hepatite C ligeira a moderada. Nos dois ensaios clínicos multicêntricos, as taxas de resposta virológica mantida em crianças e adolescentes foram semelhantes às dos adultos. Devido à ausência de dados destes dois ensaios multicêntricos em crianças com progressão grave da doença e ao potencial para efeitos indesejáveis, a relação benefício/risco da associação de ribavirina e interferão alfa-2b necessita de ser cuidadosamente avaliada nesta população (ver secções 4.1, 4.4 e 4.8).

Os resultados dos estudos estão resumidos na **Tabela 5**.

Tabela 5 Resposta virológica mantida em crianças e adolescentes não submetidos a terapêutica prévia	
	IntronA 3 MUI/m² 3 vezes por semana + ribavirina 15 mg/kg/dia
Resposta global ^a (n=118)	54 (46%)*
Genótipo 1 (n=92)	33 (36%)*
Genótipos 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

*Número (%) de doentes

a- Definida como ARN-VHC abaixo do limite de deteção utilizando um ensaio de RT-PCR investigacional no final do tratamento e durante o período de acompanhamento

Dados de eficácia a longo prazo

Um estudo observacional de seguimento a longo prazo de 5 anos envolveu 97 doentes pediátricos com hepatite C crónica após tratamento em ensaios multicêntricos com interferão convencional. Setenta por cento (68/97) de todos os doentes envolvidos terminaram este estudo, dos quais 75% (42/56) responderam ao tratamento de forma sustentada. O objetivo do estudo foi o de avaliar anualmente a durabilidade da resposta virológica mantida (RVM) e avaliar o impacto da negatividade viral sobre os resultados clínicos em doentes que obtiveram uma resposta mantida durante 24 semanas após 48 semanas de terapêutica com interferão alfa-2b e ribavirina. Todos os doentes pediátricos, com exceção de um, permaneceram com resposta virológica mantida durante o período de seguimento a longo prazo após completarem o tratamento com interferão alfa-2b e ribavirina. A estimativa de Kaplan-Meier para uma resposta mantida ao longo de 5 anos é de 98% [IC 95%: 95%, 100%] para doentes pediátricos tratados com interferão alfa-2b e ribavirina. Adicionalmente, 98% (51/52) doentes com níveis normais de ALT na semana 24 de seguimento mantiveram níveis normais de ALT na sua última visita.

A RVM após o tratamento da infecção crónica pelo VHC com interferão alfa-2b não peguado com ribavirina resulta numa depuração do vírus a longo prazo, proporcionando a resolução da infecção hepática e a “cura” clínica do VHC crónico. No entanto, isto não previne a ocorrência de acontecimentos hepáticos em doentes com cirrose (incluindo hepatocarcinoma).

Resultados do ensaio clínico realizado com interferão alfa-2b peguado em associação com ribavirina

Num ensaio clínico multicêntrico, crianças e adolescentes com idades entre os 3 e os 17 anos com hepatite C crónica compensada e ARN-VHC detetável foram tratados com 60 µg/m² de peginterferão alfa-2b em associação com 15 mg/kg de ribavirina, por dia, uma vez por semana durante 24 ou 48 semanas com base no genótipo do VHC e na carga viral basal. Todos os doentes foram seguidos durante 24 semanas pós-tratamento. Um total de 107 doentes recebeu tratamento, dos quais 52% eram do sexo feminino, 89% eram caucasianos, 67% tinham Genótipo 1 do VHC e 63% tinham <12 anos de idade. A população envolvida era constituída, essencialmente, por crianças com hepatite C ligeira a moderada. Devido à falta de dados em crianças com progressão grave da doença e ao potencial para efeitos indesejáveis, a relação benefício/risco da associação peginterferão alfa-2b/ribavirina necessita de ser cuidadosamente avaliada nesta população (ver secção 4.4 do RCM do peginterferão alfa-2b e do RCM da ribavirina). Os resultados do estudo estão resumidos na **Tabela 6**.

Tabela 6 Taxas da resposta virológica mantida (n ^{a,b} (%)) em crianças e adolescentes não tratados previamente por genótipo e duração de tratamento – Todos os indivíduos n = 107		
	24 semanas	48 semanas
Todos os genótipos	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genótipo 1	-	38/72 (53%)
Genótipo 2	14/15 (93%)	-
Genótipo 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genótipo 4	-	4/5 (80%)

a: A resposta ao tratamento foi definida como ARN-VHC indetetável às 24 semanas após tratamento, limite inferior de deteção = 125 UI/ml.

b: n = número de respondedores/número de indivíduos com um dado genótipo e duração de tratamento designada.

c: Doentes com genótipo 3 e carga viral baixa (<600.000 UI/ml) deviam receber 24 semanas de tratamento, enquanto aqueles com genótipo 3 e carga viral elevada (≥600.000 UI/ml) deviam receber 48 semanas de tratamento.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do IntronA foi estudada em voluntários saudáveis após a administração subcutânea de doses únicas de 5 milhões de UI/m² e de 10 milhões de UI, de 5 milhões de UI/m² pela via intramuscular e em perfusão intravenosa administrada durante 30 minutos. Foram demonstradas concentrações séricas médias comparáveis do interferão após injeções subcutâneas e intramusculares. A C_{max} foi atingida entre três e 12 horas após a injeção com a dose mais baixa e entre seis a oito horas com a dose mais elevada. As semividas de eliminação do interferão, após a administração de injeções subcutâneas e intramusculares, foram de aproximadamente duas a três horas e de seis a sete horas, respetivamente. Os níveis séricos registados 16 e 24 horas após a injeção, respetivamente, eram inferiores ao limite de deteção. As duas vias de administração, subcutânea e intramuscular, proporcionaram uma biodisponibilidade superior a 100%.

Na sequência da administração intravenosa, os picos dos níveis séricos do interferão (135 a 273 UI/ml) são atingidos no final da perfusão, descendo seguidamente a uma taxa ligeiramente mais rápida do que após a administração do fármaco por via subcutânea ou intramuscular, não sendo detetáveis quatro horas após a perfusão. A semivida de eliminação foi de aproximadamente duas horas.

Os níveis urinários de interferão situavam-se abaixo do limite de detecção com qualquer das três vias de administração.

Foram efetuados doseamentos dos fatores neutralizantes do interferão em amostras de soro de doentes tratados com IntronA em ensaios clínicos controlados pela Schering-Plough. Os fatores neutralizantes do interferão são anticorpos que neutralizam a atividade antiviral do interferão. A incidência clínica do desenvolvimento de fatores neutralizantes em doentes oncológicos, tratados por via sistémica, é de 2,9%, enquanto em doentes com hepatite crónica é de 6,2%. As titulações detetáveis são baixas em quase todos os casos e não têm sido geralmente associadas a uma redução da resposta ou a qualquer outro fenómeno autoimune. Não foi comprovada diminuição da resposta em doentes com hepatite, aparentemente, devido às baixas titulações observadas.

Crianças e população adolescente

As propriedades farmacocinéticas após dose múltipla de IntronA injetável e cápsulas de ribavirina em crianças e adolescentes com hepatite C crónica entre os 5 e 16 anos de idade estão resumidas na **Tabela 7**. As propriedades farmacocinéticas de IntronA e ribavirina (normalizadas pela dose) são semelhantes em adultos e crianças ou adolescentes.

Tabela 7 Parâmetros farmacocinéticos médios (CV em %) após dose múltipla para o IntronA e as cápsulas de ribavirina quando administrados a crianças e adolescentes com hepatite C crónica		
Parâmetro	Ribavirina 15 mg/kg/dia em 2 doses repartidas (n = 17)	IntronA 3 MUI/m ² 3 vezes por semana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Depuração aparente l/h/kg	0,27 (27)	Não determinada

*AUC₁₂ (ng.h/ml) para a ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.h/ml) para IntronA

Transferência para o líquido seminal

Foi estudada a transferência de ribavirina para o líquido seminal. A concentração de ribavirina no fluido seminal é aproximadamente duas vezes maior quando comparada com o soro. No entanto, a exposição sistémica de uma parceira do sexo feminino após uma relação sexual com um doente em tratamento foi estimada, permanecendo extremamente limitada em comparação com a concentração plasmática terapêutica de ribavirina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Embora se considere, geralmente, que o interferão é específico em relação à espécie, foram realizados estudos toxicológicos em animais. A administração de injeções de interferão alfa-2b recombinante humano durante um máximo de três meses a ratinhos, ratos e coelhos não revelou a existência de toxicidade. A administração diária de 20×10^6 UI/kg/dia durante 3 meses ao macaco cynomolgus não causou toxicidade digna de nota. Foi demonstrada toxicidade em macacos que receberam 100×10^6 UI/kg/dia durante 3 meses.

Os estudos realizados com o interferão em primatas não humanos revelaram alterações do ciclo menstrual (ver secção 4.4).

Os resultados obtidos nos estudos de reprodução animal indicam que o interferão alfa-2b recombinante não foi teratogénico no rato e no coelho nem afetou negativamente a gravidez, o desenvolvimento fetal ou a capacidade de reprodução em crias do rato submetidas a tratamento. O interferão alfa-2b demonstrou exercer efeitos abortivos na *Macaca mulatta* (macaco Rhesus) em doses 90 e 180 vezes superiores à dose intramuscular ou subcutânea recomendada de 2 milhões de UI/m². Foram observados casos de aborto em todos os grupos posológicos (7,5 milhões, 15 milhões e 30 milhões de UI/kg), sendo a sua incidência estatisticamente significativa *versus* os grupos de controlo tratados com as

doses intermédias e elevadas (correspondendo a 90 e 180 vezes a dose intramuscular ou subcutânea recomendada de 2 milhões de UI/m²). Sabe-se que a administração de doses elevadas de outras formas de interferões alfa e beta pode produzir efeitos anovulatórios e abortivos relacionados com a dose no macaco Rhesus.

Os estudos de mutagenicidade realizados com interferão alfa-2b não revelaram quaisquer acontecimentos adversos.

IntronA com ribavirina

Não foram conduzidos estudos em animais jovens para examinar os efeitos do tratamento com interferão alfa-2b sobre o crescimento, o desenvolvimento, a maturação sexual e o comportamento. Resultados de toxicidade juvenil pré-clínica demonstraram uma pequena diminuição relacionada com a dose no crescimento em ratos recém-nascidos que receberam ribavirina (ver secção 5.3 do RCM do Rebetol se o IntronA se destinar a ser administrado em associação com a ribavirina).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Fosfato dissódico anidro
Fosfato monossódico di-hidratado
Edetato dissódico
Cloreto de sódio
M-cresol
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

18 meses.

Dentro do prazo de validade, para efeitos de transporte, a solução deve ser mantida a temperaturas iguais ou inferiores a 25°C durante um período de até sete dias antes da sua utilização. Durante esse período, o IntronA pode ser recolocado em qualquer momento no frigorífico. Se o produto não for utilizado durante o período de sete dias, não poderá ser recolocado no frigorífico e tem de ser eliminado.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).
Não congelar.
Condições de conservação do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

1 ml de solução (correspondente a 10 MUI) está contido num frasco de dose unitária para injetáveis (vidro tipo I) com rolha (borracha de halobutilo) num vedante “flip-off” (alumínio) com tampa (polipropileno).

IntronA é fornecido como:

- Embalagem de 1 frasco para injetáveis

- Embalagem de 1 frasco para injetáveis, 1 seringa para injetáveis de 2 ml, 1 agulha para injeção e 1 toalhete de limpeza
- Embalagem de 6 frascos para injetáveis, 6 seringas para injetáveis de 2 ml, 6 agulhas para injeção e 6 toalhetes de limpeza
- Embalagem de 12 frascos para injetáveis, 12 seringas para injetáveis de 2 ml, 12 agulhas para injeção e 12 toalhetes de limpeza

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Nem todas as apresentações e dosagens são apropriadas para algumas indicações. Assegure-se de que seleciona uma apresentação e dosagem apropriadas.

IntronA solução injetável ou para perfusão pode ser injetado diretamente após se extraírem do frasco as doses apropriadas, utilizando uma seringa para injetáveis estéril.

São fornecidas com o folheto informativo instruções detalhadas para a utilização do produto por via subcutânea (ver “Como auto-injetar IntronA”).

Preparação de IntronA para perfusão intravenosa: a perfusão deve ser preparada imediatamente antes da utilização. Embora seja possível utilizar um frasco para injetáveis de qualquer volume para medir a dose requerida, a concentração final de interferão na solução de cloreto de sódio não deve ser inferior a 0,3 milhões de UI/ml. A dose apropriada de IntronA é retirada do(s) frasco(s), adicionada a 50 ml de uma solução injetável de 9 mg/ml de cloreto de sódio (0,9%) contida num saco de PVC ou frasco para injetáveis de vidro para administração por via intravenosa e administrada durante 20 minutos.

Nenhum outro medicamento poderá ser perfundido concomitantemente com IntronA.

À semelhança do que se verifica com todos os medicamentos para uso parentérico, IntronA solução injetável ou para perfusão deve ser submetido a uma observação visual antes da administração para deteção de partículas estranhas e descoloração. A solução deve apresentar-se transparente e incolor.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Waarderweg 39
 2031 BN Haarlem
 Países Baixos

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/127/019
 EU/1/99/127/020
 EU/1/99/127/021
 EU/1/99/127/022

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 9 de março de 2000
 Data da última renovação: 9 de março de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

IntronA 18 milhões de UI/3 ml solução injetável ou para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco de solução injetável ou para perfusão contém 18 milhões de UI de interferão alfa-2b recombinante produzido em *E. coli* por tecnologia de ADN recombinante em 3 ml de solução.

Um ml de solução contém 6 milhões de UI de interferão alfa-2b.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável ou para perfusão.

Solução transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hepatite B crónica

Tratamento de doentes adultos com hepatite B crónica associada a sinais de replicação do vírus de hepatite B (presença de ADN do vírus da hepatite B (ADN-VHB) e antígeno da hepatite B (AgHbe), níveis elevados de alaninaminotransferase (ALT) e inflamação hepática ativa e/ou fibrose comprovadas histologicamente.

Hepatite C crónica

Antes de iniciar o tratamento com IntronA, deve ter-se em consideração os resultados dos ensaios clínicos que compararam IntronA com interferão peguilado (ver secção 5.1).

Doentes adultos

IntronA é indicado para o tratamento de doentes adultos com hepatite C crónica que apresentam níveis elevados de transaminases sem descompensação hepática e que são positivos para o ARN do vírus da hepatite C (ARN-VHC) (ver secção 4.4).

O melhor método para utilizar IntronA nesta indicação é em associação com a ribavirina.

Crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes

IntronA é indicado, num regime de associação com a ribavirina, para o tratamento de crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes com hepatite C crónica não submetidos a uma terapêutica prévia, sem descompensação hepática e que são positivos para ARN-VHC.

Quando se toma a decisão de não adiar o tratamento até à idade adulta, é importante considerar que a terapêutica de associação induziu uma inibição do crescimento que resultou, em alguns doentes, numa redução da altura final em adulto.

A decisão de tratar deve ser ponderada caso a caso (ver secção 4.4.).

Tricoleucemia

Tratamento de doentes com tricoleucemia.

Leucemia mielogénica crónica

Monoterapia

Tratamento de doentes adultos com cromossoma Filadélfia ou com leucemia mielogénica crónica com translocação bcr/abl.

A experiência clínica indica que é possível obter uma resposta hematológica e citogenética major/minor na maioria dos doentes tratados. Uma resposta citogenética major é definida por <34% de células leucémicas Ph⁺ na medula óssea, enquanto uma resposta minor corresponde a ≥34%, mas <90% de células Ph⁺ na medula.

Terapêutica combinada

A terapêutica combinada de interferão alfa-2b com citarabina (Ara-C), administrada durante os primeiros 12 meses de tratamento, tem demonstrado melhorar significativamente a taxa de resposta citogenética major e prolongar significativamente a sobrevida global aos três anos em comparação com interferão alfa-2b em monoterapia.

Mieloma múltiplo

Como terapêutica de manutenção em doentes que atingiram remissão objetiva (redução superior a 50% da proteína do mieloma) na sequência de uma quimioterapia de indução inicial.

A experiência clínica atual indica que a terapêutica de manutenção com interferão alfa-2b prolonga a fase de estabilização (plateau); não foram, no entanto, demonstrados de forma conclusiva efeitos na sobrevida global.

Linfoma folicular

Tratamento do linfoma folicular com grande massa tumoral como adjuvante numa quimioterapia de indução combinada adequada, nomeadamente, um protocolo tipo CHOP. Considera-se que existe uma grande massa tumoral na presença de, pelo menos, uma das seguintes situações: massa tumoral volumosa (>7 cm), envolvimento de três ou mais cadeias ganglionares (cada >3 cm), sintomatologia sistémica (perda de peso corporal >10%, pirexia >38°C durante mais de 8 dias ou sudorese noturna), esplenomegalia para além da área umbilical, síndrome de obstrução ou compressão de um órgão principal, envolvimento orbital ou epidural, efusão serosa ou leucemia.

Tumor carcinóide

Tratamento de tumores carcinóides com metástases ganglionares ou hepáticas e com "síndrome carcinóide".

Melanoma maligno

Como terapêutica adjuvante em doentes que se encontram em remissão após cirurgia mas que estejam em risco de recorrência sistémica, por ex., em doentes com envolvimento dos gânglios linfáticos primário ou recorrente (clínica ou histologicamente).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deverá ser iniciado por um médico com experiência no tratamento da doença.

Nem todas as apresentações e dosagens são apropriadas para algumas indicações. Têm de ser selecionadas a apresentação e dosagem apropriadas.

Na eventualidade de se desenvolverem acontecimentos adversos no decurso do tratamento com IntronA para qualquer indicação, deve alterar-se a posologia ou suspender-se temporariamente a terapêutica até ao desaparecimento dos acontecimentos adversos. O tratamento com IntronA deve ser interrompido caso se verifique desenvolvimento de intolerância persistente ou recorrente após um ajuste posológico adequado ou em caso de progressão da doença. Compete ao médico decidir se o doente pode autoadministrar a dose em regimes posológicos de manutenção administrados por via subcutânea.

Hepatite B crônica

A posologia recomendada varia entre 5 e 10 milhões de UI administradas por via subcutânea três vezes por semana (em dias alternados) durante um período de 4 a 6 meses.

A dose administrada deve ser reduzida em 50% em caso de ocorrência de afeções hematológicas (leucócitos $<1.500/\text{mm}^3$, granulócitos $<1.000/\text{mm}^3$, plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$). O tratamento deve ser interrompido em caso de leucopenia grave ($<1.200/\text{mm}^3$), neutropenia grave ($<750/\text{mm}^3$) ou trombocitopenia grave ($<70.000/\text{mm}^3$).

Relativamente a todos os doentes: a terapêutica com IntronA deve ser interrompida se não for observada melhoria do ADN-VHB sérico após 3 a 4 meses de tratamento (na dose máxima tolerada).

Hepatite C crônica

Adultos

O IntronA é administrado a doentes adultos por via subcutânea numa dose de 3 milhões de UI três vezes por semana (em dias alternados), quer seja utilizado em monoterapia, quer em associação com a ribavirina.

Crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes

O IntronA 3 MUI/m² é administrado por via subcutânea 3 vezes por semana (em dias alternados) em associação com as cápsulas ou com a solução oral de ribavirina administrada por via oral em duas doses diárias repartidas tomadas com alimentos (de manhã e à noite).

(Ver o RCM de ribavirina cápsulas no que se refere à dose das cápsulas de ribavirina e às diretivas sobre alterações posológicas da terapêutica combinada. Para doentes pediátricos com um peso <47 kg ou que não consigam engolir cápsulas, ver o RCM de ribavirina solução oral.)

Doentes com recidiva (adultos)

O IntronA é administrado em associação com a ribavirina. Com base nos resultados obtidos em ensaios clínicos em que se dispõe de dados relativos a 6 meses de tratamento, recomenda-se que os doentes sejam tratados com IntronA em associação com a ribavirina durante um período de 6 meses.

Doentes não submetidos previamente a tratamento (adultos)

A eficácia de IntronA é potenciada quando o fármaco é administrado em associação com a ribavirina. O IntronA deve ser administrado isoladamente, sobretudo, em caso de intolerância ou contra-indicação à ribavirina.

- IntronA em associação com a ribavirina

Com base nos resultados obtidos em ensaios clínicos, em que se dispõe de dados relativos a 12 meses de tratamento, recomenda-se que os doentes sejam tratados com IntronA em associação com a ribavirina durante um período mínimo de 6 meses.

O tratamento deve ser continuado durante um período adicional de 6 meses (i.e., um total de 12 meses) nos doentes em que tenha ocorrido negatificação do ARN-VHC no mês 6 e com genótipo 1 do vírus (determinado numa amostra colhida pré-tratamento) e uma elevada carga viral pré-tratamento.

Existem outros fatores de prognóstico negativos (idade >40 anos, sexo masculino, fibrose em ponte) que devem ser tomados em consideração ao prolongar a terapêutica até aos 12 meses.

No decurso dos ensaios clínicos, os doentes em que não se obteve uma resposta virológica após 6 meses de tratamento (ARN-VHC abaixo do limite de deteção inferior) não evidenciaram uma resposta viral mantida (ARN-VHC abaixo do limite de deteção inferior seis meses após a suspensão do tratamento).

- IntronA em monoterapia

Embora a duração ótima da terapêutica com IntronA em monoterapia não se encontre ainda definitivamente estabelecida, recomenda-se administrar a terapêutica durante um período de 12 a 18 meses.

Recomenda-se que os doentes sejam tratados com IntronA em monoterapia durante um período mínimo de 3 a 4 meses, após o que deverá proceder-se à determinação do estado de ARN-VHC. O tratamento deve ser mantido em doentes negativos para ARN-VHC.

Doentes não submetidos previamente a tratamento (crianças e adolescentes)

Foram estudadas a segurança e a eficácia de IntronA em associação com ribavirina em crianças e adolescentes que não tinham sido submetidos a uma terapêutica prévia para a hepatite C crónica.

Duração do tratamento para crianças e adolescentes

- **Genótipo 1:** a duração de tratamento recomendada é de um ano. É altamente improvável que os doentes que não atinjam a resposta virológica às 12 semanas venham a apresentar resposta virológica mantida (valor preditivo negativo de 96%). Assim, recomenda-se que a terapêutica de associação de IntronA/ribavirina seja suspensa em crianças e doentes adolescentes se, na semana 12, os seus níveis de ARN-VHC tiverem baixado $<2 \log_{10}$ em comparação com o pré-tratamento ou se tiverem ARN-VHC detetável na semana 24 de tratamento.
- **Genótipos 2/3:** a duração de tratamento recomendada é de 24 semanas.

Tricoleucemia

A posologia recomendada é de 2 milhões de UI/m² administradas por via subcutânea três vezes por semana (em dias alternados) tanto em doentes esplenectomizados como em doentes não esplenectomizados. Na maioria dos doentes com tricoleucemia, verifica-se normalização de uma ou mais variáveis hematológicas no período de um a dois meses de tratamento com IntronA. Para se obter melhoria das três variáveis hematológicas (contagem de granulócitos e de plaquetas e valor da hemoglobina), poderá ser necessário um tratamento de seis ou mais meses. Este regime deve ser mantido, exceto se se verificar rápida progressão da doença ou manifestação de intolerância grave.

Leucemia mielogénica crónica

A posologia de IntronA recomendada é de 4 a 5 milhões de UI/m² administrada diariamente por via subcutânea. Alguns doentes têm demonstrado obter benefícios com uma dose de 5 milhões de UI/m² de IntronA administrada diariamente por via subcutânea em associação com 20 mg/m² de citarabina (Ara-C) administrada diariamente por via subcutânea durante 10 dias por mês (até uma dose diária máxima de 40 mg). Quando a contagem de leucócitos se encontra estável, deve administrar-se a dose máxima tolerada de IntronA (4 a 5 milhões de UI/m² por dia) para manter a remissão hematológica.

A terapêutica com IntronA deve ser suspensa após 8 a 12 semanas de tratamento se não tiver sido atingida, pelo menos, uma remissão hematológica parcial ou uma cito-redução clinicamente significativa.

Mieloma múltiplo

Terapêutica de manutenção

Em doentes que se encontrem numa fase de estabilização (redução superior a 50% da proteína do mieloma) na sequência de uma quimioterapia de indução inicial, o interferão alfa-2b pode ser administrado em monoterapia por via subcutânea numa dose de 3 milhões de UI/m² três vezes por semana (em dias alternados).

Linfoma folicular

Conjuntamente com quimioterapia, o interferão alfa-2b pode ser administrado por via subcutânea numa dose de 5 milhões de UI três vezes por semana (em dias alternados) durante um período de 18 meses. Embora se recomende a utilização de protocolos tipo CHOP, dispõe-se apenas de experiência clínica com CHVP (combinação de ciclofosfamida, doxorrubicina, teniposido e prednisolona).

Tumor carcinóide

A dose habitual é de 5 milhões de UI (3 a 9 milhões de UI) administrada por via subcutânea três vezes por semana (em dias alternados). Os doentes com doença avançada poderão requerer uma dose diária de 5 milhões de UI. O tratamento deve ser temporariamente suspenso durante e após a cirurgia. A terapêutica deverá prosseguir enquanto o doente responder ao tratamento com interferão alfa-2b.

Melanoma maligno

Como terapêutica de indução, o interferão alfa-2b é administrado por via intravenosa numa dose de 20 milhões de UI/m² diariamente, cinco dias por semana, durante um período de quatro semanas; a dose calculada de interferão alfa-2b é adicionada a uma solução injetável de 9 mg/ml (0,9%) de cloreto de sódio e administrada em perfusão durante 20 minutos (ver secção 6.6). Como terapêutica de manutenção, a dose recomendada é de 10 milhões de UI/m² administrada por via subcutânea três dias por semana (em dias alternados) durante 48 semanas.

Na eventualidade de ocorrerem acontecimentos adversos graves durante o tratamento com interferão alfa-2b, em particular, se a contagem de granulócitos descer para valores <500/mm³ ou se os níveis de alaninaminotransferase/aspartataminotransferase (ALT/AST) atingirem valores >5 vezes o limite superior do normal, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até ao desaparecimento dos acontecimentos adversos. O tratamento com interferão alfa-2b deve ser reiniciado com 50% da dose anterior. Deve suspender-se a terapêutica com interferão alfa-2b em caso de persistência de intolerância após ajuste da posologia, de a contagem de granulócitos descer para <250/mm³ ou de os níveis de ALT/AST atingirem valores >10 vezes o limite superior do normal.

Embora se desconheça qual é a dose ideal (mínima) que permite obter um benefício clínico completo, os doentes devem ser tratados com a dose recomendada, reduzindo-se a dose em função da toxicidade, conforme atrás descrito.

O IntronA pode ser administrado utilizando seringas para injetáveis descartáveis de vidro ou de plástico.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Antecedentes de doença cardíaca grave pré-existente, por ex., insuficiência cardíaca congestiva não controlada, enfarte do miocárdio recente, perturbações graves do ritmo cardíaco.
- Disfunção renal ou hepática grave, incluindo a causada por metástases.
- Epilepsia e/ou alteração da função do sistema nervoso central (SNC) (ver secção 4.4).
- Hepatite crónica com cirrose hepática descompensada.
- Hepatite crónica em doentes submetidos a um tratamento atual ou recente com fármacos imunossuppressores, excluindo desmame recente de corticosteroides.
- Hepatite autoimune ou antecedentes de doença autoimune; recetores de transplantes imunodeprimidos.
- Doença da tiroide pré-existente, salvo se for controlável com um tratamento convencional.
- Terapêutica combinada de IntronA com telbivudina.

Crianças e adolescentes

- Existência ou antecedentes de perturbação grave do foro psiquiátrico, particularmente, depressão grave, ideação suicida ou tentativa de suicídio.

Terapêutica combinada com ribavirina

Ver também o RCM da ribavirina caso se pretenda administrar IntronA em associação com a ribavirina em doentes com hepatite C crónica.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Sistema nervoso central (SNC) e psiquiátrico

Têm sido observados em alguns doentes efeitos graves sobre o SNC, particularmente, depressão, ideação suicida e tentativa de suicídio, durante o tratamento com IntronA e, mesmo após a suspensão do tratamento, maioritariamente, durante o período de acompanhamento de 6 meses. Entre as crianças e os adolescentes tratados com IntronA em associação com ribavirina, a ideação suicida ou tentativas de suicídio foram notificadas mais frequentemente em comparação com os doentes adultos (2,4% *versus* 1%) durante o tratamento e o período de acompanhamento de 6 meses após o tratamento. Tal como em doentes adultos, as crianças e os adolescentes sofreram outros acontecimentos adversos psiquiátricos (por ex., depressão, labilidade emocional e sonolência). Têm sido observados outros efeitos sobre o SNC com os interferões alfa, incluindo comportamento agressivo (por vezes dirigido contra outras pessoas tal como ideação homicida), afeções bipolares, mania, confusão e alterações do estado mental. Os doentes devem ser cuidadosamente vigiados para deteção de quaisquer sinais ou sintomas de perturbações do foro psiquiátrico. Face a esta sintomatologia, o médico assistente deverá ter em conta a gravidade potencial destes efeitos indesejáveis e ponderar a necessidade de tratamento apropriado. Em caso de persistência ou agravamento dos sintomas psiquiátricos ou de identificação de ideação suicida ou homicida, recomenda-se a suspensão do tratamento com IntronA e o acompanhamento do doente, com intervenção psiquiátrica, se apropriado.

Doentes com existência ou antecedentes de perturbações graves do foro psiquiátrico:

Se for considerado necessário um tratamento com interferão alfa-2b em doentes adultos com existência ou antecedentes de perturbações graves do foro psiquiátrico, este apenas deve ser iniciado após ter sido assegurado um diagnóstico individualizado apropriado e uma abordagem terapêutica da perturbação do foro psiquiátrico.

A utilização de interferão alfa-2b em crianças e adolescentes com existência ou antecedentes de perturbações graves do foro psiquiátrico é contraindicada (ver secção 4.3).

Doentes que consumam/abusem de substâncias:

Doentes infetados com VHC que apresentam concomitantemente perturbações associadas ao consumo de substâncias (álcool, canábis, etc.) têm um risco aumentado de desenvolver perturbações do foro psiquiátrico ou exacerbação das perturbações do foro psiquiátrico pré-existentes quando tratados com interferão alfa. Caso o tratamento com interferão alfa seja considerado necessário nestes doentes, a presença de comorbilidades psiquiátricas e potencial para consumo de outras substâncias devem ser cuidadosamente avaliados e adequadamente geridos antes de iniciar a terapêutica. Se necessário, deve ser considerada uma abordagem interdisciplinar, incluindo um profissional de saúde mental ou especialista em dependências, para avaliar, tratar e seguir o doente. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante e mesmo após a descontinuação do tratamento.

Recomenda-se a intervenção precoce em caso de reincidência ou desenvolvimento de perturbações do foro psiquiátrico e consumo de substâncias.

Crianças e população adolescente: crescimento e desenvolvimento (hepatite C crónica)

No decurso da terapêutica de associação de interferão (convencional e peguado)/ribavirina durante um período de até 48 semanas em doentes com idades compreendidas entre os 3 e os 17 anos, foram frequentes a perda de peso e a inibição do crescimento (ver secções 4.8 e 5.1). Os dados a um prazo mais longo disponíveis em crianças tratadas com a terapêutica de associação de interferão convencional/ribavirina são também indicativos de um atraso substancial do crescimento (diminuição no percentil de altura >15 quando comparado com o valor base) em 21% das crianças (n=20), apesar de o tratamento estar suspenso há mais de 5 anos. Para 14 destas crianças foi possível obter dados relativos à altura final em adulto, 12 das quais continuaram a revelar défices de altura > percentil 15, 10 a 12 anos após o término do tratamento.

Avaliação do benefício/risco em crianças caso a caso

O benefício esperado do tratamento deve ser cuidadosamente avaliado tendo em conta os resultados de segurança em crianças e adolescentes nos ensaios clínicos (ver secções 4.8 e 5.1).

- É importante considerar que a terapêutica de associação induziu uma inibição do crescimento que resultou numa redução da altura final em adulto em alguns doentes.
- O risco deve ser avaliado face às características da doença da criança, tais como a evidência da progressão da doença (principalmente, fibrose), comorbilidades que possam influenciar negativamente a progressão da doença (tal como a coinfeção por VIH), assim como fatores de prognóstico de resposta (genótipo do VHC e carga viral).

Sempre que possível, a criança deve ser tratada após a fase de maior crescimento da puberdade com vista a reduzir o risco de inibição de crescimento. Não existem dados sobre os efeitos a longo prazo na maturação sexual.

Reações de hipersensibilidade

Foram observados durante a terapêutica com IntronA casos raros de reações de hipersensibilidade de carácter agudo (por ex., urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia) ao interferão alfa-2b. Caso se verifique uma reação deste tipo, deve interromper-se o medicamento e instituir-se uma terapêutica clínica adequada. Os casos de exantema transitório não justificam a interrupção da terapêutica.

Reações adversas, incluindo prolongamento dos marcadores da coagulação e alterações da função hepática

A ocorrência de reações adversas moderadas a graves poderá requerer a modificação do regime posológico do doente ou, em alguns casos, a suspensão da terapêutica com IntronA. IntronA aumenta o risco de descompensação hepática e morte em doentes com cirrose.

O tratamento com IntronA deverá ser suspenso em doentes com hepatite crónica que desenvolvam prolongamento dos marcadores da coagulação, indicativo de decomposição hepática.

Qualquer doente que desenvolva alterações da função hepática durante o tratamento com IntronA deve ser mantido sob rigorosa vigilância, devendo suspender-se o tratamento caso se verifique progressão dos sinais e sintomas.

Em doentes cirróticos, deve ser feita uma monitorização cuidadosa das enzimas hepáticas e da função hepática.

Hipotensão

Durante a terapêutica com IntronA ou até dois dias após o final do tratamento pode ocorrer hipotensão que exija uma terapêutica de suporte.

Necessidade de hidratação adequada

Os doentes submetidos a uma terapêutica com IntronA devem receber uma hidratação adequada, visto terem sido observados casos de hipotensão relacionados com depleção de líquidos. Poderá ser necessário proceder-se à reidratação.

Pirexia

Embora a pirexia possa estar associada a síndrome gripal referida habitualmente durante a terapêutica com interferão, deverão excluir-se outras causas de pirexia persistente.

Doentes com patologias clínicas debilitantes

O IntronA deve ser utilizado com precaução em doentes com patologias clínicas debilitantes, como antecedentes de doença pulmonar (por ex., doença pulmonar obstrutiva crónica) ou diabetes mellitus com tendência para cetoacidose. Deverá também ter-se precaução com doentes com alterações da coagulação (por ex., tromboflebite, embolismo pulmonar) ou mielossupressão grave.

Alterações pulmonares

Têm sido observados casos raros de infiltrados pulmonares, pneumonite e pneumonia que resultaram, ocasionalmente, em morte em doentes tratados com interferão alfa, incluindo os tratados com IntronA. A etiologia destes casos não se encontra definida. Estes sintomas foram relatados com maior frequência quando o interferão alfa foi administrado concomitantemente com shosaikoto, um medicamento fitofarmacêutico de origem chinesa (ver secção 4.5). Qualquer doente que desenvolva pirexia, tosse, dispneia ou outra sintomatologia respiratória deverá ser submetido a uma radiografia do

tórax. Se a radiografia do tórax revelar a presença de infiltrados pulmonares ou existirem sinais evidentes de insuficiência funcional pulmonar, deve manter-se o doente sob cuidadosa observação e, se apropriado, suspender o tratamento com interferão alfa. Embora estes casos tenham sido descritos com maior frequência em doentes com hepatite C crónica tratados com interferão alfa, foram também referidos em doentes com doenças oncológicas medicados com interferão alfa. A suspensão imediata da administração do interferão alfa e o tratamento com corticosteroides parecem estar associados à resolução dos acontecimentos adversos pulmonares.

Acontecimentos adversos oculares

Acontecimentos adversos oculares (ver secção 4.8), incluindo hemorragias da retina, manchas tipo algodão, descolamento seroso da retina e obstrução das artérias ou das veias da retina, têm sido referidos raramente após o tratamento com interferões alfa. Todos os doentes devem ser submetidos a um exame oftalmológico antes de iniciar o tratamento. Qualquer doente que refira alterações da acuidade visual ou dos campos visuais ou qualquer outra sintomatologia oftalmológica durante o tratamento com IntronA deve ser imediatamente submetido a um exame oftalmológico completo. Recomenda-se a realização de exames oculares periódicos durante o tratamento com IntronA, particularmente, em doentes com patologias que possam estar associadas à retinopatia, tais como diabetes mellitus ou hipertensão. Deve ser ponderada a suspensão do tratamento com IntronA em doentes que desenvolvam novas patologias oftalmológicas ou o agravamento de patologias existentes.

Obnubilação, coma e encefalopatias

Têm sido observados casos mais significativos de obnubilação e coma, incluindo casos de encefalopatia, em alguns doentes, geralmente idosos, tratados com as doses mais elevadas. Embora estes efeitos sejam geralmente reversíveis, em alguns doentes, a resolução completa poderá demorar até três semanas. Em casos muito raros, ocorreram crises convulsivas com doses elevadas de IntronA.

Doentes com alterações cardíacas pré-existentes

Deve proceder-se a uma cuidadosa monitorização dos doentes adultos com antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva, enfarte do miocárdio e/ou arritmias cardíacas anteriores ou atuais que necessitem de ser submetidos a uma terapêutica com IntronA. Recomenda-se que os doentes com doenças cardíacas pré-existentes e/ou doenças oncológicas em estadios avançados sejam submetidos a um electrocardiograma antes e durante o tratamento. As arritmias cardíacas (essencialmente supraventriculares) respondem geralmente à terapêutica convencional, mas podem requerer a suspensão da terapêutica com IntronA. Não existem dados em crianças e adolescentes com antecedentes de doença cardíaca.

Hipertrigliceridemia

Têm sido observados casos de hipertrigliceridemia e agravamento de hipertrigliceridemia, por vezes grave. Consequentemente, recomenda-se a monitorização dos níveis lipídicos.

Doentes com psoríase e sarcoidose

Devido à existência de relatos de exacerbação de doença psoriática e sarcoidose pré-existentes pelo interferão alfa, recomenda-se a utilização de IntronA em doentes com psoríase ou sarcoidose apenas se o potencial benefício justificar o potencial risco.

Rejeição de enxertos renais e hepáticos

Os dados preliminares indicam que a terapêutica com o interferão alfa pode estar associada a um aumento da taxa de rejeição de enxertos renais. Foi também notificada rejeição de enxertos hepáticos.

Autoanticorpos e doenças autoimunes

Tem sido referido o desenvolvimento de autoanticorpos e doenças autoimunes durante o tratamento com interferões alfa. Os doentes com predisposição para o desenvolvimento de doenças autoimunes podem ter um risco mais elevado. Os doentes com sinais e sintomas compatíveis com doenças autoimunes devem ser monitorizados cuidadosamente e a relação benefício-risco da terapêutica prolongada com interferão deverá ser reavaliada (ver também secção 4.4 Hepatite C crónica, Monoterapia (alterações da tiroide) e secção 4.8).

Foram relatados casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) em doentes com hepatite C crónica tratados com interferão. Esta síndrome é uma doença inflamatória granulomatosa que afeta os olhos, sistema auditivo, meninges e pele. Se houver suspeita de síndrome de VKH, o tratamento antiviral deverá ser interrompido e considerada a terapêutica com corticosteroides (ver secção 4.8).

Quimioterapia concomitante

A administração de IntronA em associação com outros agentes quimioterapêuticos (por ex., Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, teniposido) poderá provocar um aumento do risco de toxicidade (gravidade e duração) que poderá ser fatal ou potencialmente fatal devido à administração concomitante do fármaco. Os acontecimentos adversos fatais ou potencialmente fatais referidos com maior frequência incluem mucosite, diarreia, neutropenia, compromisso renal e perturbação dos eletrólitos. Devido ao risco de aumento da toxicidade, é necessário proceder a cuidadosos ajustes das doses de IntronA e dos agentes quimioterapêuticos concomitantes (ver secção 4.5). Quando o IntronA é utilizado com a hidroxiureia, a frequência e a gravidade da vasculite cutânea podem aumentar.

Hepatite C crónica

Terapêutica combinada com ribavirina

Ver também o RCM da ribavirina caso se pretenda administrar o IntronA em associação com a ribavirina em doentes com hepatite C crónica.

Foi efetuada uma biópsia hepática em todos os doentes dos estudos de hepatite C crónica antes da sua inclusão, mas, em certos casos (por ex. doentes com genótipos 2 e 3), o tratamento poderá ser possível sem confirmação histológica. Deverão ser consultadas as orientações atuais de tratamento no sentido de determinar a necessidade de uma biópsia hepática antes de iniciar o tratamento.

Monoterapia

Em casos pouco frequentes, os doentes adultos submetidos a um tratamento com IntronA por hepatite C crónica desenvolveram alterações da função tiroideia, quer hipotiroidismo, quer hipertiroidismo. Em ensaios clínicos da terapêutica com IntronA, no conjunto dos doentes, 2,8% dos doentes desenvolveram alterações da função tiroideia. Estas alterações foram controladas pela terapêutica convencional utilizada na disfunção da função tiroideia. Desconhece-se qual o mecanismo do IntronA que poderá ser responsável pela alteração da função tiroideia. Antes do início da terapêutica com IntronA para o tratamento da hepatite C crónica, deve proceder-se à determinação dos níveis séricos da tirotrófina (TSH). Qualquer alteração da função tiroideia detetada nessa altura deverá ser tratada com uma terapêutica convencional. Poderá iniciar-se o tratamento com IntronA se a medicação permitir manter os níveis de TSH dentro dos limites normais. Devem determinar-se os níveis da TSH se, no decurso da terapêutica com IntronA, um doente desenvolver sintomatologia compatível com uma possível disfunção tiroideia. Mesmo em presença de disfunções da tiroide, poderá prosseguir-se com o tratamento com IntronA se a medicação permitir manter os níveis da TSH dentro dos limites normais. A suspensão da terapêutica com IntronA em doentes com hepatite crónica não esteve associada a reversão da disfunção tiroideia durante o tratamento (ver também Monitorização suplementar da tiroide específica para crianças e adolescentes).

Monitorização suplementar da tiroide específica para crianças e adolescentes

Aproximadamente 12% das crianças tratadas com a terapêutica de associação de interferão alfa-2b e ribavirina desenvolveram um aumento na hormona estimuladora da tiroide (TSH). Outros 4% tiveram uma diminuição transitória abaixo do limite inferior do normal. Antes do início da terapêutica com IntronA, tem de se proceder à avaliação dos níveis da TSH e qualquer alteração na tiroide detetada na altura tem de ser tratada com terapêutica convencional. A terapêutica com IntronA pode ser iniciada se se conseguir manter os níveis da TSH dentro do normal através da medicação. Tem sido observada disfunção da tiroide durante o tratamento com interferão alfa-2b e ribavirina. Se forem detetadas alterações na tiroide, a situação da tiroide do doente deve ser avaliada e tratada conforme clinicamente apropriado. As crianças e os adolescentes devem ser monitorizados a cada 3 meses para despiste de disfunção da tiroide (por ex., TSH).

Coinfecção VHC/VIH

Os doentes coinfectados com VIH e tratados com terapêutica antirretroviral de alta atividade (HAART) podem estar em maior risco de desenvolver acidose láctica. A adição de IntronA e ribavirina à terapêutica HAART deve ser efetuada com cuidado (consultar o RCM da ribavirina). Os doentes tratados com a terapêutica combinada de IntronA e ribavirina e zidovudina poderão estar em maior risco de desenvolver anemia.

Doentes coinfectados com cirrose avançada que recebam HAART podem ter um risco maior de descompensação hepática e morte. Adicionar o tratamento com interferões alfa em monoterapia ou em associação com ribavirina pode aumentar o risco neste subgrupo populacional.

Coinfecção VHC/VHB

Foram notificados casos de reativação do vírus da hepatite B (alguns deles com consequências graves) em doentes coinfectados com o vírus da hepatite B e C tratados com interferão. A frequência desta reativação é aparentemente baixa.

Antes do início do tratamento da hepatite C com interferão, deve ser efetuada a pesquisa de hepatite B em todos os doentes. Os doentes coinfectados com hepatite B e C devem ser monitorizados e controlados de acordo com as orientações clínicas atuais.

Afeções dentais e periodontais

Têm sido notificadas afeções dentais e periodontais, que podem levar a perda de dentes em doentes que recebem terapêutica combinada de IntronA com a ribavirina. Adicionalmente, a boca seca pode danificar a dentição e as membranas mucosas da boca durante o tratamento prolongado com a associação de IntronA e ribavirina. Os doentes devem lavar cuidadosamente os dentes duas vezes por dia e ser submetidos a exames dentários regulares. Adicionalmente, alguns doentes podem ter vômitos. Se ocorrer esta reação, os doentes devem ser aconselhados a lavar a boca cuidadosamente após o vômito.

Exames laboratoriais

Deverão ser realizados exames laboratoriais e análises bioquímicas de rotina (hemograma completo e diferencial, número de plaquetas, eletrólitos, enzimas hepáticas, proteína sérica, bilirrubina sérica e creatinina sérica) em todos os doentes antes e periodicamente durante o tratamento sistémico com IntronA.

Durante o tratamento das hepatites B ou C, o esquema de realização dos exames laboratoriais semanais recomendado é nas semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16 e, subsequentemente, de dois em dois meses até ao final do tratamento. Caso os níveis de ALT aumentem para valores iguais ou superiores a 2 vezes os níveis basais durante a terapêutica com IntronA, poderá prosseguir-se com a terapêutica com IntronA, salvo se forem observados sinais e sintomas de insuficiência hepática. Durante os períodos em que se registarem subidas dos níveis de ALT, têm de ser realizadas a intervalos de duas semanas as seguintes provas da função hepática: ALT, tempo de protrombina, fosfatase alcalina, albumina e bilirrubina.

Em doentes tratados por melanoma maligno, deve proceder-se semanalmente à monitorização da função hepática, do leucograma e diferencial durante a fase de indução da terapêutica e, mensalmente, durante a fase de manutenção da terapêutica.

Efeito sobre a fertilidade

O interferão pode afetar a fertilidade (ver secções 4.6 e 5.3).

Informação importante relativa a alguns componentes de IntronA

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por 3 ml, ou seja, é praticamente isento de sódio.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Só foram realizados estudos de interação em adultos.

Os narcóticos, hipnóticos ou sedativos devem ser administrados com precaução quando utilizados concomitantemente com IntronA.

Não foram ainda totalmente avaliadas as interações entre o IntronA e outros medicamentos. Deve ter-se precaução ao administrar IntronA em associação com outros agentes potencialmente mielossupressores.

Os interferões podem afetar o processo metabólico oxidativo. Este facto deve ser tido em consideração durante a terapêutica concomitante com medicamentos que são metabolizados através desta via, tal como os derivados da xantina teofilina ou aminofilina. Durante a terapêutica concomitante com agentes xantínicos, deve proceder-se à monitorização dos níveis de teofilina e efetuar os ajustes posológicos, se necessário.

Têm sido observados casos raros de infiltrados pulmonares, pneumonite e pneumonia que resultaram, ocasionalmente, em morte em doentes tratados com interferão alfa, incluindo os tratados com IntronA. A etiologia destes casos não se encontra definida. Estes sintomas foram relatados com maior frequência quando o interferão alfa foi administrado concomitantemente com shosaikoto, um medicamento fitofarmacêutico de origem chinesa (ver secção 4.4).

A administração de IntronA em associação com outros agentes quimioterapêuticos (por ex., Ara-C, ciclofosfamida, doxorrubicina, teniposido) poderá provocar um risco aumentado de toxicidade (gravidade e duração) (ver secção 4.4).

Ver também o RCM da ribavirina caso se pretenda administrar o IntronA em associação com a ribavirina em doentes com hepatite C crónica.

Um ensaio clínico que avaliou a associação de telbivudina, 600 mg por dia, com interferão alfa-2a peguado numa administração subcutânea semanal de 180 microgramas, revelou que esta combinação está associada a risco aumentado de desenvolvimento de neuropatia periférica. O mecanismo destes acontecimentos é desconhecido (ver secções 4.3, 4.4 e 4.5 do RCM da telbivudina).

A segurança e eficácia de telbivudina em associação com interferões para o tratamento de hepatite B crónica não foram demonstradas, pelo que a associação de IntronA com telbivudina é contraindicada (ver secção 4.3).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em risco de engravidar/contraceção masculina e feminina

As mulheres em risco de engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento. Têm sido descritas descidas dos níveis séricos de estradiol e de progesterona em mulheres tratadas com interferão leucocitário humano.

O IntronA tem de ser utilizado com precaução em homens em idade fértil.

Terapêutica combinada com ribavirina

A ribavirina provoca graves defeitos congénitos no caso de ser administrada durante a gravidez. Tem de se ter cuidado extremo para evitar a gravidez em doentes do sexo feminino ou em parceiras sexuais de doentes do sexo masculino que tomem IntronA em associação com a ribavirina. As doentes do sexo feminino em idade fértil têm de utilizar um método contraceptivo eficaz no decurso do tratamento e durante o período de 4 meses após a conclusão do mesmo. Os doentes do sexo masculino ou as suas parceiras sexuais têm de utilizar um método contraceptivo eficaz no decurso do tratamento e durante o período de 7 meses após a conclusão do mesmo (ver o RCM da ribavirina).

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de interferão alfa-2b em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. O IntronA só deverá ser utilizado durante a gravidez se os seus benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais para o feto.

Terapêutica combinada com ribavirina

A terapêutica com ribavirina é contraindicada em mulheres grávidas.

Amamentação

Desconhece-se se os componentes deste medicamento são excretados no leite materno. Devido ao potencial de indução de reações adversas em lactentes, deve interromper-se a amamentação antes do início do tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Deverá advertir-se os doentes de que poderão desenvolver fadiga, sonolência ou confusão durante o tratamento com IntronA, pelo que se recomenda que evitem conduzir veículos ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Ver o RCM da ribavirina no que se refere aos efeitos indesejáveis da ribavirina caso se pretenda administrar o IntronA em associação com a ribavirina em doentes com hepatite C crónica.

Em ensaios clínicos realizados num amplo espectro de indicações e numa ampla gama de doses (de 6 MUI/m²/semana na tricoleucemia a 100 MUI/m²/semana no melanoma), os efeitos indesejáveis relatados com maior frequência foram pirexia, fadiga, cefaleias e mialgia. A pirexia e a fadiga foram geralmente reversíveis no período de 72 horas após a interrupção ou o termo do tratamento.

Adultos

Em ensaios clínicos realizados numa população com hepatite C, os doentes receberam IntronA em monoterapia ou em associação com a ribavirina durante um ano. Todos os doentes incluídos nestes ensaios receberam 3 MUI de IntronA três vezes por semana. Na **Tabela 1** é apresentada a frequência de doentes que relataram efeitos indesejáveis (relacionados com o tratamento) em ensaios clínicos realizados em doentes que não receberam tratamento anterior durante um ano. A gravidade foi geralmente ligeira a moderada. As reações adversas listadas na **Tabela 1** baseiam-se na experiência em ensaios clínicos e pós-comercialização. De acordo com a classificação por sistemas de órgãos, as reações adversas incluem-se em diferentes gamas de frequência usando as seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1 Reações adversas notificadas durante ensaios clínicos ou após comercialização de IntronA isolado ou em combinação com ribavirina.	
Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas
Infeções e infestações Muito frequentes: Frequentes: Pouco frequentes: Raros: Desconhecido:	Faringite*, infeção viral* Bronquite, sinusite, herpes simples (resistente), rinite Infeção bacteriana Pneumonia [§] , sepsis Reativação da hepatite B em doentes coinfectados com VHC/VHB
Doenças do sangue e do sistema linfático Muito frequentes: Frequentes: Muito raros: Desconhecido:	Leucopenia Trombocitopenia, linfadenopatia, linfopenia Anemia aplástica Aplasia eritrocítica pura, púrpura trombocitopénica

	idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica
Doenças do sistema imunitário[§] Muito raros: Desconhecido:	Sarcoidose, exacerbação de sarcoidose Lúpus eritematoso sistêmico, vasculite, artrite reumatoide (início ou agravamento), síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, reações de hipersensibilidade aguda incluindo urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia [§]
Doenças endócrinas Frequentes: Muito raros:	Hipotireoidismo [§] , hipertireoidismo [§] Diabetes, agravamento de diabetes
Doenças do metabolismo e da nutrição Muito frequentes: Frequentes: Muito raros:	Anorexia Hipocalcemia, desidratação, hiperuricemia, sede Hiperglicemia, hipertrigliceridemia [§] , apetite aumentado
Perturbações do foro psiquiátrico[§] Muito frequentes: Frequentes: Raros: Muito raros: Desconhecido:	Depressão, insônia, ansiedade, labilidade emocional*, agitação, nervosismo Confusão, perturbação do sono, libido diminuída Ideação suicida Suicídio, tentativa de suicídio, comportamento agressivo (por vezes dirigido contra outros), psicose incluindo alucinações Ideação homicida, alteração do estado mental [§] , mania, perturbações bipolares
Doenças do sistema nervoso[§] Muito frequentes: Frequentes: Pouco frequentes: Muito raros: Desconhecido:	Tonturas, cefaleias, concentração alterada, boca seca Tremor, parestesia, hipostesia, enxaqueca, afrontamento, sonolência, perversão do paladar Neuropatia periférica Hemorragia cerebrovascular, isquemia cerebrovascular, convulsões, alterações da consciência, encefalopatia Mononeuropatia, coma [§]
Afeções oculares Muito frequentes: Frequentes: Raros: Desconhecido:	Visão turva Conjuntivite, visão anormal, afeção da glândula lacrimal, dor ocular Hemorragias da retina [§] , retinopatias (incluindo edema macular), obstrução das artérias ou veias da retina [§] , neurite óptica, edema papilar, perda de acuidade ou do campo visual, manchas tipo algodão [§] Descolamento seroso da retina
Afeções do ouvido e do labirinto Frequentes: Muito raros:	Vertigem, zumbido Défice auditivo, perturbações da audição
Cardiopatias Frequentes: Pouco frequentes: Raros: Muito raros: Desconhecido:	Palpitações, taquicardia Pericardite Cardiomiopatia Enfarte do miocárdio, isquemia cardíaca Insuficiência cardíaca congestiva, derrame pericárdico, arritmia
Vasculopatias Frequentes: Muito raros:	Hipertensão Isquemia periférica, hipotensão [§]
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino Muito frequentes:	Dispneia*, tosse*

Frequentes: Muito raros: Desconhecido:	Epistaxe, perturbação respiratória, congestão nasal, rinorreia, tosse não produtiva Infiltrados pulmonares[§], pneumonite[§] Fibrose pulmonar, hipertensão arterial pulmonar[#]
Doenças gastrointestinais Muito frequentes: Frequentes: Muito raros: Desconhecido:	Náuseas/vômitos, dor abdominal, diarreia, estomatite, dispepsia Estomatite ulcerosa, dor no hipocôndrio direito superior, glossite, gengivite, obstipação, fezes soltas Pancreatite, colite isquêmica, colite ulcerosa, hemorragia gengival Afeção periodôntica NE, afeção dentária NE[§], pigmentação da língua
Afeções hepatobiliares Frequentes: Muito raros:	Hepatomegalia Hepatotoxicidade (incluindo morte)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Muito frequentes: Frequentes: Muito raros:	Alopecia, prurido*, pele seca*, erupção cutânea*, sudorese excessiva Psoríase (início ou agravamento)[§], erupção maculopapular, erupção eritematosa, eczema, eritema, afeção cutânea Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos Muito frequentes: Frequentes: Muito raros:	Mialgia, artralgia, dor musculoesquelética Artrite Rabdomiólise, miosite, câibras nas pernas, dorsalgia
Doenças renais e urinárias Frequentes: Muito raros:	Polaquiúria Compromisso renal, insuficiência renal, síndrome nefrótica
Doenças dos órgãos genitais e da mama Frequentes:	Amenorreia, dor mamária, dismenorreia, menorragia, perturbação menstrual, afeção vaginal
Perturbações gerais e alterações no local de administração Muito frequentes: Frequentes: Muito raros:	Inflamação no local de injeção, reação no local da injeção*, fadiga, arrepios, pirexia[§], sintomas gripais[§], astenia, irritabilidade, dor torácica, mal-estar Dor no local de injeção Necrose no local de injeção, edema facial
Exames complementares de diagnóstico Muito frequentes:	Diminuição do peso

*Estes acontecimentos foram apenas frequentes com IntronA em monoterapia

[§]Ver secção 4.4

[#]Efeito de classe para medicamentos com interferão, consultar em Hipertensão arterial pulmonar.

Estes efeitos indesejáveis foram também relatados com IntronA em monoterapia.

Os efeitos indesejáveis observados com a hepatite C são representativos dos relatados quando o IntronA é administrado noutras indicações, com alguns aumentos de incidência antecipados relacionados com a dose. Por exemplo, num ensaio de tratamento com IntronA adjuvante de alta dose em doentes com melanoma, as incidências de fadiga, pirexia, mialgia, neutropenia/anemia, anorexia, náuseas e vômitos, diarreia, arrepios, sintomas gripais, depressão, alopecia, paladar alterado e tonturas foram mais elevadas do que nos ensaios da hepatite C. A gravidade também aumentou com a

terapêutica de alta dose (níveis 3 e 4 da OMS, em 66% e 14% dos doentes, respetivamente) em comparação com a gravidade ligeira a moderada geralmente associada a doses mais baixas. Os efeitos indesejáveis são geralmente tratados através do ajuste da dose.

Os acontecimentos adversos cardiovasculares (EACV), em particular, arritmias, pareceram estar relacionados, na maioria dos casos, com doença CV pré-existente e com a terapêutica cardiotóxica anterior (ver secção 4.4). Foram referidos casos raros de cardiomiopatia, que pode ser reversível após suspensão do tratamento com interferão alfa, em doentes sem sinais anteriores de doença cardíaca (ver secção 4.4).

Foram notificados casos de hipertensão arterial pulmonar (HAP) com medicamentos contendo interferão alfa, sobretudo em doentes com fatores de risco para HAP (como hipertensão portal, infeção por VIH e cirrose). Os acontecimentos foram notificados em diferentes pontos temporais, habitualmente vários meses após o início do tratamento com o interferão alfa.

Tem sido notificada uma grande variedade de doenças autoimunes e com mediação imunitária com a utilização de interferões alfa, incluindo alterações da tiroide, lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatoide (início ou agravamento), púrpura trombocitopénica idiopática e trombótica, vasculite, neuropatias incluindo mononeuropatias (ver também secção 4.4).

As alterações laboratoriais clinicamente significativas que ocorrem mais frequentemente com doses superiores a 10 milhões de UI por dia incluem redução da contagem de granulócitos e de leucócitos, descida dos níveis de hemoglobina e do número das plaquetas; aumento dos níveis séricos de fosfatase alcalina, LDH, creatinina e ureia. Tem sido notificada pancitopenia moderada e geralmente reversível. Têm sido observados aumentos, considerados anómalos, dos níveis séricos de ALT/AST (SGPT/SGOT) em alguns indivíduos que não sofrem de hepatite e em alguns doentes com hepatite B crónica coincidente com depuração de ADNp viral.

Crianças e população adolescente

Hepatite C crónica – Terapêutica combinada com ribavirina

Em ensaios clínicos em 118 crianças e adolescentes (entre os 3 e os 16 anos de idade), 6% suspenderam a terapêutica devido a reações adversas. De um modo geral, o perfil de reações adversas na limitada população de crianças e adolescentes estudada foi semelhante ao observado em adultos, embora exista uma preocupação pediátrica específica em relação à inibição do crescimento, uma vez que foram observadas durante o tratamento reduções no percentil de altura (redução média de 9 percentis) e percentil de peso (redução média de 13 percentis). No período de seguimento pós-tratamento de 5 anos, as crianças tinham uma altura média de percentil 44, que estava abaixo da mediana da população normativa e abaixo da sua altura média base (percentil 48). Vinte (21%) crianças em 97 tiveram uma diminuição no percentil de altura >15, das quais 10 em 20 crianças tiveram uma diminuição no percentil de altura >30 desde o início do tratamento até ao final do seguimento a longo prazo (até 5 anos). Para 14 destas crianças foi possível obter dados relativos à altura final em adulto, 12 das quais continuaram a revelar défices de altura > percentil 15, 10 a 12 anos após o término do tratamento. Durante a terapêutica de associação até 48 semanas com IntronA e ribavirina, foi observada inibição do crescimento que resultou, em alguns doentes, na redução da altura final em adulto. A diminuição na média do percentil de altura, desde o início ao final do seguimento a longo prazo, foi particularmente proeminente em crianças na pré-puberdade (ver secção 4.4).

Adicionalmente, foram mais frequentemente notificadas ideação suicida ou tentativas de suicídio em comparação com os doentes adultos (2,4% *versus* 1%) durante o tratamento e durante os 6 meses de acompanhamento após o tratamento. Tal como os doentes adultos, as crianças e os adolescentes também sentiram outros acontecimentos adversos psiquiátricos (por ex., depressão, labilidade emocional e sonolência) (ver secção 4.4). Adicionalmente, as alterações no local da injeção, a pirexia, a anorexia, os vômitos e a labilidade emocional ocorreram mais frequentemente em crianças e adolescentes em comparação com os doentes adultos. Foram necessárias alterações da dose em 30% dos doentes, maioritariamente, por anemia e neutropenia.

As reações adversas listadas na **Tabela 2** baseiam-se na experiência em dois ensaios clínicos multicêntricos em crianças e adolescentes. De acordo com a classificação por sistema de órgãos, as reações adversas incluem-se em diferentes gamas de frequência usando as seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 2 Reações adversas notificadas muito frequentemente e frequentemente em ensaios clínicos em crianças e adolescentes tratados com IntronA em associação com ribavirina	
Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas
Infeções e infestações Muito frequentes: Frequentes:	Infeção viral, faringite Infeção micótica, infecção bacteriana, infecção pulmonar, otite média, abscesso dentário, infecção herpes simples, infecção do trato urinário, vaginite, gastroenterite
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos) Frequentes:	Neoplasia (não especificada)
Doenças do sangue e do sistema linfático Muito frequentes: Frequentes:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfadenopatia
Doenças endócrinas Muito frequentes: Frequentes:	Hipotiroidismo [§] , Hipertiroidismo [§] , virilismo
Doenças do metabolismo e da nutrição Muito frequentes: Frequentes:	Anorexia Hipertrigliceridemia [§] , hiperuricemia, apetite aumentado
Perturbações do foro psiquiátrico[§] Muito frequentes: Frequentes:	Depressão, labilidade emocional, insónia Ideação suicida, reação agressiva, confusão, perturbação comportamental, agitação, sonambulismo, ansiedade, nervosismo, perturbação do sono, sonhos anormais, apatia
Doenças do sistema nervoso[§] Muito frequentes: Frequentes:	Cefaleias, tonturas Hiperkinesia, tremor, disfonia, parestesia, hipostesia, hiperestesia, concentração alterada, sonolência
Afeções oculares Frequentes:	Conjuntivite, dor ocular, alteração da visão, afeção da glândula lacrimal
Vasculopatias Frequentes:	Afrontamentos, palidez
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino Frequentes:	Dispneia, taquipneia, epistaxe, tosse, congestão nasal, irritação nasal, rinorreia, espirros
Doenças gastrointestinais Muito frequentes: Frequentes:	Diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal Ulceração da boca, estomatite ulcerosa, estomatite, dor no hipocôndrio direito superior, dispepsia, glossite, refluxo gastroesofágico, afeção do recto, afeção gastrointestinal, obstipação, fezes soltas, dor de dentes, afeção dentária
Afeções hepatobiliares Frequentes:	Função hepática anormal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	

Muito frequentes: Frequentes:	Alopecia, erupção cutânea Reação de fotossensibilidade, erupção maculopapular, eczema, acne, afeção cutânea, anomalia das unhas, descoloração da pele, prurido, pele seca, eritema, contusão, sudorese excessiva
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos Muito frequentes:	Artralgia, mialgia, dor musculoesquelética
Doenças renais e urinárias Frequentes:	Enurese, perturbação da micção, incontinência urinária
Doenças dos órgãos genitais e da mama Frequentes:	<u>Sexo feminino</u> : amenorreia, menorragia, perturbação menstrual, afeção vaginal <u>Sexo masculino</u> : dor testicular
Perturbações gerais e alterações no local de administração Muito frequentes: Frequentes	Inflamação no local de injeção, reação no local da injeção, fadiga, arrepios, pirexia [§] , sintomas gripais [§] , mal-estar, irritabilidade Dor torácica, astenia, edema, dor no local de injeção
Exames complementares de diagnóstico Muito frequentes:	Redução da taxa de crescimento (diminuição da altura e/ou do peso para a idade) [§]
Lesões e intoxicações Frequentes:	Laceração cutânea

[§]Ver secção 4.4

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apendice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram comunicados casos de sobredosagem que conduzissem a manifestações clínicas agudas. Todavia, tal como se verifica com qualquer composto farmacologicamente ativo, está indicado o tratamento sintomático com monitorização frequente dos sinais vitais e rigorosa observação do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: interferão alfa-2b, código ATC: L03A B05

O IntronA é uma formulação estéril e estável de interferão alfa-2b altamente purificado, produzida através de técnicas de recombinação do ADN. O interferão alfa-2b recombinante é uma proteína solúvel em água com um peso molecular de aproximadamente 19.300 daltons. É obtido a partir de um clone de *E. coli*, o qual contém um plasmídeo obtido por engenharia genética, hibridizado com um gene de interferão alfa-2b de leucócitos humanos.

A atividade do IntronA é expressa em termos de UI, sendo 1 mg de proteína do interferão alfa-2b recombinante correspondente a $2,6 \times 10^8$ UI. As Unidades Internacionais são determinadas por comparação da atividade do interferão alfa-2b recombinante com a atividade da preparação de

referência internacional de interferão de leucócitos humanos estabelecida pela Organização Mundial de Saúde.

Os interferões são uma família de pequenas moléculas proteicas com pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. São produzidos e segregados pelas células em resposta a infecções virais ou a vários indutores sintéticos e biológicos. Foram identificadas três classes fundamentais de interferões: alfa, beta e gama. Estas três classes principais não são, por si só, homogêneas e podem conter várias espécies moleculares diferentes do interferão. Foram identificados mais de 14 interferões alfa humanos geneticamente distintos. O IntronA foi classificado como interferão alfa-2b recombinante.

Os interferões exercem as suas atividades celulares ligando-se a recetores de membrana específicos existentes na superfície celular. Os recetores do interferão humano, isolados de células humanas linfoblastóides (Daudi), parecem ser proteínas altamente assimétricas. Apresentam seletividade em relação aos interferões humanos mas não em relação aos interferões murinos, sugerindo uma especificidade de espécie. Os estudos realizados com outros interferões demonstraram especificidade de espécie. Contudo, certas espécies de macacos como, por exemplo, os macacos Rhesus, são sensíveis à estimulação farmacodinâmica após exposição ao interferão tipo 1 humano.

Os resultados obtidos em vários estudos sugerem que, após a sua ligação à membrana celular, o interferão inicia uma sequência complexa de acontecimentos intracelulares que incluem a indução de certas enzimas. Pensa-se que este processo é, pelo menos em parte, responsável pelas várias respostas celulares ao interferão, incluindo a inibição da replicação viral em células infetadas por vírus, supressão da proliferação celular e atividades imunomoduladoras, tais como potenciação da atividade fagocítica dos macrófagos e aumento da citotoxicidade específica dos linfócitos para as células alvo. Todas ou algumas dessas atividades podem contribuir para os efeitos terapêuticos do interferão.

O interferão alfa-2b recombinante demonstrou efeitos anti-proliferativos em ensaios pré-clínicos em que foram utilizados tanto sistemas de culturas de células animais e humanas como xeno-enxertos de tumores humanos em animais. Foi documentada a existência de uma atividade imunomodulatória significativa *in vitro*.

O interferão alfa-2b recombinante inibe igualmente a replicação viral *in vivo* e *in vitro*. Embora se desconheça o modo de ação antiviral exato do interferão alfa-2b recombinante, este parece alterar o metabolismo da célula hospedeira. Essa ação inibe a replicação viral ou, no caso de se verificar replicação, impede que os viriões resultantes abandonem a célula.

Hepatite B crónica

A experiência clínica atual obtida em doentes tratados durante 4 a 6 meses com interferão alfa-2b indica que a terapêutica pode induzir a depuração do ADN-VHB sérico. Foi observada melhoria dos achados histológicos hepáticos. Nos doentes adultos em que tenha ocorrido negatização do AgHBe e ADN-VHB, foi observada uma redução significativa da morbilidade e mortalidade.

O interferão alfa-2b (6 MUI/m² 3 vezes por semana durante um período de 6 meses) foi administrado a crianças com hepatite B crónica ativa. Dado ter existido uma imperfeição metodológica, não foi possível demonstrar a eficácia. Além disso, as crianças que receberam tratamento com interferão alfa-2b sofreram uma taxa de crescimento reduzida e foram observados alguns casos de depressão.

Hepatite C crónica em doentes adultos

Em doentes adultos que receberam interferão em associação com a ribavirina, a taxa de resposta mantida atingida é de 47%. Tem sido demonstrada uma eficácia superior com a associação de interferão peguillado com ribavirina (atingida uma taxa de resposta mantida de 61% num estudo efetuado em doentes adultos com uma dose de ribavirina >10,6 mg/kg, p <0,01).

IntronA em monoterapia e em associação com a ribavirina foi estudado em 4 ensaios clínicos de Fase III com distribuição aleatória, realizados em 2.552 doentes com hepatite C crónica sem tratamento anterior com interferão. Nos ensaios, procedeu-se à comparação da eficácia do IntronA

utilizado em monoterapia ou em associação com a ribavirina. A eficácia foi definida como uma resposta virológica mantida 6 meses após o final do tratamento. Os doentes elegíveis para estes ensaios sofriam de hepatite C crónica confirmada através de um ensaio por reação de polimerase em cadeia positivo para ARN-VHC (>100 cópias/ml), uma biopsia hepática compatível com um diagnóstico histológico de hepatite crónica sem qualquer outra causa para a hepatite crónica e níveis séricos anómalos de ALT.

IntronA foi administrado na dose de 3 MUI 3 vezes por semana em monoterapia ou em associação com ribavirina. Nestes ensaios clínicos, a maioria dos doentes recebeu tratamento durante um ano. Todos os doentes foram seguidos por um período adicional de 6 meses após o termo do tratamento para determinar a resposta virológica mantida. As taxas de resposta virológica mantida dos grupos que receberam tratamento durante um ano com IntronA em monoterapia ou em associação com a ribavirina (dados de dois estudos) são apresentados na **Tabela 3**.

A coadministração de IntronA com ribavirina aumentou em pelo menos duas vezes a eficácia do IntronA no tratamento da hepatite C crónica em doentes sem tratamento anterior. O genótipo VHC e a carga viral de base são fatores de prognóstico que reconhecidamente afetam as taxas de resposta. O aumento da taxa de resposta da associação de IntronA + ribavirina, comparativamente com IntronA em monoterapia, é mantido em todos os subgrupos. O benefício relativo da terapêutica combinada de IntronA + ribavirina é particularmente significativo no subgrupo de doentes mais difícil de tratar (genótipo 1 e carga viral elevada) (**Tabela 3**).

Nestes ensaios, as taxas de resposta aumentaram com a adesão ao tratamento. Independentemente do genótipo, os doentes tratados com IntronA em associação com a ribavirina que receberam ≥80% da terapêutica tiveram uma resposta mantida mais elevada 6 meses após 1 ano de tratamento comparativamente com os que receberam <80% da terapêutica (56% vs. 32% no ensaio C/I98-580).

Tabela 3 Taxas de resposta virológica mantida com IntronA + ribavirina (um ano de tratamento) por genótipo e carga viral			
Genótipo VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Todos os genótipos	16%	41%	47%
Genótipo 1	9%	29%	33%
Genótipo 1 ≤2 milhão de cópias/ml	25%	33%	45%
Genótipo 1 >2 milhões de cópias/ml	3%	27%	29%
Genótipo 2/3	31%	65%	79%

I IntronA (3 MUI 3 vezes por semana)

I/R IntronA (3 MUI 3 vezes por semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/dia)

Doentes coinfectados com VHC/VIH

Foram realizados dois ensaios em doentes coinfectados com VIH e VHC. No geral, em ambos os estudos, os doentes que receberam IntronA mais ribavirina foram menos passíveis de responder do que os doentes que receberam interferão alfa-2b peguado com ribavirina. A resposta ao tratamento em ambos os ensaios é apresentada na **Tabela 4**. O Estudo 1 (RIBAVIC; P01017), um estudo multicêntrico aleatorizado, envolveu 412 doentes adultos com hepatite C crónica não submetidos a

terapêutica prévia e que estavam coinfectados com VIH. Os doentes foram aleatorizados para receberem ou interferão alfa-2b peguado (1,5 µg/kg/semana) mais ribavirina (800 mg/dia) ou IntronA (3 MUI três vezes por semana) mais ribavirina (800 mg/dia) durante 48 semanas com um período de monitorização de 6 meses. O Estudo 2 (P02080), um estudo num único centro aleatorizado, envolveu 95 doentes adultos com hepatite C crónica não submetidos a terapêutica prévia e que estavam coinfectados com VIH. Os doentes foram aleatorizados para receberem ou interferão alfa-2b peguado (100 ou 150 µg/semana com base no peso) mais ribavirina (800-1.200 mg/dia com base no peso) ou IntronA (3 MUI três vezes por semana) mais ribavirina (800-1.200 mg/dia com base no peso). A duração da terapêutica foi de 48 semanas com um período de monitorização de 6 meses, exceto para os doentes infetados com os genótipos 2 ou 3 e carga viral <800.000 UI/ml (Amplicor) que foram tratados durante 24 semanas com um período de monitorização de 6 meses.

Tabela 4 Resposta virológica mantida com base no genótipo após IntronA em combinação com ribavirina <i>versus</i> interferão alfa-2b peguado em combinação com ribavirina em doentes coinfectados com VHC/VIH						
	Estudo 1¹			Estudo 2²		
	interferão alfa-2b peguado (1,5 µg/kg/semana) + ribavirina (800 mg)	IntronA (3 MUI três vezes por semana) + ribavirina (800 mg)	Valor p ^a	interferão alfa-2b peguado (100 ou 150 ^c µg/semana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	IntronA (3 MUI três vezes por semana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	Valor p ^b
Todos	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genótipo 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genótipo 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

MUI = milhões de unidades internacionais.

a: valor p com base no teste do Qui-quadrado de Cochran-Mantel Haenszel.

b: valor p com base no teste do qui-quadrado.

c: indivíduos com <75 kg receberam 100 µg/semana de interferão alfa-2b peguado e indivíduos com ≥75 receberam 150 µg/semana de interferão alfa-2b peguado.

d: a dose de ribavirina foi de 800 mg para doentes <60 kg, 1.000 mg para doentes de 60-75 kg e 1.200 mg para doentes >75 kg.

¹Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

²Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Doentes com recidiva

Um total de 345 doentes com recidiva após o tratamento com interferão alfa recebeu, no âmbito de dois ensaios clínicos, IntronA em monoterapia ou em associação com a ribavirina. Nestes doentes, a adição de ribavirina ao IntronA aumentou até 10 vezes a eficácia do IntronA utilizado em monoterapia no tratamento da hepatite C crónica (48,6% vs. 4,7%). Este aumento da eficácia incluiu negatização do VHC sérico (<100 cópias/ml por PCR), melhoria da inflamação hepática e normalização dos níveis de ALT, e mantinha-se na avaliação efetuada 6 meses após o final do tratamento.

Dados de eficácia a longo prazo

Foram incluídos 1.071 doentes num grande estudo, após tratamento num estudo anterior com interferão alfa-2b não peguado ou interferão alfa 2-b não peguado/ribavirina, para avaliar a durabilidade da resposta virológica mantida e o impacto da negatização viral prolongada nos resultados clínicos. 462 doentes completaram pelo menos 5 anos de acompanhamento a longo prazo e apenas 12 de 492 doentes com resposta mantida recidivaram durante este estudo.

A estimativa de Kaplan-Meier para a resposta mantida prolongada durante 5 anos para todos os doentes é de 97% com um Intervalo de Confiança a 95% de [95%, 99%].

A RVM após o tratamento do VHC crónico com interferão alfa-2b não peguillado (com ou sem ribavirina) resulta numa depuração do vírus a longo prazo, proporcionando a resolução da infeção hepática e a “cura” clínica do VHC crónico. No entanto, isto não previne a ocorrência de acontecimentos hepáticos em doentes com cirrose (incluindo hepatocarcinoma).

Hepatite C crónica em crianças e população adolescente

Foram realizados três ensaios clínicos em crianças e adolescentes: dois com interferão convencional e ribavirina e um com interferão peguillado e ribavirina. Os doentes que receberam IntronA em associação com ribavirina tinham menor probabilidade de responder do que os doentes que receberam interferão peguillado alfa-2b em associação com ribavirina.

Crianças e adolescentes com idades entre os 3 e os 16 anos com hepatite C crónica compensada e ARN-VHC detetável (avaliado por um laboratório central utilizando um método de RT-PCR investigacional) foram incluídos em dois ensaios multicêntricos e receberam 3 MUI/m² 3 vezes por semana de IntronA mais 15 mg/kg por dia de ribavirina durante 1 ano, seguido de um período de acompanhamento de 6 meses após o tratamento. Foi incluído um total de 118 doentes: 57% do sexo masculino, 80% caucasianos e 78% do genótipo 1, 64% com idade ≤12 anos. A população incluída consistia maioritariamente em crianças com hepatite C ligeira a moderada. Nos dois ensaios clínicos multicêntricos, as taxas de resposta virológica mantida em crianças e adolescentes foram semelhantes às dos adultos. Devido à ausência de dados destes dois ensaios multicêntricos em crianças com progressão grave da doença e ao potencial para efeitos indesejáveis, a relação benefício/risco da associação de ribavirina e interferão alfa-2b necessita de ser cuidadosamente avaliada nesta população (ver secções 4.1, 4.4 e 4.8).

Os resultados dos estudos estão resumidos na **Tabela 5**.

Tabela 5 Resposta virológica mantida em crianças e adolescentes não submetidos a terapêutica prévia	
	IntronA 3 MUI/m² 3 vezes por semana + ribavirina 15 mg/kg/dia
Resposta global ^a (n=118)	54 (46%)*
Genótipo 1 (n=92)	33 (36%)*
Genótipos 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

*Número (%) de doentes

a- Definida como ARN-VHC abaixo do limite de deteção utilizando um ensaio de RT-PCR investigacional no final do tratamento e durante o período de acompanhamento

Dados de eficácia a longo prazo

Um estudo observacional de seguimento a longo prazo de 5 anos envolveu 97 doentes pediátricos com hepatite C crónica após tratamento em ensaios multicêntricos com interferão convencional. Setenta por cento (68/97) de todos os doentes envolvidos terminaram este estudo, dos quais 75% (42/56) responderam ao tratamento de forma sustentada. O objetivo do estudo foi o de avaliar anualmente a durabilidade da resposta virológica mantida (RVM) e avaliar o impacto da negatividade viral sobre os resultados clínicos em doentes que obtiveram uma resposta mantida durante 24 semanas após 48 semanas de terapêutica com interferão alfa-2b e ribavirina. Todos os doentes pediátricos, com exceção de um, permaneceram com resposta virológica mantida durante o período de seguimento a longo prazo após completarem o tratamento com interferão alfa-2b e ribavirina. A estimativa de Kaplan-Meier para uma resposta mantida ao longo de 5 anos é de 98% [IC 95%: 95%, 100%] para doentes pediátricos tratados com interferão alfa-2b e ribavirina. Adicionalmente, 98% (51/52) doentes com níveis normais de ALT na semana 24 de seguimento mantiveram níveis normais de ALT na sua última visita.

A RVM após o tratamento da infecção crónica pelo VHC com interferão alfa-2b não peguado com ribavirina resulta numa depuração do vírus a longo prazo, proporcionando a resolução da infecção hepática e a “cura” clínica do VHC crónico. No entanto, isto não previne a ocorrência de acontecimentos hepáticos em doentes com cirrose (incluindo hepatocarcinoma).

Resultados do ensaio clínico realizado com interferão alfa-2b peguado em associação com ribavirina

Num ensaio clínico multicêntrico, crianças e adolescentes com idades entre os 3 e os 17 anos com hepatite C crónica compensada e ARN-VHC detetável foram tratados com 60 µg/m² de peginterferão alfa-2b em associação com 15 mg/kg de ribavirina, por dia, uma vez por semana durante 24 ou 48 semanas com base no genótipo do VHC e na carga viral basal. Todos os doentes foram seguidos durante 24 semanas pós-tratamento. Um total de 107 doentes recebeu tratamento, dos quais 52% eram do sexo feminino, 89% eram caucasianos, 67% tinham Genótipo 1 do VHC e 63% tinham <12 anos de idade. A população envolvida era constituída, essencialmente, por crianças com hepatite C ligeira a moderada. Devido à falta de dados em crianças com progressão grave da doença e ao potencial para efeitos indesejáveis, a relação benefício/risco da associação peginterferão alfa-2b/ribavirina necessita de ser cuidadosamente avaliada nesta população (ver secção 4.4 do RCM do peginterferão alfa-2b e do RCM da ribavirina). Os resultados do estudo estão resumidos na **Tabela 6**.

Tabela 6 Taxas da resposta virológica mantida (n ^{a,b} (%)) em crianças e adolescentes não tratados previamente por genótipo e duração de tratamento – Todos os indivíduos n = 107		
	24 semanas	48 semanas
Todos os genótipos	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genótipo 1	-	38/72 (53%)
Genótipo 2	14/15 (93%)	-
Genótipo 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genótipo 4	-	4/5 (80%)

a: A resposta ao tratamento foi definida como ARN-VHC indetetável às 24 semanas após tratamento, limite inferior de deteção = 125 UI/ml.

b: n = número de respondedores/número de indivíduos com um dado genótipo e duração de tratamento designada.

c: Doentes com genótipo 3 e carga viral baixa (<600.000 UI/ml) deviam receber 24 semanas de tratamento, enquanto aqueles com genótipo 3 e carga viral elevada (≥600.000 UI/ml) deviam receber 48 semanas de tratamento.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do IntronA foi estudada em voluntários saudáveis após a administração subcutânea de doses únicas de 5 milhões de UI/m² e de 10 milhões de UI, de 5 milhões de UI/m² pela via intramuscular e em perfusão intravenosa administrada durante 30 minutos. Foram demonstradas concentrações séricas médias comparáveis do interferão após injeções subcutâneas e intramusculares. A C_{max} foi atingida entre três e 12 horas após a injeção com a dose mais baixa e entre seis a oito horas com a dose mais elevada. As semividas de eliminação do interferão, após a administração de injeções subcutâneas e intramusculares, foram de aproximadamente duas a três horas e de seis a sete horas, respetivamente. Os níveis séricos registados 16 e 24 horas após a injeção, respetivamente, eram inferiores ao limite de deteção. As duas vias de administração, subcutânea e intramuscular, proporcionaram uma biodisponibilidade superior a 100%.

Na sequência da administração intravenosa, os picos dos níveis séricos do interferão (135 a 273 UI/ml) são atingidos no final da perfusão, descendo seguidamente a uma taxa ligeiramente mais rápida do que após a administração do fármaco por via subcutânea ou intramuscular, não sendo detetáveis quatro horas após a perfusão. A semivida de eliminação foi de aproximadamente duas horas.

Os níveis urinários de interferão situavam-se abaixo do limite de detecção com qualquer das três vias de administração.

Foram efetuados doseamentos dos fatores neutralizantes do interferão em amostras de soro de doentes tratados com IntronA em ensaios clínicos controlados pela Schering-Plough. Os fatores neutralizantes do interferão são anticorpos que neutralizam a atividade antiviral do interferão. A incidência clínica do desenvolvimento de fatores neutralizantes em doentes oncológicos, tratados por via sistémica, é de 2,9%, enquanto em doentes com hepatite crónica é de 6,2%. As titulações detetáveis são baixas em quase todos os casos e não têm sido geralmente associadas a uma redução da resposta ou a qualquer outro fenómeno autoimune. Não foi comprovada diminuição da resposta em doentes com hepatite, aparentemente, devido às baixas titulações observadas.

Crianças e população adolescente

As propriedades farmacocinéticas após dose múltipla de IntronA injetável e cápsulas de ribavirina em crianças e adolescentes com hepatite C crónica entre os 5 e 16 anos de idade estão resumidas na **Tabela 7**. As propriedades farmacocinéticas de IntronA e ribavirina (normalizadas pela dose) são semelhantes em adultos e crianças ou adolescentes.

Tabela 7 Parâmetros farmacocinéticos médios (CV em %) após dose múltipla para o IntronA e as cápsulas de ribavirina quando administrados a crianças e adolescentes com hepatite C crónica		
Parâmetro	Ribavirina 15 mg/kg/dia em 2 doses repartidas (n = 17)	IntronA 3 MUI/m ² 3 vezes por semana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Depuração aparente l/h/kg	0,27 (27)	Não determinada

*AUC₁₂ (ng.h/ml) para a ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.h/ml) para IntronA

Transferência para o líquido seminal

Foi estudada a transferência de ribavirina para o líquido seminal. A concentração de ribavirina no fluido seminal é aproximadamente duas vezes maior quando comparada com o soro. No entanto, a exposição sistémica de uma parceira do sexo feminino após uma relação sexual com um doente em tratamento foi estimada, permanecendo extremamente limitada em comparação com a concentração plasmática terapêutica de ribavirina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Embora se considere, geralmente, que o interferão é específico em relação à espécie, foram realizados estudos toxicológicos em animais. A administração de injeções de interferão alfa-2b recombinante humano durante um máximo de três meses a ratinhos, ratos e coelhos não revelou a existência de toxicidade. A administração diária de 20×10^6 UI/kg/dia durante 3 meses ao macaco cynomolgus não causou toxicidade digna de nota. Foi demonstrada toxicidade em macacos que receberam 100×10^6 UI/kg/dia durante 3 meses.

Os estudos realizados com o interferão em primatas não humanos revelaram alterações do ciclo menstrual (ver secção 4.4).

Os resultados obtidos nos estudos de reprodução animal indicam que o interferão alfa-2b recombinante não foi teratogénico no rato e no coelho nem afetou negativamente a gravidez, o desenvolvimento fetal ou a capacidade de reprodução em crias do rato submetidas a tratamento. O interferão alfa-2b demonstrou exercer efeitos abortivos na *Macaca mulatta* (macaco Rhesus) em doses 90 e 180 vezes superiores à dose intramuscular ou subcutânea recomendada de 2 milhões de UI/m². Foram observados casos de aborto em todos os grupos posológicos (7,5 milhões, 15 milhões e 30 milhões de UI/kg), sendo a sua incidência estatisticamente significativa *versus* os grupos de controlo tratados com as

doses intermédias e elevadas (correspondendo a 90 e 180 vezes a dose intramuscular ou subcutânea recomendada de 2 milhões de UI/m²). Sabe-se que a administração de doses elevadas de outras formas de interferões alfa e beta pode produzir efeitos anovulatórios e abortivos relacionados com a dose no macaco Rhesus.

Os estudos de mutagenicidade realizados com interferão alfa-2b não revelaram quaisquer acontecimentos adversos.

IntronA com ribavirina

Não foram conduzidos estudos em animais jovens para examinar os efeitos do tratamento com interferão alfa-2b sobre o crescimento, o desenvolvimento, a maturação sexual e o comportamento. Resultados de toxicidade juvenil pré-clínica demonstraram uma pequena diminuição relacionada com a dose no crescimento em ratos recém-nascidos que receberam ribavirina (ver secção 5.3 do RCM do Rebetol se o IntronA se destinar a ser administrado em associação com a ribavirina).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Fosfato dissódico anidro
Fosfato monossódico di-hidratado
Edetato dissódico
Cloreto de sódio
M-cresol
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Após a primeira abertura do recipiente: Foi demonstrada estabilidade química e física durante a utilização durante 28 dias a 2°C - 8°C.

Sob o ponto de vista microbiológico, após a abertura do recipiente, o produto deve ser guardado durante um período máximo de 12 dias a 2°C - 8°C. Quaisquer outros períodos de armazenamento e condições durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.

Dentro do prazo de validade, para efeitos de transporte, a solução deve ser mantida a temperaturas iguais ou inferiores a 25°C durante um período de até sete dias antes da sua utilização. Durante esse período, o IntronA pode ser recolocado em qualquer momento no frigorífico. Se o produto não for utilizado durante o período de sete dias, não poderá ser recolocado no frigorífico e tem de ser eliminado.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

Condições de conservação do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

3 ml de solução (correspondente a 18 MUI) estão contidos num frasco para injetáveis multidose (vidro tipo I) com rolha (borracha de halobutilo) num vedante “flip-off” (alumínio) com tampa (polipropileno).

IntronA está disponível como:

- Embalagem de 1 frasco para injetáveis
- Embalagem de 1 frasco para injetáveis, 6 seringas para injetáveis de 1 ml, 6 agulhas para injeção e 12 toalhetes de limpeza
- Embalagem de 1 frasco para injetáveis, 6 seringas para injetáveis com agulha acoplada e dispositivo de proteção da agulha de 1 ml e 12 toalhetes de limpeza
- Embalagem de 2 frascos para injetáveis
- Embalagem de 2 frascos para injetáveis, 12 seringas para injetáveis de 1 ml, 12 agulhas para injeção e 24 toalhetes de limpeza
- Embalagem de 2 frascos para injetáveis, 12 seringas para injetáveis com agulha acoplada e dispositivo de proteção da agulha de 1 ml e 24 toalhetes de limpeza
- Embalagem de 12 frascos para injetáveis
- Embalagem de 12 frascos para injetáveis, 72 seringas para injetáveis de 1 ml, 72 agulhas para injeção e 144 toalhetes de limpeza
- Embalagem de 12 frascos para injetáveis, 72 seringas para injetáveis com agulha acoplada e dispositivo de proteção da agulha de 1 ml e 144 toalhetes de limpeza

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Nem todas as apresentações e dosagens são apropriadas para algumas indicações. Assegure-se de que seleciona uma apresentação e dosagem apropriadas.

IntronA solução injetável ou para perfusão pode ser injetado diretamente após se extraírem do frasco as doses apropriadas, utilizando uma seringa para injetáveis estéril.

São fornecidas com o folheto informativo instruções detalhadas para a utilização do produto por via subcutânea (ver “Como auto-injetar IntronA”).

Preparação de IntronA para perfusão intravenosa: a perfusão deve ser preparada imediatamente antes da utilização. Embora seja possível utilizar um frasco para injetáveis de qualquer volume para medir a dose requerida, a concentração final de interferão na solução de cloreto de sódio não deve ser inferior a 0,3 milhões de UI/ml. A dose apropriada de IntronA é retirada do(s) frasco(s), adicionada a 50 ml de uma solução injetável de 9 mg/ml de cloreto de sódio (0,9%) contida num saco de PVC ou frasco para injetáveis de vidro para administração por via intravenosa e administrada durante 20 minutos.

Nenhum outro medicamento poderá ser perfundido concomitantemente com IntronA.

À semelhança do que se verifica com todos os medicamentos para uso parentérico, IntronA solução injetável ou para perfusão deve ser submetido a uma observação visual antes da administração para deteção de partículas estranhas e descoloração. A solução deve apresentar-se transparente e incolor.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/127/023
EU/1/99/127/024
EU/1/99/127/025
EU/1/99/127/026
EU/1/99/127/041
EU/1/99/127/042
EU/1/99/127/045
EU/1/99/127/046
EU/1/99/127/047

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 9 de março de 2000

Data da última renovação: 9 de março de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

IntronA 25 milhões de UI/2,5 ml solução injetável ou para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco de solução injetável ou para perfusão contém 25 milhões de UI de interferão alfa-2b recombinante produzido em *E. coli* por tecnologia de ADN recombinante em 2,5 ml de solução.

Um ml de solução contém 10 milhões de UI de interferão alfa-2b.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável ou para perfusão.

Solução transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hepatite B crónica

Tratamento de doentes adultos com hepatite B crónica associada a sinais de replicação do vírus de hepatite B (presença de ADN do vírus da hepatite B (ADN-VHB) e antígeno da hepatite B (AgHbe), níveis elevados de alaninaminotransferase (ALT) e inflamação hepática ativa e/ou fibrose comprovadas histologicamente.

Hepatite C crónica

Antes de iniciar o tratamento com IntronA, deve ter-se em consideração os resultados dos ensaios clínicos que compararam IntronA com interferão peguilado (ver secção 5.1).

Doentes adultos

IntronA é indicado para o tratamento de doentes adultos com hepatite C crónica que apresentam níveis elevados de transaminases sem descompensação hepática e que são positivos para o ARN do vírus da hepatite C (ARN-VHC) (ver secção 4.4).

O melhor método para utilizar IntronA nesta indicação é em associação com a ribavirina.

Crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes

IntronA é indicado, num regime de associação com a ribavirina, para o tratamento de crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes com hepatite C crónica não submetidos a uma terapêutica prévia, sem descompensação hepática e que são positivos para ARN-VHC.

Quando se toma a decisão de não adiar o tratamento até à idade adulta, é importante considerar que a terapêutica de associação induziu uma inibição do crescimento que resultou, em alguns doentes, numa redução da altura final em adulto.

A decisão de tratar deve ser ponderada caso a caso (ver secção 4.4.).

Tricoleucemia

Tratamento de doentes com tricoleucemia.

Leucemia mielogénica crónica

Monoterapia

Tratamento de doentes adultos com cromossoma Filadélfia ou com leucemia mielogénica crónica com translocação bcr/abl.

A experiência clínica indica que é possível obter uma resposta hematológica e citogenética major/minor na maioria dos doentes tratados. Uma resposta citogenética major é definida por <34% de células leucémicas Ph⁺ na medula óssea, enquanto uma resposta minor corresponde a ≥34%, mas <90% de células Ph⁺ na medula.

Terapêutica combinada

A terapêutica combinada de interferão alfa-2b com citarabina (Ara-C), administrada durante os primeiros 12 meses de tratamento, tem demonstrado melhorar significativamente a taxa de resposta citogenética major e prolongar significativamente a sobrevida global aos três anos em comparação com interferão alfa-2b em monoterapia.

Mieloma múltiplo

Como terapêutica de manutenção em doentes que atingiram remissão objetiva (redução superior a 50% da proteína do mieloma) na sequência de uma quimioterapia de indução inicial.

A experiência clínica atual indica que a terapêutica de manutenção com interferão alfa-2b prolonga a fase de estabilização (plateau); não foram, no entanto, demonstrados de forma conclusiva efeitos na sobrevida global.

Linfoma folicular

Tratamento do linfoma folicular com grande massa tumoral como adjuvante numa quimioterapia de indução combinada adequada, nomeadamente, um protocolo tipo CHOP. Considera-se que existe uma grande massa tumoral na presença de, pelo menos, uma das seguintes situações: massa tumoral volumosa (>7 cm), envolvimento de três ou mais cadeias ganglionares (cada >3 cm), sintomatologia sistémica (perda de peso corporal >10%, pirexia >38°C durante mais de 8 dias ou sudorese noturna), esplenomegalia para além da área umbilical, síndrome de obstrução ou compressão de um órgão principal, envolvimento orbital ou epidural, efusão serosa ou leucemia.

Tumor carcinóide

Tratamento de tumores carcinóides com metástases ganglionares ou hepáticas e com "síndrome carcinóide".

Melanoma maligno

Como terapêutica adjuvante em doentes que se encontram em remissão após cirurgia mas que estejam em risco de recorrência sistémica, por ex., em doentes com envolvimento dos gânglios linfáticos primário ou recorrente (clínica ou histologicamente).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deverá ser iniciado por um médico com experiência no tratamento da doença.

Nem todas as apresentações e dosagens são apropriadas para algumas indicações. Têm de ser selecionadas a apresentação e dosagem apropriadas.

Na eventualidade de se desenvolverem acontecimentos adversos no decurso do tratamento com IntronA para qualquer indicação, deve alterar-se a posologia ou suspender-se temporariamente a terapêutica até ao desaparecimento dos acontecimentos adversos. O tratamento com IntronA deve ser interrompido caso se verifique desenvolvimento de intolerância persistente ou recorrente após um ajuste posológico adequado ou em caso de progressão da doença. Compete ao médico decidir se o doente pode autoadministrar a dose em regimes posológicos de manutenção administrados por via subcutânea.

Hepatite B crônica

A posologia recomendada varia entre 5 e 10 milhões de UI administradas por via subcutânea três vezes por semana (em dias alternados) durante um período de 4 a 6 meses.

A dose administrada deve ser reduzida em 50% em caso de ocorrência de afeções hematológicas (leucócitos $<1.500/\text{mm}^3$, granulócitos $<1.000/\text{mm}^3$, plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$). O tratamento deve ser interrompido em caso de leucopenia grave ($<1.200/\text{mm}^3$), neutropenia grave ($<750/\text{mm}^3$) ou trombocitopenia grave ($<70.000/\text{mm}^3$).

Relativamente a todos os doentes: a terapêutica com IntronA deve ser interrompida se não for observada melhoria do ADN-VHB sérico após 3 a 4 meses de tratamento (na dose máxima tolerada).

Hepatite C crônica

Adultos

O IntronA é administrado a doentes adultos por via subcutânea numa dose de 3 milhões de UI três vezes por semana (em dias alternados), quer seja utilizado em monoterapia, quer em associação com a ribavirina.

Crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes

O IntronA 3 MUI/m² é administrado por via subcutânea 3 vezes por semana (em dias alternados) em associação com as cápsulas ou com a solução oral de ribavirina administrada por via oral em duas doses diárias repartidas tomadas com alimentos (de manhã e à noite).

(Ver o RCM de ribavirina cápsulas no que se refere à dose das cápsulas de ribavirina e às diretivas sobre alterações posológicas da terapêutica combinada. Para doentes pediátricos com um peso <47 kg ou que não consigam engolir cápsulas, ver o RCM de ribavirina solução oral.)

Doentes com recidiva (adultos)

O IntronA é administrado em associação com a ribavirina. Com base nos resultados obtidos em ensaios clínicos em que se dispõe de dados relativos a 6 meses de tratamento, recomenda-se que os doentes sejam tratados com IntronA em associação com a ribavirina durante um período de 6 meses.

Doentes não submetidos previamente a tratamento (adultos)

A eficácia de IntronA é potenciada quando o fármaco é administrado em associação com a ribavirina. O IntronA deve ser administrado isoladamente, sobretudo, em caso de intolerância ou contra-indicação à ribavirina.

- IntronA em associação com a ribavirina

Com base nos resultados obtidos em ensaios clínicos, em que se dispõe de dados relativos a 12 meses de tratamento, recomenda-se que os doentes sejam tratados com IntronA em associação com a ribavirina durante um período mínimo de 6 meses.

O tratamento deve ser continuado durante um período adicional de 6 meses (i.e., um total de 12 meses) nos doentes em que tenha ocorrido negatificação do ARN-VHC no mês 6 e com genótipo 1 do vírus (determinado numa amostra colhida pré-tratamento) e uma elevada carga viral pré-tratamento.

Existem outros fatores de prognóstico negativos (idade >40 anos, sexo masculino, fibrose em ponte) que devem ser tomados em consideração ao prolongar a terapêutica até aos 12 meses.

No decurso dos ensaios clínicos, os doentes em que não se obteve uma resposta virológica após 6 meses de tratamento (ARN-VHC abaixo do limite de deteção inferior) não evidenciaram uma resposta viral mantida (ARN-VHC abaixo do limite de deteção inferior seis meses após a suspensão do tratamento).

- IntronA em monoterapia

Embora a duração ótima da terapêutica com IntronA em monoterapia não se encontre ainda definitivamente estabelecida, recomenda-se administrar a terapêutica durante um período de 12 a 18 meses.

Recomenda-se que os doentes sejam tratados com IntronA em monoterapia durante um período mínimo de 3 a 4 meses, após o que deverá proceder-se à determinação do estado de ARN-VHC. O tratamento deve ser mantido em doentes negativos para ARN-VHC.

Doentes não submetidos previamente a tratamento (crianças e adolescentes)

Foram estudadas a segurança e a eficácia de IntronA em associação com ribavirina em crianças e adolescentes que não tinham sido submetidos a uma terapêutica prévia para a hepatite C crónica.

Duração do tratamento para crianças e adolescentes

- Genótipo 1: a duração de tratamento recomendada é de um ano. É altamente improvável que os doentes que não atinjam a resposta virológica às 12 semanas venham a apresentar resposta virológica mantida (valor preditivo negativo de 96%). Assim, recomenda-se que a terapêutica de associação de IntronA/ribavirina seja suspensa em crianças e doentes adolescentes se, na semana 12, os seus níveis de ARN-VHC tiverem baixado $<2 \log_{10}$ em comparação com o pré-tratamento ou se tiverem ARN-VHC detetável na semana 24 de tratamento.
- Genótipos 2/3: a duração de tratamento recomendada é de 24 semanas.

Tricoleucemia

A posologia recomendada é de 2 milhões de UI/m² administradas por via subcutânea três vezes por semana (em dias alternados) tanto em doentes esplenectomizados como em doentes não esplenectomizados. Na maioria dos doentes com tricoleucemia, verifica-se normalização de uma ou mais variáveis hematológicas no período de um a dois meses de tratamento com IntronA. Para se obter melhoria das três variáveis hematológicas (contagem de granulócitos e de plaquetas e valor da hemoglobina), poderá ser necessário um tratamento de seis ou mais meses. Este regime deve ser mantido, exceto se se verificar rápida progressão da doença ou manifestação de intolerância grave.

Leucemia mielogénica crónica

A posologia de IntronA recomendada é de 4 a 5 milhões de UI/m² administrada diariamente por via subcutânea. Alguns doentes têm demonstrado obter benefícios com uma dose de 5 milhões de UI/m² de IntronA administrada diariamente por via subcutânea em associação com 20 mg/m² de citarabina (Ara-C) administrada diariamente por via subcutânea durante 10 dias por mês (até uma dose diária máxima de 40 mg). Quando a contagem de leucócitos se encontra estável, deve administrar-se a dose máxima tolerada de IntronA (4 a 5 milhões de UI/m² por dia) para manter a remissão hematológica.

A terapêutica com IntronA deve ser suspensa após 8 a 12 semanas de tratamento se não tiver sido atingida, pelo menos, uma remissão hematológica parcial ou uma cito-redução clinicamente significativa.

Mieloma múltiplo

Terapêutica de manutenção

Em doentes que se encontrem numa fase de estabilização (redução superior a 50% da proteína do mieloma) na sequência de uma quimioterapia de indução inicial, o interferão alfa-2b pode ser administrado em monoterapia por via subcutânea numa dose de 3 milhões de UI/m² três vezes por semana (em dias alternados).

Linfoma folicular

Conjuntamente com quimioterapia, o interferão alfa-2b pode ser administrado por via subcutânea numa dose de 5 milhões de UI três vezes por semana (em dias alternados) durante um período de 18 meses. Embora se recomende a utilização de protocolos tipo CHOP, dispõe-se apenas de experiência clínica com CHVP (combinação de ciclofosfamida, doxorrubicina, teniposido e prednisolona).

Tumor carcinóide

A dose habitual é de 5 milhões de UI (3 a 9 milhões de UI) administrada por via subcutânea três vezes por semana (em dias alternados). Os doentes com doença avançada poderão requerer uma dose diária de 5 milhões de UI. O tratamento deve ser temporariamente suspenso durante e após a cirurgia. A terapêutica deverá prosseguir enquanto o doente responder ao tratamento com interferão alfa-2b.

Melanoma maligno

Como terapêutica de indução, o interferão alfa-2b é administrado por via intravenosa numa dose de 20 milhões de UI/m² diariamente, cinco dias por semana, durante um período de quatro semanas; a dose calculada de interferão alfa-2b é adicionada a uma solução injetável de 9 mg/ml (0,9%) de cloreto de sódio e administrada em perfusão durante 20 minutos (ver secção 6.6). Como terapêutica de manutenção, a dose recomendada é de 10 milhões de UI/m² administrada por via subcutânea três dias por semana (em dias alternados) durante 48 semanas.

Na eventualidade de ocorrerem acontecimentos adversos graves durante o tratamento com interferão alfa-2b, em particular, se a contagem de granulócitos descer para valores <500/mm³ ou se os níveis de alaninaminotransferase/aspartataminotransferase (ALT/AST) atingirem valores >5 vezes o limite superior do normal, o tratamento deverá ser temporariamente interrompido até ao desaparecimento dos acontecimentos adversos. O tratamento com interferão alfa-2b deve ser reiniciado com 50% da dose anterior. Deve suspender-se a terapêutica com interferão alfa-2b em caso de persistência de intolerância após ajuste da posologia, de a contagem de granulócitos descer para <250/mm³ ou de os níveis de ALT/AST atingirem valores >10 vezes o limite superior do normal.

Embora se desconheça qual é a dose ideal (mínima) que permite obter um benefício clínico completo, os doentes devem ser tratados com a dose recomendada, reduzindo-se a dose em função da toxicidade, conforme atrás descrito.

O IntronA pode ser administrado utilizando seringas para injetáveis descartáveis de vidro ou de plástico.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Antecedentes de doença cardíaca grave pré-existente, por ex., insuficiência cardíaca congestiva não controlada, enfarte do miocárdio recente, perturbações graves do ritmo cardíaco.
- Disfunção renal ou hepática grave, incluindo a causada por metástases.
- Epilepsia e/ou alteração da função do sistema nervoso central (SNC) (ver secção 4.4).
- Hepatite crónica com cirrose hepática descompensada.
- Hepatite crónica em doentes submetidos a um tratamento atual ou recente com fármacos imunossuppressores, excluindo desmame recente de corticosteroides.
- Hepatite autoimune ou antecedentes de doença autoimune; recetores de transplantes imunodeprimidos.
- Doença da tiroide pré-existente, salvo se for controlável com um tratamento convencional.
- Terapêutica combinada de IntronA com telbivudina.

Crianças e adolescentes

- Existência ou antecedentes de perturbação grave do foro psiquiátrico, particularmente, depressão grave, ideação suicida ou tentativa de suicídio.

Terapêutica combinada com ribavirina

Ver também o RCM da ribavirina caso se pretenda administrar IntronA em associação com a ribavirina em doentes com hepatite C crónica.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Sistema nervoso central (SNC) e psiquiátrico

Têm sido observados em alguns doentes efeitos graves sobre o SNC, particularmente, depressão, ideação suicida e tentativa de suicídio, durante o tratamento com IntronA e, mesmo após a suspensão do tratamento, maioritariamente, durante o período de acompanhamento de 6 meses. Entre as crianças e os adolescentes tratados com IntronA em associação com ribavirina, a ideação suicida ou tentativas de suicídio foram notificadas mais frequentemente em comparação com os doentes adultos (2,4% *versus* 1%) durante o tratamento e o período de acompanhamento de 6 meses após o tratamento. Tal como em doentes adultos, as crianças e os adolescentes sofreram outros acontecimentos adversos psiquiátricos (por ex., depressão, labilidade emocional e sonolência). Têm sido observados outros efeitos sobre o SNC com os interferões alfa, incluindo comportamento agressivo (por vezes dirigido contra outras pessoas tal como ideação homicida), afeções bipolares, mania, confusão e alterações do estado mental. Os doentes devem ser cuidadosamente vigiados para deteção de quaisquer sinais ou sintomas de perturbações do foro psiquiátrico. Face a esta sintomatologia, o médico assistente deverá ter em conta a gravidade potencial destes efeitos indesejáveis e ponderar a necessidade de tratamento apropriado. Em caso de persistência ou agravamento dos sintomas psiquiátricos ou de identificação de ideação suicida ou homicida, recomenda-se a suspensão do tratamento com IntronA e o acompanhamento do doente, com intervenção psiquiátrica, se apropriado.

Doentes com existência ou antecedentes de perturbações graves do foro psiquiátrico:

Se for considerado necessário um tratamento com interferão alfa-2b em doentes adultos com existência ou antecedentes de perturbações graves do foro psiquiátrico, este apenas deve ser iniciado após ter sido assegurado um diagnóstico individualizado apropriado e uma abordagem terapêutica da perturbação do foro psiquiátrico.

A utilização de interferão alfa-2b em crianças e adolescentes com existência ou antecedentes de perturbações graves do foro psiquiátrico é contraindicada (ver secção 4.3).

Doentes que consumam/abusem de substâncias:

Doentes infetados com VHC que apresentam concomitantemente perturbações associadas ao consumo de substâncias (álcool, canábis, etc.) têm um risco aumentado de desenvolver perturbações do foro psiquiátrico ou exacerbação das perturbações do foro psiquiátrico pré-existentes quando tratados com interferão alfa. Caso o tratamento com interferão alfa seja considerado necessário nestes doentes, a presença de comorbilidades psiquiátricas e potencial para consumo de outras substâncias devem ser cuidadosamente avaliados e adequadamente geridos antes de iniciar a terapêutica. Se necessário, deve ser considerada uma abordagem interdisciplinar, incluindo um profissional de saúde mental ou especialista em dependências, para avaliar, tratar e seguir o doente. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante e mesmo após a descontinuação do tratamento.

Recomenda-se a intervenção precoce em caso de reincidência ou desenvolvimento de perturbações do foro psiquiátrico e consumo de substâncias.

Crianças e população adolescente: crescimento e desenvolvimento (hepatite C crónica)

No decurso da terapêutica de associação de interferão (convencional e peguado)/ribavirina durante um período de até 48 semanas em doentes com idades compreendidas entre os 3 e os 17 anos, foram frequentes a perda de peso e a inibição do crescimento (ver secções 4.8 e 5.1). Os dados a um prazo mais longo disponíveis em crianças tratadas com a terapêutica de associação de interferão convencional/ribavirina são também indicativos de um atraso substancial do crescimento (diminuição no percentil de altura >15 quando comparado com o valor base) em 21% das crianças (n=20), apesar de o tratamento estar suspenso há mais de 5 anos. Para 14 destas crianças foi possível obter dados relativos à altura final em adulto, 12 das quais continuaram a revelar défices de altura > percentil 15, 10 a 12 anos após o término do tratamento.

Avaliação do benefício/risco em crianças caso a caso

O benefício esperado do tratamento deve ser cuidadosamente avaliado tendo em conta os resultados de segurança em crianças e adolescentes nos ensaios clínicos (ver secções 4.8 e 5.1).

- É importante considerar que a terapêutica de associação induziu uma inibição do crescimento que resultou numa redução da altura final em adulto em alguns doentes.
- O risco deve ser avaliado face às características da doença da criança, tais como a evidência da progressão da doença (principalmente, fibrose), comorbilidades que possam influenciar negativamente a progressão da doença (tal como a coinfeção por VIH), assim como fatores de prognóstico de resposta (genótipo do VHC e carga viral).

Sempre que possível, a criança deve ser tratada após a fase de maior crescimento da puberdade com vista a reduzir o risco de inibição de crescimento. Não existem dados sobre os efeitos a longo prazo na maturação sexual.

Reações de hipersensibilidade

Foram observados durante a terapêutica com IntronA casos raros de reações de hipersensibilidade de carácter agudo (por ex., urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia) ao interferão alfa-2b. Caso se verifique uma reação deste tipo, deve interromper-se o medicamento e instituir-se uma terapêutica clínica adequada. Os casos de exantema transitório não justificam a interrupção da terapêutica.

Reações adversas, incluindo prolongamento dos marcadores da coagulação e alterações da função hepática

A ocorrência de reações adversas moderadas a graves poderá requerer a modificação do regime posológico do doente ou, em alguns casos, a suspensão da terapêutica com IntronA. IntronA aumenta o risco de descompensação hepática e morte em doentes com cirrose.

O tratamento com IntronA deverá ser suspenso em doentes com hepatite crónica que desenvolvam prolongamento dos marcadores da coagulação, indicativo de decomposição hepática.

Qualquer doente que desenvolva alterações da função hepática durante o tratamento com IntronA deve ser mantido sob rigorosa vigilância, devendo suspender-se o tratamento caso se verifique progressão dos sinais e sintomas.

Em doentes cirróticos, deve ser feita uma monitorização cuidadosa das enzimas hepáticas e da função hepática.

Hipotensão

Durante a terapêutica com IntronA ou até dois dias após o final do tratamento pode ocorrer hipotensão que exija uma terapêutica de suporte.

Necessidade de hidratação adequada

Os doentes submetidos a uma terapêutica com IntronA devem receber uma hidratação adequada, visto terem sido observados casos de hipotensão relacionados com depleção de líquidos. Poderá ser necessário proceder-se à reidratação.

Pirexia

Embora a pirexia possa estar associada a síndrome gripal referida habitualmente durante a terapêutica com interferão, deverão excluir-se outras causas de pirexia persistente.

Doentes com patologias clínicas debilitantes

O IntronA deve ser utilizado com precaução em doentes com patologias clínicas debilitantes, como antecedentes de doença pulmonar (por ex., doença pulmonar obstrutiva crónica) ou diabetes mellitus com tendência para cetoacidose. Deverá também ter-se precaução com doentes com alterações da coagulação (por ex., tromboflebite, embolismo pulmonar) ou mielossupressão grave.

Alterações pulmonares

Têm sido observados casos raros de infiltrados pulmonares, pneumonite e pneumonia que resultaram, ocasionalmente, em morte em doentes tratados com interferão alfa, incluindo os tratados com IntronA. A etiologia destes casos não se encontra definida. Estes sintomas foram relatados com maior frequência quando o interferão alfa foi administrado concomitantemente com shosaikoto, um medicamento fitofarmacêutico de origem chinesa (ver secção 4.5). Qualquer doente que desenvolva pirexia, tosse, dispneia ou outra sintomatologia respiratória deverá ser submetido a uma radiografia do

tórax. Se a radiografia do tórax revelar a presença de infiltrados pulmonares ou existirem sinais evidentes de insuficiência funcional pulmonar, deve manter-se o doente sob cuidadosa observação e, se apropriado, suspender o tratamento com interferão alfa. Embora estes casos tenham sido descritos com maior frequência em doentes com hepatite C crónica tratados com interferão alfa, foram também referidos em doentes com doenças oncológicas medicados com interferão alfa. A suspensão imediata da administração do interferão alfa e o tratamento com corticosteroides parecem estar associados à resolução dos acontecimentos adversos pulmonares.

Acontecimentos adversos oculares

Acontecimentos adversos oculares (ver secção 4.8), incluindo hemorragias da retina, manchas tipo algodão, descolamento seroso da retina e obstrução das artérias ou das veias da retina, têm sido referidos raramente após o tratamento com interferões alfa. Todos os doentes devem ser submetidos a um exame oftalmológico antes de iniciar o tratamento. Qualquer doente que refira alterações da acuidade visual ou dos campos visuais ou qualquer outra sintomatologia oftalmológica durante o tratamento com IntronA deve ser imediatamente submetido a um exame oftalmológico completo. Recomenda-se a realização de exames oculares periódicos durante o tratamento com IntronA, particularmente, em doentes com patologias que possam estar associadas à retinopatia, tais como diabetes mellitus ou hipertensão. Deve ser ponderada a suspensão do tratamento com IntronA em doentes que desenvolvam novas patologias oftalmológicas ou o agravamento de patologias existentes.

Obnubilação, coma e encefalopatias

Têm sido observados casos mais significativos de obnubilação e coma, incluindo casos de encefalopatia, em alguns doentes, geralmente idosos, tratados com as doses mais elevadas. Embora estes efeitos sejam geralmente reversíveis, em alguns doentes, a resolução completa poderá demorar até três semanas. Em casos muito raros, ocorreram crises convulsivas com doses elevadas de IntronA.

Doentes com alterações cardíacas pré-existentes

Deve proceder-se a uma cuidadosa monitorização dos doentes adultos com antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva, enfarte do miocárdio e/ou arritmias cardíacas anteriores ou atuais que necessitem de ser submetidos a uma terapêutica com IntronA. Recomenda-se que os doentes com doenças cardíacas pré-existentes e/ou doenças oncológicas em estadios avançados sejam submetidos a um electrocardiograma antes e durante o tratamento. As arritmias cardíacas (essencialmente supraventriculares) respondem geralmente à terapêutica convencional, mas podem requerer a suspensão da terapêutica com IntronA. Não existem dados em crianças e adolescentes com antecedentes de doença cardíaca.

Hipertrigliceridemia

Têm sido observados casos de hipertrigliceridemia e agravamento de hipertrigliceridemia, por vezes grave. Consequentemente, recomenda-se a monitorização dos níveis lipídicos.

Doentes com psoríase e sarcoidose

Devido à existência de relatos de exacerbação de doença psoriática e sarcoidose pré-existentes pelo interferão alfa, recomenda-se a utilização de IntronA em doentes com psoríase ou sarcoidose apenas se o potencial benefício justificar o potencial risco.

Rejeição de enxertos renais e hepáticos

Os dados preliminares indicam que a terapêutica com o interferão alfa pode estar associada a um aumento da taxa de rejeição de enxertos renais. Foi também notificada rejeição de enxertos hepáticos.

Autoanticorpos e doenças autoimunes

Tem sido referido o desenvolvimento de autoanticorpos e doenças autoimunes durante o tratamento com interferões alfa. Os doentes com predisposição para o desenvolvimento de doenças autoimunes podem ter um risco mais elevado. Os doentes com sinais e sintomas compatíveis com doenças autoimunes devem ser monitorizados cuidadosamente e a relação benefício-risco da terapêutica prolongada com interferão deverá ser reavaliada (ver também secção 4.4 Hepatite C crónica, Monoterapia (alterações da tiroide) e secção 4.8).

Foram relatados casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) em doentes com hepatite C crónica tratados com interferão. Esta síndrome é uma doença inflamatória granulomatosa que afeta os olhos, sistema auditivo, meninges e pele. Se houver suspeita de síndrome de VKH, o tratamento antiviral deverá ser interrompido e considerada a terapêutica com corticosteroides (ver secção 4.8).

Quimioterapia concomitante

A administração de IntronA em associação com outros agentes quimioterapêuticos (por ex., Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, teniposido) poderá provocar um aumento do risco de toxicidade (gravidade e duração) que poderá ser fatal ou potencialmente fatal devido à administração concomitante do fármaco. Os acontecimentos adversos fatais ou potencialmente fatais referidos com maior frequência incluem mucosite, diarreia, neutropenia, compromisso renal e perturbação dos eletrólitos. Devido ao risco de aumento da toxicidade, é necessário proceder a cuidadosos ajustes das doses de IntronA e dos agentes quimioterapêuticos concomitantes (ver secção 4.5). Quando o IntronA é utilizado com a hidroxiureia, a frequência e a gravidade da vasculite cutânea podem aumentar.

Hepatite C crónica

Terapêutica combinada com ribavirina

Ver também o RCM da ribavirina caso se pretenda administrar o IntronA em associação com a ribavirina em doentes com hepatite C crónica.

Foi efetuada uma biopsia hepática em todos os doentes dos estudos de hepatite C crónica antes da sua inclusão, mas, em certos casos (por ex. doentes com genótipos 2 e 3), o tratamento poderá ser possível sem confirmação histológica. Deverão ser consultadas as orientações atuais de tratamento no sentido de determinar a necessidade de uma biopsia hepática antes de iniciar o tratamento.

Monoterapia

Em casos pouco frequentes, os doentes adultos submetidos a um tratamento com IntronA por hepatite C crónica desenvolveram alterações da função tiroideia, quer hipotiroidismo, quer hipertiroidismo. Em ensaios clínicos da terapêutica com IntronA, no conjunto dos doentes, 2,8% dos doentes desenvolveram alterações da função tiroideia. Estas alterações foram controladas pela terapêutica convencional utilizada na disfunção da função tiroideia. Desconhece-se qual o mecanismo do IntronA que poderá ser responsável pela alteração da função tiroideia. Antes do início da terapêutica com IntronA para o tratamento da hepatite C crónica, deve proceder-se à determinação dos níveis séricos da tirotrófina (TSH). Qualquer alteração da função tiroideia detetada nessa altura deverá ser tratada com uma terapêutica convencional. Poderá iniciar-se o tratamento com IntronA se a medicação permitir manter os níveis de TSH dentro dos limites normais. Devem determinar-se os níveis da TSH se, no decurso da terapêutica com IntronA, um doente desenvolver sintomatologia compatível com uma possível disfunção tiroideia. Mesmo em presença de disfunções da tiroide, poderá prosseguir-se com o tratamento com IntronA se a medicação permitir manter os níveis da TSH dentro dos limites normais. A suspensão da terapêutica com IntronA em doentes com hepatite crónica não esteve associada a reversão da disfunção tiroideia durante o tratamento (ver também Monitorização suplementar da tiroide específica para crianças e adolescentes).

Monitorização suplementar da tiroide específica para crianças e adolescentes

Aproximadamente 12% das crianças tratadas com a terapêutica de associação de interferão alfa-2b e ribavirina desenvolveram um aumento na hormona estimuladora da tiroide (TSH). Outros 4% tiveram uma diminuição transitória abaixo do limite inferior do normal. Antes do início da terapêutica com IntronA, tem de se proceder à avaliação dos níveis da TSH e qualquer alteração na tiroide detetada na altura tem de ser tratada com terapêutica convencional. A terapêutica com IntronA pode ser iniciada se se conseguir manter os níveis da TSH dentro do normal através da medicação. Tem sido observada disfunção da tiroide durante o tratamento com interferão alfa-2b e ribavirina. Se forem detetadas alterações na tiroide, a situação da tiroide do doente deve ser avaliada e tratada conforme clinicamente apropriado. As crianças e os adolescentes devem ser monitorizados a cada 3 meses para despiste de disfunção da tiroide (por ex., TSH).

Coinfecção VHC/VIH

Os doentes coinfectados com VIH e tratados com terapêutica antirretroviral de alta atividade (HAART) podem estar em maior risco de desenvolver acidose láctica. A adição de IntronA e ribavirina à terapêutica HAART deve ser efetuada com cuidado (consultar o RCM da ribavirina). Os doentes tratados com a terapêutica combinada de IntronA e ribavirina e zidovudina poderão estar em maior risco de desenvolver anemia.

Doentes coinfectados com cirrose avançada que recebam HAART podem ter um risco maior de descompensação hepática e morte. Adicionar o tratamento com interferões alfa em monoterapia ou em associação com ribavirina pode aumentar o risco neste subgrupo populacional.

Coinfecção VHC/VHB

Foram notificados casos de reativação do vírus da hepatite B (alguns deles com consequências graves) em doentes coinfectados com o vírus da hepatite B e C tratados com interferão. A frequência desta reativação é aparentemente baixa.

Antes do início do tratamento da hepatite C com interferão, deve ser efetuada a pesquisa de hepatite B em todos os doentes. Os doentes coinfectados com hepatite B e C devem ser monitorizados e controlados de acordo com as orientações clínicas atuais.

Afeções dentais e periodontais

Têm sido notificadas afeções dentais e periodontais, que podem levar a perda de dentes em doentes que recebem terapêutica combinada de IntronA com a ribavirina. Adicionalmente, a boca seca pode danificar a dentição e as membranas mucosas da boca durante o tratamento prolongado com a associação de IntronA e ribavirina. Os doentes devem lavar cuidadosamente os dentes duas vezes por dia e ser submetidos a exames dentários regulares. Adicionalmente, alguns doentes podem ter vômitos. Se ocorrer esta reação, os doentes devem ser aconselhados a lavar a boca cuidadosamente após o vômito.

Exames laboratoriais

Deverão ser realizados exames laboratoriais e análises bioquímicas de rotina (hemograma completo e diferencial, número de plaquetas, eletrólitos, enzimas hepáticas, proteína sérica, bilirrubina sérica e creatinina sérica) em todos os doentes antes e periodicamente durante o tratamento sistémico com IntronA.

Durante o tratamento das hepatites B ou C, o esquema de realização dos exames laboratoriais semanais recomendado é nas semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16 e, subsequentemente, de dois em dois meses até ao final do tratamento. Caso os níveis de ALT aumentem para valores iguais ou superiores a 2 vezes os níveis basais durante a terapêutica com IntronA, poderá prosseguir-se com a terapêutica com IntronA, salvo se forem observados sinais e sintomas de insuficiência hepática. Durante os períodos em que se registarem subidas dos níveis de ALT, têm de ser realizadas a intervalos de duas semanas as seguintes provas da função hepática: ALT, tempo de protrombina, fosfatase alcalina, albumina e bilirrubina.

Em doentes tratados por melanoma maligno, deve proceder-se semanalmente à monitorização da função hepática, do leucograma e diferencial durante a fase de indução da terapêutica e, mensalmente, durante a fase de manutenção da terapêutica.

Efeito sobre a fertilidade

O interferão pode afetar a fertilidade (ver secções 4.6 e 5.3).

Informação importante relativa a alguns componentes de IntronA

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por 2,5 ml, ou seja, é praticamente isento de sódio.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Só foram realizados estudos de interação em adultos.

Os narcóticos, hipnóticos ou sedativos devem ser administrados com precaução quando utilizados concomitantemente com IntronA.

Não foram ainda totalmente avaliadas as interações entre o IntronA e outros medicamentos. Deve ter-se precaução ao administrar IntronA em associação com outros agentes potencialmente mielossupressores.

Os interferões podem afetar o processo metabólico oxidativo. Este facto deve ser tido em consideração durante a terapêutica concomitante com medicamentos que são metabolizados através desta via, tal como os derivados da xantina teofilina ou aminofilina. Durante a terapêutica concomitante com agentes xantínicos, deve proceder-se à monitorização dos níveis de teofilina e efetuar os ajustes posológicos, se necessário.

Têm sido observados casos raros de infiltrados pulmonares, pneumonite e pneumonia que resultaram, ocasionalmente, em morte em doentes tratados com interferão alfa, incluindo os tratados com IntronA. A etiologia destes casos não se encontra definida. Estes sintomas foram relatados com maior frequência quando o interferão alfa foi administrado concomitantemente com shosaikoto, um medicamento fitofarmacêutico de origem chinesa (ver secção 4.4).

A administração de IntronA em associação com outros agentes quimioterapêuticos (por ex., Ara-C, ciclofosfamida, doxorrubicina, teniposido) poderá provocar um risco aumentado de toxicidade (gravidade e duração) (ver secção 4.4).

Ver também o RCM da ribavirina caso se pretenda administrar o IntronA em associação com a ribavirina em doentes com hepatite C crónica.

Um ensaio clínico que avaliou a associação de telbivudina, 600 mg por dia, com interferão alfa-2a peguado numa administração subcutânea semanal de 180 microgramas, revelou que esta combinação está associada a risco aumentado de desenvolvimento de neuropatia periférica. O mecanismo destes acontecimentos é desconhecido (ver secções 4.3, 4.4 e 4.5 do RCM da telbivudina).

A segurança e eficácia de telbivudina em associação com interferões para o tratamento de hepatite B crónica não foram demonstradas, pelo que a associação de IntronA com telbivudina é contraindicada (ver secção 4.3).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em risco de engravidar/contraceção masculina e feminina

As mulheres em risco de engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento. Têm sido descritas descidas dos níveis séricos de estradiol e de progesterona em mulheres tratadas com interferão leucocitário humano.

O IntronA tem de ser utilizado com precaução em homens em idade fértil.

Terapêutica combinada com ribavirina

A ribavirina provoca graves defeitos congénitos no caso de ser administrada durante a gravidez. Tem de se ter cuidado extremo para evitar a gravidez em doentes do sexo feminino ou em parceiras sexuais de doentes do sexo masculino que tomem IntronA em associação com a ribavirina. As doentes do sexo feminino em idade fértil têm de utilizar um método contraceptivo eficaz no decurso do tratamento e durante o período de 4 meses após a conclusão do mesmo. Os doentes do sexo masculino ou as suas parceiras sexuais têm de utilizar um método contraceptivo eficaz no decurso do tratamento e durante o período de 7 meses após a conclusão do mesmo (ver o RCM da ribavirina).

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de interferão alfa-2b em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. O IntronA só deverá ser utilizado durante a gravidez se os seus benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais para o feto.

Terapêutica combinada com ribavirina

A terapêutica com ribavirina é contraindicada em mulheres grávidas.

Amamentação

Desconhece-se se os componentes deste medicamento são excretados no leite materno. Devido ao potencial de indução de reações adversas em lactentes, deve interromper-se a amamentação antes do início do tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Deverá advertir-se os doentes de que poderão desenvolver fadiga, sonolência ou confusão durante o tratamento com IntronA, pelo que se recomenda que evitem conduzir veículos ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Ver o RCM da ribavirina no que se refere aos efeitos indesejáveis da ribavirina caso se pretenda administrar o IntronA em associação com a ribavirina em doentes com hepatite C crónica.

Em ensaios clínicos realizados num amplo espectro de indicações e numa ampla gama de doses (de 6 MUI/m²/semana na tricoleucemia a 100 MUI/m²/semana no melanoma), os efeitos indesejáveis relatados com maior frequência foram pirexia, fadiga, cefaleias e mialgia. A pirexia e a fadiga foram geralmente reversíveis no período de 72 horas após a interrupção ou o termo do tratamento.

Adultos

Em ensaios clínicos realizados numa população com hepatite C, os doentes receberam IntronA em monoterapia ou em associação com a ribavirina durante um ano. Todos os doentes incluídos nestes ensaios receberam 3 MUI de IntronA três vezes por semana. Na **Tabela 1** é apresentada a frequência de doentes que relataram efeitos indesejáveis (relacionados com o tratamento) em ensaios clínicos realizados em doentes que não receberam tratamento anterior durante um ano. A gravidade foi geralmente ligeira a moderada. As reações adversas listadas na **Tabela 1** baseiam-se na experiência em ensaios clínicos e pós-comercialização. De acordo com a classificação por sistemas de órgãos, as reações adversas incluem-se em diferentes gamas de frequência usando as seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1 Reações adversas notificadas durante ensaios clínicos ou após comercialização de IntronA isolado ou em combinação com ribavirina.	
Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas
Infecções e infestações Muito frequentes: Frequentes: Pouco frequentes: Raros: Desconhecido:	Faringite*, infeção viral* Bronquite, sinusite, herpes simples (resistente), rinite Infeção bacteriana Pneumonia [§] , sepsis Reativação da hepatite B em doentes coinfectados com VHC/VHB
Doenças do sangue e do sistema linfático Muito frequentes: Frequentes: Muito raros: Desconhecido:	Leucopenia Trombocitopenia, linfadenopatia, linfopenia Anemia aplástica Aplasia eritrocítica pura, púrpura trombocitopénica

	idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica
Doenças do sistema imunitário[§] Muito raros: Desconhecido:	Sarcoidose, exacerbação de sarcoidose Lúpus eritematoso sistêmico, vasculite, artrite reumatoide (início ou agravamento), síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, reações de hipersensibilidade aguda incluindo urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia [§]
Doenças endócrinas Frequentes: Muito raros:	Hipotiroidismo [§] , hipertiroidismo [§] Diabetes, agravamento de diabetes
Doenças do metabolismo e da nutrição Muito frequentes: Frequentes: Muito raros:	Anorexia Hipocalcemia, desidratação, hiperuricemia, sede Hiperglicemia, hipertrigliceridemia [§] , apetite aumentado
Perturbações do foro psiquiátrico[§] Muito frequentes: Frequentes: Raros: Muito raros: Desconhecido:	Depressão, insônia, ansiedade, labilidade emocional*, agitação, nervosismo Confusão, perturbação do sono, libido diminuída Ideação suicida Suicídio, tentativa de suicídio, comportamento agressivo (por vezes dirigido contra outros), psicose incluindo alucinações Ideação homicida, alteração do estado mental [§] , mania, perturbações bipolares
Doenças do sistema nervoso[§] Muito frequentes: Frequentes: Pouco frequentes: Muito raros: Desconhecido:	Tonturas, cefaleias, concentração alterada, boca seca Tremor, parestesia, hipostesia, enxaqueca, afrontamento, sonolência, perversão do paladar Neuropatia periférica Hemorragia cerebrovascular, isquemia cerebrovascular, convulsões, alterações da consciência, encefalopatia Mononeuropatia, coma [§]
Afeções oculares Muito frequentes: Frequentes: Raros: Desconhecido:	Visão turva Conjuntivite, visão anormal, afeção da glândula lacrimal, dor ocular Hemorragias da retina [§] , retinopatias (incluindo edema macular), obstrução das artérias ou veias da retina [§] , neurite óptica, edema papilar, perda de acuidade ou do campo visual, manchas tipo algodão [§] Descolamento seroso da retina
Afeções do ouvido e do labirinto Frequentes: Muito raros:	Vertigem, zumbido Défice auditivo, perturbações da audição
Cardiopatias Frequentes: Pouco frequentes: Raros: Muito raros: Desconhecido:	Palpitações, taquicardia Pericarditis Cardiomiopatia Enfarte do miocárdio, isquemia cardíaca Insuficiência cardíaca congestiva, derrame pericárdico, arritmia
Vasculopatias Frequentes: Muito raros:	Hipertensão Isquemia periférica, hipotensão [§]
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino Muito frequentes:	Dispneia*, tosse*

Frequentes: Muito raros: Desconhecido:	Epistaxe, perturbação respiratória, congestão nasal, rinorreia, tosse não produtiva Infiltrados pulmonares[§], pneumonite[§] Fibrose pulmonar, hipertensão arterial pulmonar[#]
Doenças gastrointestinais Muito frequentes: Frequentes: Muito raros: Desconhecido:	Náuseas/vômitos, dor abdominal, diarreia, estomatite, dispepsia Estomatite ulcerosa, dor no hipocôndrio direito superior, glossite, gengivite, obstipação, fezes soltas Pancreatite, colite isquêmica, colite ulcerosa, hemorragia gengival Afeção periodôntica NE, afeção dentária NE[§], pigmentação da língua
Afeções hepatobiliares Frequentes: Muito raros:	Hepatomegalia Hepatotoxicidade (incluindo morte)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Muito frequentes: Frequentes: Muito raros:	Alopecia, prurido*, pele seca*, erupção cutânea*, sudorese excessiva Psoríase (início ou agravamento)[§], erupção maculopapular, erupção eritematosa, eczema, eritema, afeção cutânea Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos Muito frequentes: Frequentes: Muito raros:	Mialgia, artralgia, dor musculoesquelética Artrite Rabdomiólise, miosite, câibras nas pernas, dorsalgia
Doenças renais e urinárias Frequentes: Muito raros:	Polaquiúria Compromisso renal, insuficiência renal, síndrome nefrótica
Doenças dos órgãos genitais e da mama Frequentes:	Amenorreia, dor mamária, dismenorreia, menorragia, perturbação menstrual, afeção vaginal
Perturbações gerais e alterações no local de administração Muito frequentes: Frequentes: Muito raros:	Inflamação no local de injeção, reação no local da injeção*, fadiga, arrepios, pirexia[§], sintomas gripais[§], astenia, irritabilidade, dor torácica, mal-estar Dor no local de injeção Necrose no local de injeção, edema facial
Exames complementares de diagnóstico Muito frequentes:	Diminuição do peso

*Estes acontecimentos foram apenas frequentes com IntronA em monoterapia

[§]Ver secção 4.4

[#]Efeito de classe para medicamentos com interferão, consultar em Hipertensão arterial pulmonar.

Estes efeitos indesejáveis foram também relatados com IntronA em monoterapia.

Os efeitos indesejáveis observados com a hepatite C são representativos dos relatados quando o IntronA é administrado noutras indicações, com alguns aumentos de incidência antecipados relacionados com a dose. Por exemplo, num ensaio de tratamento com IntronA adjuvante de alta dose em doentes com melanoma, as incidências de fadiga, pirexia, mialgia, neutropenia/anemia, anorexia, náuseas e vômitos, diarreia, arrepios, sintomas gripais, depressão, alopecia, paladar alterado e tonturas foram mais elevadas do que nos ensaios da hepatite C. A gravidade também aumentou com a

terapêutica de alta dose (níveis 3 e 4 da OMS, em 66% e 14% dos doentes, respetivamente) em comparação com a gravidade ligeira a moderada geralmente associada a doses mais baixas. Os efeitos indesejáveis são geralmente tratados através do ajuste da dose.

Os acontecimentos adversos cardiovasculares (EACV), em particular, arritmias, pareceram estar relacionados, na maioria dos casos, com doença CV pré-existente e com a terapêutica cardiotoxica anterior (ver secção 4.4). Foram referidos casos raros de cardiomiopatia, que pode ser reversível após suspensão do tratamento com interferão alfa, em doentes sem sinais anteriores de doença cardíaca (ver secção 4.4).

Foram notificados casos de hipertensão arterial pulmonar (HAP) com medicamentos contendo interferão alfa, sobretudo em doentes com fatores de risco para HAP (como hipertensão portal, infeção por VIH e cirrose). Os acontecimentos foram notificados em diferentes pontos temporais, habitualmente vários meses após o início do tratamento com o interferão alfa.

Tem sido notificada uma grande variedade de doenças autoimunes e com mediação imunitária com a utilização de interferões alfa, incluindo alterações da tiroide, lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatoide (início ou agravamento), púrpura trombocitopénica idiopática e trombótica, vasculite, neuropatias incluindo mononeuropatias (ver também secção 4.4).

As alterações laboratoriais clinicamente significativas que ocorrem mais frequentemente com doses superiores a 10 milhões de UI por dia incluem redução da contagem de granulócitos e de leucócitos, descida dos níveis de hemoglobina e do número das plaquetas; aumento dos níveis séricos de fosfatase alcalina, LDH, creatinina e ureia. Tem sido notificada pancitopenia moderada e geralmente reversível. Têm sido observados aumentos, considerados anómalos, dos níveis séricos de ALT/AST (SGPT/SGOT) em alguns indivíduos que não sofrem de hepatite e em alguns doentes com hepatite B crónica coincidente com depuração de ADNp viral.

Crianças e população adolescente

Hepatite C crónica – Terapêutica combinada com ribavirina

Em ensaios clínicos em 118 crianças e adolescentes (entre os 3 e os 16 anos de idade), 6% suspenderam a terapêutica devido a reações adversas. De um modo geral, o perfil de reações adversas na limitada população de crianças e adolescentes estudada foi semelhante ao observado em adultos, embora exista uma preocupação pediátrica específica em relação à inibição do crescimento, uma vez que foram observadas durante o tratamento reduções no percentil de altura (redução média de 9 percentis) e percentil de peso (redução média de 13 percentis). No período de seguimento pós-tratamento de 5 anos, as crianças tinham uma altura média de percentil 44, que estava abaixo da mediana da população normativa e abaixo da sua altura média base (percentil 48). Vinte (21%) crianças em 97 tiveram uma diminuição no percentil de altura >15, das quais 10 em 20 crianças tiveram uma diminuição no percentil de altura >30 desde o início do tratamento até ao final do seguimento a longo prazo (até 5 anos). Para 14 destas crianças foi possível obter dados relativos à altura final em adulto, 12 das quais continuaram a revelar défices de altura > percentil 15, 10 a 12 anos após o término do tratamento. Durante a terapêutica de associação até 48 semanas com IntronA e ribavirina, foi observada inibição do crescimento, que resultou, em alguns doentes, na redução da altura final em adulto. A diminuição na média do percentil de altura, desde o início ao final do seguimento a longo prazo, foi particularmente proeminente em crianças na pré-puberdade (ver secção 4.4).

Adicionalmente, foram mais frequentemente notificadas ideação suicida ou tentativas de suicídio em comparação com os doentes adultos (2,4% versus 1%) durante o tratamento e durante os 6 meses de acompanhamento após o tratamento. Tal como os doentes adultos, as crianças e os adolescentes também sentiram outros acontecimentos adversos psiquiátricos (por ex., depressão, labilidade emocional e sonolência) (ver secção 4.4). Adicionalmente, as alterações no local da injeção, a pirexia, a anorexia, os vômitos e a labilidade emocional ocorreram mais frequentemente em crianças e adolescentes em comparação com os doentes adultos. Foram necessárias alterações da dose em 30% dos doentes, maioritariamente, por anemia e neutropenia.

As reações adversas listadas na **Tabela 2** baseiam-se na experiência em dois ensaios clínicos multicêntricos em crianças e adolescentes. De acordo com a classificação por sistema de órgãos, as reações adversas incluem-se em diferentes gamas de frequência usando as seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 2 Reações adversas notificadas muito frequentemente e frequentemente em ensaios clínicos em crianças e adolescentes tratados com IntronA em associação com ribavirina	
Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas
Infeções e infestações Muito frequentes: Frequentes:	Infeção viral, faringite Infeção micótica, infeção bacteriana, infeção pulmonar, otite média, abscesso dentário, infeção herpes simples, infeção do trato urinário, vaginite, gastroenterite
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos) Frequentes:	Neoplasia (não especificada)
Doenças do sangue e do sistema linfático Muito frequentes: Frequentes:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfadenopatia
Doenças endócrinas Muito frequentes: Frequentes:	Hipotiroidismo [§] , Hipertiroidismo [§] , virilismo
Doenças do metabolismo e da nutrição Muito frequentes: Frequentes:	Anorexia Hipertrigliceridemia [§] , hiperuricemia, apetite aumentado
Perturbações do foro psiquiátrico[§] Muito frequentes: Frequentes:	Depressão, labilidade emocional, insónia Ideação suicida, reação agressiva, confusão, perturbação comportamental, agitação, sonambulismo, ansiedade, nervosismo, perturbação do sono, sonhos anormais, apatia
Doenças do sistema nervoso[§] Muito frequentes: Frequentes:	Cefaleias, tonturas Hiperkinesia, tremor, disfonia, parestesia, hipostesia, hiperestesia, concentração alterada, sonolência
Afeções oculares Frequentes:	Conjuntivite, dor ocular, alteração da visão, afeção da glândula lacrimal
Vasculopatias Frequentes:	Afrontamentos, palidez
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino Frequentes:	Dispneia, taquipneia, epistaxe, tosse, congestão nasal, irritação nasal, rinorreia, espirros
Doenças gastrointestinais Muito frequentes: Frequentes:	Diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal Ulceração da boca, estomatite ulcerosa, estomatite, dor no hipocôndrio direito superior, dispepsia, glossite, refluxo gastroesofágico, afeção do recto, afeção gastrointestinal, obstipação, fezes soltas, dor de dentes, afeção dentária
Afeções hepatobiliares Frequentes:	Função hepática anormal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	

Muito frequentes: Frequentes:	Alopecia, erupção cutânea Reação de fotossensibilidade, erupção maculopapular, eczema, acne, afeção cutânea, anomalia das unhas, descoloração da pele, prurido, pele seca, eritema, contusão, sudorese excessiva
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos Muito frequentes:	Artralgia, mialgia, dor musculoesquelética
Doenças renais e urinárias Frequentes:	Enurese, perturbação da micção, incontinência urinária
Doenças dos órgãos genitais e da mama Frequentes:	<u>Sexo feminino</u> : amenorreia, menorragia, perturbação menstrual, afeção vaginal <u>Sexo masculino</u> : dor testicular
Perturbações gerais e alterações no local de administração Muito frequentes: Frequentes	Inflamação no local de injeção, reação no local da injeção, fadiga, arrepios, pirexia [§] , sintomas gripais [§] , mal-estar, irritabilidade Dor torácica, astenia, edema, dor no local de injeção
Exames complementares de diagnóstico Muito frequentes:	Redução da taxa de crescimento (diminuição da altura e/ou do peso para a idade) [§]
Lesões e intoxicações Frequentes:	Laceração cutânea

[§]Ver secção 4.4

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apendice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram comunicados casos de sobredosagem que conduzissem a manifestações clínicas agudas. Todavia, tal como se verifica com qualquer composto farmacologicamente ativo, está indicado o tratamento sintomático com monitorização frequente dos sinais vitais e rigorosa observação do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: interferão alfa-2b, código ATC: L03A B05

O IntronA é uma formulação estéril e estável de interferão alfa-2b altamente purificado, produzida através de técnicas de recombinação do ADN. O interferão alfa-2b recombinante é uma proteína solúvel em água com um peso molecular de aproximadamente 19.300 daltons. É obtido a partir de um clone de *E. coli*, o qual contém um plasmídeo obtido por engenharia genética, hibridizado com um gene de interferão alfa-2b de leucócitos humanos.

A atividade do IntronA é expressa em termos de UI, sendo 1 mg de proteína do interferão alfa-2b recombinante correspondente a $2,6 \times 10^8$ UI. As Unidades Internacionais são determinadas por comparação da atividade do interferão alfa-2b recombinante com a atividade da preparação de

referência internacional de interferão de leucócitos humanos estabelecida pela Organização Mundial de Saúde.

Os interferões são uma família de pequenas moléculas proteicas com pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. São produzidos e segregados pelas células em resposta a infecções virais ou a vários indutores sintéticos e biológicos. Foram identificadas três classes fundamentais de interferões: alfa, beta e gama. Estas três classes principais não são, por si só, homogêneas e podem conter várias espécies moleculares diferentes do interferão. Foram identificados mais de 14 interferões alfa humanos geneticamente distintos. O IntronA foi classificado como interferão alfa-2b recombinante.

Os interferões exercem as suas atividades celulares ligando-se a recetores de membrana específicos existentes na superfície celular. Os recetores do interferão humano, isolados de células humanas linfoblastóides (Daudi), parecem ser proteínas altamente assimétricas. Apresentam seletividade em relação aos interferões humanos mas não em relação aos interferões murinos, sugerindo uma especificidade de espécie. Os estudos realizados com outros interferões demonstraram especificidade de espécie. Contudo, certas espécies de macacos como, por exemplo, os macacos Rhesus, são sensíveis à estimulação farmacodinâmica após exposição ao interferão tipo 1 humano.

Os resultados obtidos em vários estudos sugerem que, após a sua ligação à membrana celular, o interferão inicia uma sequência complexa de acontecimentos intracelulares que incluem a indução de certas enzimas. Pensa-se que este processo é, pelo menos em parte, responsável pelas várias respostas celulares ao interferão, incluindo a inibição da replicação viral em células infetadas por vírus, supressão da proliferação celular e atividades imunomoduladoras, tais como potenciação da atividade fagocítica dos macrófagos e aumento da citotoxicidade específica dos linfócitos para as células alvo. Todas ou algumas dessas atividades podem contribuir para os efeitos terapêuticos do interferão.

O interferão alfa-2b recombinante demonstrou efeitos anti-proliferativos em ensaios pré-clínicos em que foram utilizados tanto sistemas de culturas de células animais e humanas como xeno-enxertos de tumores humanos em animais. Foi documentada a existência de uma atividade imunomodulatória significativa *in vitro*.

O interferão alfa-2b recombinante inibe igualmente a replicação viral *in vivo* e *in vitro*. Embora se desconheça o modo de ação antiviral exato do interferão alfa-2b recombinante, este parece alterar o metabolismo da célula hospedeira. Essa ação inibe a replicação viral ou, no caso de se verificar replicação, impede que os viriões resultantes abandonem a célula.

Hepatite B crónica

A experiência clínica atual obtida em doentes tratados durante 4 a 6 meses com interferão alfa-2b indica que a terapêutica pode induzir a depuração do ADN-VHB sérico. Foi observada melhoria dos achados histológicos hepáticos. Nos doentes adultos em que tenha ocorrido negatização do AgHBe e ADN-VHB, foi observada uma redução significativa da morbilidade e mortalidade.

O interferão alfa-2b (6 MUI/m² 3 vezes por semana durante um período de 6 meses) foi administrado a crianças com hepatite B crónica ativa. Dado ter existido uma imperfeição metodológica, não foi possível demonstrar a eficácia. Além disso, as crianças que receberam tratamento com interferão alfa-2b sofreram uma taxa de crescimento reduzida e foram observados alguns casos de depressão.

Hepatite C crónica em doentes adultos

Em doentes adultos que receberam interferão em associação com a ribavirina, a taxa de resposta mantida atingida é de 47%. Tem sido demonstrada uma eficácia superior com a associação de interferão peguillado com ribavirina (atingida uma taxa de resposta mantida de 61% num estudo efetuado em doentes adultos com uma dose de ribavirina >10,6 mg/kg, p <0,01).

IntronA em monoterapia e em associação com a ribavirina foi estudado em 4 ensaios clínicos de Fase III com distribuição aleatória, realizados em 2.552 doentes com hepatite C crónica sem tratamento anterior com interferão. Nos ensaios, procedeu-se à comparação da eficácia do IntronA

utilizado em monoterapia ou em associação com a ribavirina. A eficácia foi definida como uma resposta virológica mantida 6 meses após o final do tratamento. Os doentes elegíveis para estes ensaios sofriam de hepatite C crónica confirmada através de um ensaio por reação de polimerase em cadeia positivo para ARN-VHC (>100 cópias/ml), uma biopsia hepática compatível com um diagnóstico histológico de hepatite crónica sem qualquer outra causa para a hepatite crónica e níveis séricos anómalos de ALT.

IntronA foi administrado na dose de 3 MUI 3 vezes por semana em monoterapia ou em associação com ribavirina. Nestes ensaios clínicos, a maioria dos doentes recebeu tratamento durante um ano. Todos os doentes foram seguidos por um período adicional de 6 meses após o termo do tratamento para determinar a resposta virológica mantida. As taxas de resposta virológica mantida dos grupos que receberam tratamento durante um ano com IntronA em monoterapia ou em associação com a ribavirina (dados de dois estudos) são apresentados na **Tabela 3**.

A coadministração de IntronA com ribavirina aumentou em pelo menos duas vezes a eficácia do IntronA no tratamento da hepatite C crónica em doentes sem tratamento anterior. O genótipo VHC e a carga viral de base são fatores de prognóstico que reconhecidamente afetam as taxas de resposta. O aumento da taxa de resposta da associação de IntronA + ribavirina, comparativamente com IntronA em monoterapia, é mantido em todos os subgrupos. O benefício relativo da terapêutica combinada de IntronA + ribavirina é particularmente significativo no subgrupo de doentes mais difícil de tratar (genótipo 1 e carga viral elevada) (**Tabela 3**).

Nestes ensaios, as taxas de resposta aumentaram com a adesão ao tratamento. Independentemente do genótipo, os doentes tratados com IntronA em associação com a ribavirina que receberam ≥80% da terapêutica tiveram uma resposta mantida mais elevada 6 meses após 1 ano de tratamento comparativamente com os que receberam <80% da terapêutica (56% vs. 32% no ensaio C/I98-580).

Tabela 3 Taxas de resposta virológica mantida com IntronA + ribavirina (um ano de tratamento) por genótipo e carga viral			
Genótipo VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Todos os genótipos	16%	41%	47%
Genótipo 1	9%	29%	33%
Genótipo 1 ≤2 milhão de cópias/ml	25%	33%	45%
Genótipo 1 >2 milhões de cópias/ml	3%	27%	29%
Genótipo 2/3	31%	65%	79%

I IntronA (3 MUI 3 vezes por semana)

I/R IntronA (3 MUI 3 vezes por semana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/dia)

Doentes coinfectados com VHC/VIH

Foram realizados dois ensaios em doentes coinfectados com VIH e VHC. No geral, em ambos os estudos, os doentes que receberam IntronA mais ribavirina foram menos passíveis de responder do que os doentes que receberam interferão alfa-2b peguado com ribavirina. A resposta ao tratamento em ambos os ensaios é apresentada na **Tabela 4**. O Estudo 1 (RIBAVIC; P01017), um estudo multicêntrico aleatorizado, envolveu 412 doentes adultos com hepatite C crónica não submetidos a

terapêutica prévia e que estavam coinfectados com VIH. Os doentes foram aleatorizados para receberem ou interferão alfa-2b peguado (1,5 µg/kg/semana) mais ribavirina (800 mg/dia) ou IntronA (3 MUI três vezes por semana) mais ribavirina (800 mg/dia) durante 48 semanas com um período de monitorização de 6 meses. O Estudo 2 (P02080), um estudo num único centro aleatorizado, envolveu 95 doentes adultos com hepatite C crónica não submetidos a terapêutica prévia e que estavam coinfectados com VIH. Os doentes foram aleatorizados para receberem ou interferão alfa-2b peguado (100 ou 150 µg/semana com base no peso) mais ribavirina (800-1.200 mg/dia com base no peso) ou IntronA (3 MUI três vezes por semana) mais ribavirina (800-1.200 mg/dia com base no peso). A duração da terapêutica foi de 48 semanas com um período de monitorização de 6 meses, exceto para os doentes infetados com os genótipos 2 ou 3 e carga viral <800.000 UI/ml (Amplicor) que foram tratados durante 24 semanas com um período de monitorização de 6 meses.

Tabela 4 Resposta virológica mantida com base no genótipo após IntronA em combinação com ribavirina <i>versus</i> interferão alfa-2b peguado em combinação com ribavirina em doentes coinfectados com VHC/VIH						
	Estudo 1¹			Estudo 2²		
	interferão alfa-2b peguado (1,5 µg/kg/semana) + ribavirina (800 mg)	IntronA (3 MUI três vezes por semana) + ribavirina (800 mg)	Valor p ^a	interferão alfa-2b peguado (100 ou 150 ^c µg/semana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	IntronA (3 MUI três vezes por semana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	Valor p ^b
Todos	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genótipo 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genótipo 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

MUI = milhões de unidades internacionais.

a: valor p com base no teste do Qui-quadrado de Cochran-Mantel Haenszel.

b: valor p com base no teste do qui-quadrado.

c: indivíduos com <75 kg receberam 100 µg/semana de interferão alfa-2b peguado e indivíduos com ≥75 receberam 150 µg/semana de interferão alfa-2b peguado.

d: a dose de ribavirina foi de 800 mg para doentes <60 kg, 1.000 mg para doentes de 60-75 kg e 1.200 mg para doentes >75 kg.

¹Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

²Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Doentes com recidiva

Um total de 345 doentes com recidiva após o tratamento com interferão alfa recebeu, no âmbito de dois ensaios clínicos, IntronA em monoterapia ou em associação com a ribavirina. Nestes doentes, a adição de ribavirina ao IntronA aumentou até 10 vezes a eficácia do IntronA utilizado em monoterapia no tratamento da hepatite C crónica (48,6% vs. 4,7%). Este aumento da eficácia incluiu negatização do VHC sérico (<100 cópias/ml por PCR), melhoria da inflamação hepática e normalização dos níveis de ALT, e mantinha-se na avaliação efetuada 6 meses após o final do tratamento.

Dados de eficácia a longo prazo

Foram incluídos 1.071 doentes num grande estudo, após tratamento num estudo anterior com interferão alfa-2b não peguado ou interferão alfa 2-b não peguado/ribavirina, para avaliar a durabilidade da resposta virológica mantida e o impacto da negatização viral prolongada nos resultados clínicos. 462 doentes completaram pelo menos 5 anos de acompanhamento a longo prazo e apenas 12 de 492 doentes com resposta mantida recidivaram durante este estudo.

A estimativa de Kaplan-Meier para a resposta mantida prolongada durante 5 anos para todos os doentes é de 97% com um Intervalo de Confiança a 95% de [95%, 99%].

A RVM após o tratamento do VHC crónico com interferão alfa-2b não peguulado (com ou sem ribavirina) resulta numa depuração do vírus a longo prazo, proporcionando a resolução da infeção hepática e a “cura” clínica do VHC crónico. No entanto, isto não previne a ocorrência de acontecimentos hepáticos em doentes com cirrose (incluindo hepatocarcinoma).

Hepatite C crónica em crianças e população adolescente

Foram realizados três ensaios clínicos em crianças e adolescentes: dois com interferão convencional e ribavirina e um com interferão peguulado e ribavirina. Os doentes que receberam IntronA em associação com ribavirina tinham menor probabilidade de responder do que os doentes que receberam interferão peguulado alfa-2b em associação com ribavirina.

Crianças e adolescentes com idades entre os 3 e os 16 anos com hepatite C crónica compensada e ARN-VHC detetável (avaliado por um laboratório central utilizando um método de RT-PCR investigacional) foram incluídos em dois ensaios multicêntricos e receberam 3 MUI/m² 3 vezes por semana de IntronA mais 15 mg/kg por dia de ribavirina durante 1 ano, seguido de um período de acompanhamento de 6 meses após o tratamento. Foi incluído um total de 118 doentes: 57% do sexo masculino, 80% caucasianos e 78% do genótipo 1, 64% com idade ≤12 anos. A população incluída consistia maioritariamente em crianças com hepatite C ligeira a moderada. Nos dois ensaios clínicos multicêntricos, as taxas de resposta virológica mantida em crianças e adolescentes foram semelhantes às dos adultos. Devido à ausência de dados destes dois ensaios multicêntricos em crianças com progressão grave da doença e ao potencial para efeitos indesejáveis, a relação benefício/risco da associação de ribavirina e interferão alfa-2b necessita de ser cuidadosamente avaliada nesta população (ver secções 4.1, 4.4 e 4.8).

Os resultados dos estudos estão resumidos na **Tabela 5**.

Tabela 5 Resposta virológica mantida em crianças e adolescentes não submetidos a terapêutica prévia	
	IntronA 3 MUI/m² 3 vezes por semana + ribavirina 15 mg/kg/dia
Resposta global ^a (n=118)	54 (46%)*
Genótipo 1 (n=92)	33 (36%)*
Genótipos 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

*Número (%) de doentes

a- Definida como ARN-VHC abaixo do limite de deteção utilizando um ensaio de RT-PCR investigacional no final do tratamento e durante o período de acompanhamento

Dados de eficácia a longo prazo

Um estudo observacional de seguimento a longo prazo de 5 anos envolveu 97 doentes pediátricos com hepatite C crónica após tratamento em ensaios multicêntricos com interferão convencional. Setenta por cento (68/97) de todos os doentes envolvidos terminaram este estudo, dos quais 75% (42/56) responderam ao tratamento de forma sustentada. O objetivo do estudo foi o de avaliar anualmente a durabilidade da resposta virológica mantida (RVM) e avaliar o impacto da negatividade viral sobre os resultados clínicos em doentes que obtiveram uma resposta mantida durante 24 semanas após 48 semanas de terapêutica com interferão alfa-2b e ribavirina. Todos os doentes pediátricos, com exceção de um, permaneceram com resposta virológica mantida durante o período de seguimento a longo prazo após completarem o tratamento com interferão alfa-2b e ribavirina. A estimativa de Kaplan-Meier para uma resposta mantida ao longo de 5 anos é de 98% [IC 95%: 95%, 100%] para doentes pediátricos tratados com interferão alfa-2b e ribavirina. Adicionalmente, 98% (51/52) doentes com níveis normais de ALT na semana 24 de seguimento mantiveram níveis normais de ALT na sua última visita.

A RVM após o tratamento da infecção crónica pelo VHC com interferão alfa-2b não peguado com ribavirina resulta numa depuração do vírus a longo prazo, proporcionando a resolução da infecção hepática e a “cura” clínica do VHC crónico. No entanto, isto não previne a ocorrência de acontecimentos hepáticos em doentes com cirrose (incluindo hepatocarcinoma).

Resultados do ensaio clínico realizado com interferão alfa-2b peguado em associação com ribavirina

Num ensaio clínico multicêntrico, crianças e adolescentes com idades entre os 3 e os 17 anos com hepatite C crónica compensada e ARN-VHC detetável foram tratados com 60 µg/m² de peginterferão alfa-2b em associação com 15 mg/kg de ribavirina, por dia, uma vez por semana durante 24 ou 48 semanas com base no genótipo do VHC e na carga viral basal. Todos os doentes foram seguidos durante 24 semanas pós-tratamento. Um total de 107 doentes recebeu tratamento, dos quais 52% eram do sexo feminino, 89% eram caucasianos, 67% tinham Genótipo 1 do VHC e 63% tinham <12 anos de idade. A população envolvida era constituída, essencialmente, por crianças com hepatite C ligeira a moderada. Devido à falta de dados em crianças com progressão grave da doença e ao potencial para efeitos indesejáveis, a relação benefício/risco da associação peginterferão alfa-2b/ribavirina necessita de ser cuidadosamente avaliada nesta população (ver secção 4.4 do RCM do peginterferão alfa-2b e do RCM da ribavirina). Os resultados do estudo estão resumidos na **Tabela 6**.

Tabela 6 Taxas da resposta virológica mantida (n ^{a,b} (%)) em crianças e adolescentes não tratados previamente por genótipo e duração de tratamento – Todos os indivíduos n = 107		
	24 semanas	48 semanas
Todos os genótipos	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genótipo 1	-	38/72 (53%)
Genótipo 2	14/15 (93%)	-
Genótipo 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genótipo 4	-	4/5 (80%)

a: A resposta ao tratamento foi definida como ARN-VHC indetetável às 24 semanas após tratamento, limite inferior de deteção = 125 UI/ml.

b: n = número de respondedores/número de indivíduos com um dado genótipo e duração de tratamento designada.

c: Doentes com genótipo 3 e carga viral baixa (<600.000 UI/ml) deviam receber 24 semanas de tratamento, enquanto aqueles com genótipo 3 e carga viral elevada (≥600.000 UI/ml) deviam receber 48 semanas de tratamento.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do IntronA foi estudada em voluntários saudáveis após a administração subcutânea de doses únicas de 5 milhões de UI/m² e de 10 milhões de UI, de 5 milhões de UI/m² pela via intramuscular e em perfusão intravenosa administrada durante 30 minutos. Foram demonstradas concentrações séricas médias comparáveis do interferão após injeções subcutâneas e intramusculares. A C_{max} foi atingida entre três e 12 horas após a injeção com a dose mais baixa e entre seis a oito horas com a dose mais elevada. As semividas de eliminação do interferão, após a administração de injeções subcutâneas e intramusculares, foram de aproximadamente duas a três horas e de seis a sete horas, respetivamente. Os níveis séricos registados 16 e 24 horas após a injeção, respetivamente, eram inferiores ao limite de deteção. As duas vias de administração, subcutânea e intramuscular, proporcionaram uma biodisponibilidade superior a 100%.

Na sequência da administração intravenosa, os picos dos níveis séricos do interferão (135 a 273 UI/ml) são atingidos no final da perfusão, descendo seguidamente a uma taxa ligeiramente mais rápida do que após a administração do fármaco por via subcutânea ou intramuscular, não sendo detetáveis quatro horas após a perfusão. A semivida de eliminação foi de aproximadamente duas horas.

Os níveis urinários de interferão situavam-se abaixo do limite de detecção com qualquer das três vias de administração.

Foram efetuados doseamentos dos fatores neutralizantes do interferão em amostras de soro de doentes tratados com IntronA em ensaios clínicos controlados pela Schering-Plough. Os fatores neutralizantes do interferão são anticorpos que neutralizam a atividade antiviral do interferão. A incidência clínica do desenvolvimento de fatores neutralizantes em doentes oncológicos, tratados por via sistémica, é de 2,9%, enquanto em doentes com hepatite crónica é de 6,2%. As titulações detetáveis são baixas em quase todos os casos e não têm sido geralmente associadas a uma redução da resposta ou a qualquer outro fenómeno autoimune. Não foi comprovada diminuição da resposta em doentes com hepatite, aparentemente, devido às baixas titulações observadas.

Crianças e população adolescente

As propriedades farmacocinéticas após dose múltipla de IntronA injetável e cápsulas de ribavirina em crianças e adolescentes com hepatite C crónica entre os 5 e 16 anos de idade estão resumidas na **Tabela 7**. As propriedades farmacocinéticas de IntronA e ribavirina (normalizadas pela dose) são semelhantes em adultos e crianças ou adolescentes.

Tabela 7 Parâmetros farmacocinéticos médios (CV em %) após dose múltipla para o IntronA e as cápsulas de ribavirina quando administrados a crianças e adolescentes com hepatite C crónica		
Parâmetro	Ribavirina 15 mg/kg/dia em 2 doses repartidas (n = 17)	IntronA 3 MUI/m ² 3 vezes por semana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Depuração aparente l/h/kg	0,27 (27)	Não determinada

*AUC₁₂ (ng.h/ml) para a ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.h/ml) para IntronA

Transferência para o líquido seminal

Foi estudada a transferência de ribavirina para o líquido seminal. A concentração de ribavirina no fluido seminal é aproximadamente duas vezes maior quando comparada com o soro. No entanto, a exposição sistémica de uma parceira do sexo feminino após uma relação sexual com um doente em tratamento foi estimada, permanecendo extremamente limitada em comparação com a concentração plasmática terapêutica de ribavirina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Embora se considere, geralmente, que o interferão é específico em relação à espécie, foram realizados estudos toxicológicos em animais. A administração de injeções de interferão alfa-2b recombinante humano durante um máximo de três meses a ratinhos, ratos e coelhos não revelou a existência de toxicidade. A administração diária de 20×10^6 UI/kg/dia durante 3 meses ao macaco cynomolgus não causou toxicidade digna de nota. Foi demonstrada toxicidade em macacos que receberam 100×10^6 UI/kg/dia durante 3 meses.

Os estudos realizados com o interferão em primatas não humanos revelaram alterações do ciclo menstrual (ver secção 4.4).

Os resultados obtidos nos estudos de reprodução animal indicam que o interferão alfa-2b recombinante não foi teratogénico no rato e no coelho nem afetou negativamente a gravidez, o desenvolvimento fetal ou a capacidade de reprodução em crias do rato submetidas a tratamento. O interferão alfa-2b demonstrou exercer efeitos abortivos na *Macaca mulatta* (macaco Rhesus) em doses 90 e 180 vezes superiores à dose intramuscular ou subcutânea recomendada de 2 milhões de UI/m². Foram observados casos de aborto em todos os grupos posológicos (7,5 milhões, 15 milhões e 30 milhões de UI/kg), sendo a sua incidência estatisticamente significativa *versus* os grupos de controlo tratados com as

doses intermédias e elevadas (correspondendo a 90 e 180 vezes a dose intramuscular ou subcutânea recomendada de 2 milhões de UI/m²). Sabe-se que a administração de doses elevadas de outras formas de interferões alfa e beta pode produzir efeitos anovulatórios e abortivos relacionados com a dose no macaco Rhesus.

Os estudos de mutagenicidade realizados com interferão alfa-2b não revelaram quaisquer acontecimentos adversos.

IntronA com ribavirina

Não foram conduzidos estudos em animais jovens para examinar os efeitos do tratamento com interferão alfa-2b sobre o crescimento, o desenvolvimento, a maturação sexual e o comportamento. Resultados de toxicidade juvenil pré-clínica demonstraram uma pequena diminuição relacionada com a dose no crescimento em ratos recém-nascidos que receberam ribavirina (ver secção 5.3 do RCM do Rebetol se o IntronA se destinar a ser administrado em associação com a ribavirina).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Fosfato dissódico anidro
Fosfato monossódico di-hidratado
Edetato dissódico
Cloreto de sódio
M-cresol
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Após a primeira abertura do recipiente: Foi demonstrada estabilidade química e física durante a utilização durante 28 dias a 2°C - 8°C.

Sob o ponto de vista microbiológico, após a abertura do recipiente, o produto deve ser guardado durante um período máximo de 12 dias a 2°C - 8°C. Quaisquer outros períodos de armazenamento e condições durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.

Dentro do prazo de validade, para efeitos de transporte, a solução deve ser mantida a temperaturas iguais ou inferiores a 25°C durante um período de até sete dias antes da sua utilização. Durante esse período, o IntronA pode ser recolocado em qualquer momento no frigorífico. Se o produto não for utilizado durante o período de sete dias, não poderá ser recolocado no frigorífico e tem de ser eliminado.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

Condições de conservação do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

2,5 ml de solução (correspondente a 25 MUI) estão contidos num frasco para injetáveis multidose (vidro tipo I) com rolha (borracha de halobutilo) num vedante “flip-off” (alumínio) com tampa (polipropileno).

IntronA está disponível como:

- Embalagem de 1 frasco para injetáveis
- Embalagem de 1 frasco para injetáveis, 6 seringas para injetáveis de 1 ml, 6 agulhas para injeção e 12 toalhetes de limpeza
- Embalagem de 1 frasco para injetáveis, 6 seringas para injetáveis com agulha acoplada e dispositivo de proteção da agulha de 1 ml e 12 toalhetes de limpeza
- Embalagem de 1 frasco para injetáveis, 6 seringas para injetáveis com agulha acoplada de 1 ml e 12 toalhetes de limpeza
- Embalagem de 2 frascos para injetáveis
- Embalagem de 2 frascos para injetáveis, 12 seringas para injetáveis de 1 ml, 12 agulhas para injeção e 24 toalhetes de limpeza
- Embalagem de 2 frascos para injetáveis, 12 seringas para injetáveis com agulha acoplada e dispositivo de proteção da agulha de 1 ml e 24 toalhetes de limpeza
- Embalagem de 2 frascos para injetáveis, 12 seringas para injetáveis com agulha acoplada de 1 ml e 24 toalhetes de limpeza
- Embalagem de 12 frascos para injetáveis
- Embalagem de 12 frascos para injetáveis, 72 seringas para injetáveis de 1 ml, 72 agulhas para injeção e 144 toalhetes de limpeza
- Embalagem de 12 frascos para injetáveis, 72 seringas para injetáveis com agulha acoplada e dispositivo de proteção da agulha de 1 ml e 144 toalhetes de limpeza
- Embalagem de 12 frascos para injetáveis, 72 seringas para injetáveis com agulha acoplada de 1 ml e 144 toalhetes de limpeza

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Nem todas as apresentações e dosagens são apropriadas para algumas indicações. Assegure-se de que seleciona uma apresentação e dosagem apropriadas.

IntronA solução injetável ou para perfusão pode ser injetado diretamente após se extraírem do frasco as doses apropriadas, utilizando uma seringa para injetáveis estéril.

São fornecidas com o folheto informativo instruções detalhadas para a utilização do produto por via subcutânea (ver “Como auto-injetar IntronA”).

Preparação de IntronA para perfusão intravenosa: a perfusão deve ser preparada imediatamente antes da utilização. Embora seja possível utilizar um frasco para injetáveis de qualquer volume para medir a dose requerida, a concentração final de interferão na solução de cloreto de sódio não deve ser inferior a 0,3 milhões de UI/ml. A dose apropriada de IntronA é retirada do(s) frasco(s), adicionada a 50 ml de uma solução injetável de 9 mg/ml de cloreto de sódio (0,9%) contida num saco de PVC ou frasco para injetáveis de vidro para administração por via intravenosa e administrada durante 20 minutos.

Nenhum outro medicamento poderá ser perfundido concomitantemente com IntronA.

À semelhança do que se verifica com todos os medicamentos para uso parentérico, IntronA solução injetável ou para perfusão deve ser submetido a uma observação visual antes da administração para deteção de partículas estranhas e descoloração. A solução deve apresentar-se transparente e incolor.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/127/027
EU/1/99/127/028
EU/1/99/127/029
EU/1/99/127/030
EU/1/99/127/043
EU/1/99/127/044
EU/1/99/127/048
EU/1/99/127/049
EU/1/99/127/050
EU/1/99/127/051
EU/1/99/127/052
EU/1/99/127/053

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 9 de março de 2000
Data da última renovação: 9 de março de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Brinny)
Brinny
Innishannon
Co. Cork
Irlanda

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist op den Berg
Bélgica

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PRG atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

IntronA 3 milhões de UI/0,5 ml solução injetável ou para perfusão
interferão alfa-2b

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco contém 3 milhões de UI de interferão alfa-2b em 0,5 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato dissódico anidro, fosfato monossódico di-hidratado, edetato dissódico, cloreto de sódio, m-cresol, polissorbato 80 e água para injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

3 milhões de UI/0,5 ml solução injetável ou para perfusão
1 frasco para injetáveis de dose unitária
1 frasco para injetáveis de dose unitária, 1 seringa para injetáveis de 1 ml, 1 agulha para injeção e 1 toalhete de limpeza
6 frascos para injetáveis de dose unitária, 6 seringas para injetáveis de 1 ml, 6 agulhas para injeção e 6 toalhetes de limpeza
12 frascos para injetáveis de dose unitária, 12 seringas para injetáveis de 1 ml, 12 agulhas para injeção e 12 toalhetes de limpeza

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea ou intravenosa.
Diluir antes de administrar por via intravenosa.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Após extrair a dose injetável do frasco, deve eliminar-se qualquer solução residual.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/127/011 1 frasco para injetáveis de dose unitária
EU/1/99/127/012 1 frasco para injetáveis de dose unitária, 1 seringa para injetáveis de 1 ml, 1 agulha para injeção e 1 toalhete de limpeza
EU/1/99/127/013 6 frascos para injetáveis de dose unitária, 6 seringas para injetáveis de 1 ml, 6 agulhas para injeção e 6 toalhetes de limpeza
EU/1/99/127/014 12 frascos para injetáveis de dose unitária, 12 seringas para injetáveis de 1 ml, 12 agulhas para injeção e 12 toalhetes de limpeza

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

IntronA 3 MUI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Rótulo do frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

IntronA 3 milhões de UI/0,5 ml solução injetável ou para perfusão
interferão alfa-2b
SC/IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

3 milhões de UI/0,5 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

IntronA 5 milhões de UI/0,5 ml solução injetável ou para perfusão
interferão alfa-2b

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco contém 5 milhões de UI de interferão alfa-2b em 0,5 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato dissódico anidro, fosfato monossódico di-hidratado, edetato dissódico, cloreto de sódio, m-cresol, polissorbato 80 e água para injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5 milhões de UI/0,5 ml solução injetável ou para perfusão
1 frasco para injetáveis de dose unitária
1 frasco para injetáveis de dose unitária, 1 seringa para injetáveis de 1 ml, 1 agulha para injeção e 1 toalhete de limpeza
6 frascos para injetáveis de dose unitária, 6 seringas para injetáveis de 1 ml, 6 agulhas para injeção e 6 toalhetes de limpeza
12 frascos para injetáveis de dose unitária, 12 seringas para injetáveis de 1 ml, 12 agulhas para injeção e 12 toalhetes de limpeza

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea ou intravenosa.
Diluir antes de administrar por via intravenosa.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Após extrair a dose injetável do frasco, deve eliminar-se qualquer solução residual.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/127/015 1 frasco para injetáveis de dose unitária
EU/1/99/127/016 1 frasco para injetáveis de dose unitária, 1 seringa para injetáveis de 1 ml, 1 agulha para injeção e 1 toalhete de limpeza
EU/1/99/127/017 6 frascos para injetáveis de dose unitária, 6 seringas para injetáveis de 1 ml, 6 agulhas para injeção e 6 toalhetes de limpeza
EU/1/99/127/018 12 frascos para injetáveis de dose unitária, 12 seringas para injetáveis de 1 ml, 12 agulhas para injeção e 12 toalhetes de limpeza

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

IntronA 5 MUI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Rótulo do frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

IntronA 5 milhões de UI/0,5 ml solução injetável ou para perfusão
interferão alfa-2b
SC/IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 milhões de UI/0,5 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

IntronA 10 milhões de UI/ml solução injetável ou para perfusão
interferão alfa-2b

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco contém 10 milhões de UI de interferão alfa-2b em 1 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato dissódico anidro, fosfato monossódico di-hidratado, edetato dissódico, cloreto de sódio, m-cresol, polissorbato 80 e água para injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 milhões de UI/ml solução injetável ou para perfusão

1 frasco para injetáveis de dose unitária

1 frasco para injetáveis de dose unitária, 1 seringa para injetáveis de 2 ml, 1 agulha para injeção e 1 toalhete de limpeza

6 frascos para injetáveis de dose unitária, 6 seringas para injetáveis de 2 ml, 6 agulhas para injeção e 6 toalhetes de limpeza

12 frascos para injetáveis de dose unitária, 12 seringas para injetáveis de 2 ml, 12 agulhas para injeção e 12 toalhetes de limpeza

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea ou intravenosa.

Diluir antes de administrar por via intravenosa.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Após extrair a dose injetável do frasco, deve eliminar-se qualquer solução residual.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/127/019 1 frasco para injetáveis de dose unitária
EU/1/99/127/020 1 frasco para injetáveis de dose unitária, 1 seringa para injetáveis de 2 ml, 1 agulha para injeção e 1 toalhete de limpeza
EU/1/99/127/021 6 frascos para injetáveis de dose unitária, 6 seringas para injetáveis de 2 ml, 6 agulhas para injeção e 6 toalhetes de limpeza
EU/1/99/127/022 12 frascos para injetáveis de dose unitária, 12 seringas para injetáveis de 2 ml, 12 agulhas para injeção e 12 toalhetes de limpeza

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

IntronA 10 MUI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Rótulo do frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

IntronA 10 milhões de UI/ml solução injetável ou para perfusão
interferão alfa-2b
SC/IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 milhões de UI/1 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

IntronA 18 milhões de UI/3 ml solução injetável ou para perfusão
interferão alfa-2b

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco contém 18 milhões de UI de interferão alfa-2b em 3 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato dissódico anidro, fosfato monossódico di-hidratado, edetato dissódico, cloreto de sódio, m-cresol, polissorbato 80 e água para injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

18 milhões de UI/3 ml solução injetável ou para perfusão

1 frasco para injetáveis multidose

1 frasco para injetáveis multidose, 6 seringas para injetáveis de 1 ml, 6 agulhas para injeção e 12 toalhetes de limpeza

1 frasco para injetáveis multidose, 6 seringas para injetáveis com agulha acoplada e dispositivo de proteção da agulha de 1 ml e 12 toalhetes de limpeza

2 frascos para injetáveis multidose

2 frascos para injetáveis multidose, 12 seringas para injetáveis de 1 ml, 12 agulhas para injeção e 24 toalhetes de limpeza

2 frascos para injetáveis multidose, 12 seringas para injetáveis com agulha acoplada e dispositivo de proteção da agulha de 1 ml e 24 toalhetes de limpeza

12 frascos para injetáveis multidose

12 frascos para injetáveis multidose, 72 seringas para injetáveis de 1 ml, 72 agulhas para injeção e 144 toalhetes de limpeza

12 frascos para injetáveis multidose, 72 seringas para injetáveis com agulha acoplada e dispositivo de proteção da agulha de 1 ml e 144 toalhetes de limpeza

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea ou intravenosa.

Diluir antes de administrar por via intravenosa.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/127/023 1 frasco para injetáveis multidose
EU/1/99/127/024 1 frasco para injetáveis multidose, 6 seringas para injetáveis de 1 ml, 6 agulhas para injeção e 12 toalhetes de limpeza
EU/1/99/127/045 1 frasco para injetáveis multidose, 6 seringas para injetáveis com agulha acoplada e dispositivo de proteção da agulha de 1 ml e 12 toalhetes de limpeza
EU/1/99/127/025 2 frascos para injetáveis multidose
EU/1/99/127/041 2 frascos para injetáveis multidose, 12 seringas para injetáveis de 1 ml, 12 agulhas para injeção e 24 toalhetes de limpeza
EU/1/99/127/046 2 frascos para injetáveis multidose, 12 seringas para injetáveis com agulha acoplada e dispositivo de proteção da agulha de 1 ml e 24 toalhetes de limpeza
EU/1/99/127/026 12 frascos para injetáveis multidose
EU/1/99/127/042 12 frascos para injetáveis multidose, 72 seringas para injetáveis de 1 ml, 72 agulhas para injeção e 144 toalhetes de limpeza
EU/1/99/127/047 12 frascos para injetáveis multidose, 72 seringas para injetáveis com agulha acoplada e dispositivo de proteção da agulha de 1 ml e 144 toalhetes de limpeza

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

IntronA 18 MUI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Rótulo do frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

IntronA 18 milhões de UI/3 ml solução injetável ou para perfusão
interferão alfa-2b
SC/IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

18 milhões de UI/3 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

IntronA 25 milhões de UI/2,5 ml solução injetável ou para perfusão
interferão alfa-2b

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco contém 25 milhões de UI de interferão alfa-2b em 2,5 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato dissódico anidro, fosfato monossódico di-hidratado, edetato dissódico, cloreto de sódio, m-cresol, polissorbato 80 e água para injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

25 milhões de UI/2,5 ml solução injetável ou para perfusão
1 frasco para injetáveis multidose
1 frasco para injetáveis multidose, 6 seringas para injetáveis de 1 ml, 6 agulhas para injeção e 12 toalhetes de limpeza
1 frasco para injetáveis multidose, 6 seringas para injetáveis com agulha acoplada e dispositivo de proteção da agulha de 1 ml e 12 toalhetes de limpeza
1 frasco para injetáveis multidose, 6 seringas para injetáveis com agulha acoplada de 1 ml e 12 toalhetes de limpeza
2 frascos para injetáveis multidose
2 frascos para injetáveis multidose, 12 seringas para injetáveis de 1 ml, 12 agulhas para injeção e 24 toalhetes de limpeza
2 frascos para injetáveis multidose, 12 seringas para injetáveis com agulha acoplada e dispositivo de proteção da agulha de 1 ml e 24 toalhetes de limpeza
2 frascos para injetáveis multidose, 12 seringas para injetáveis com agulha acoplada de 1 ml e 24 toalhetes de limpeza
12 frascos para injetáveis multidose
12 frascos para injetáveis multidose, 72 seringas para injetáveis de 1 ml, 72 agulhas para injeção e 144 toalhetes de limpeza
12 frascos para injetáveis multidose, 72 seringas para injetáveis com agulha acoplada e dispositivo de proteção da agulha de 1 ml e 144 toalhetes de limpeza
12 frascos para injetáveis multidose, 72 seringas para injetáveis com agulha acoplada de 1 ml e 144 toalhetes de limpeza

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea ou intravenosa.
Diluir antes de administrar por via intravenosa.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/127/027 1 frasco para injetáveis multidose

EU/1/99/127/028 1 frasco para injetáveis multidose, 6 seringas para injetáveis de 1 ml, 6 agulhas para injeção e 12 toalhetes de limpeza

EU/1/99/127/048 1 frasco para injetáveis multidose, 6 seringas para injetáveis com agulha acoplada e dispositivo de proteção da agulha de 1 ml e 12 toalhetes de limpeza

EU/1/99/127/051 1 frasco para injetáveis multidose, 6 seringas para injetáveis com agulha acoplada de 1 ml e 12 toalhetes de limpeza

EU/1/99/127/029 2 frascos para injetáveis multidose

EU/1/99/127/043 2 frascos para injetáveis multidose, 12 seringas para injetáveis, 12 agulhas para injeção e 24 toalhetes de limpeza

EU/1/99/127/049 2 frascos para injetáveis multidose, 12 seringas para injetáveis com agulha acoplada e dispositivo de proteção da agulha de 1 ml e 24 toalhetes de limpeza

EU/1/99/127/052 2 frascos para injetáveis multidose, 12 seringas para injetáveis com agulha acoplada de 1 ml e 24 toalhetes de limpeza

EU/1/99/127/030 12 frascos para injetáveis multidose

EU/1/99/127/044 12 frascos para injetáveis multidose, 72 seringas para injetáveis, 72 agulhas para injeção e 144 toalhetes de limpeza

EU/1/99/127/050 12 frascos para injetáveis multidose, 72 seringas para injetáveis com agulha acoplada e dispositivo de proteção da agulha de 1 ml e 144 toalhetes de limpeza

EU/1/99/127/053 12 frascos para injetáveis multidose, 72 seringas para injetáveis com agulha acoplada de 1 ml e 144 toalhetes de limpeza

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

IntronA 25 MUI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Rótulo do frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

IntronA 25 milhões de UI/2,5 ml solução injetável ou para perfusão
interferão alfa-2b
SC/IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

25 milhões de UI/2,5 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

IntronA 3 milhões de UI/0,5 ml solução injetável ou para perfusão interferão alfa-2b

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é IntronA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar IntronA
3. Como utilizar IntronA
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar IntronA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é IntronA e para que é utilizado

IntronA (interferão alfa-2b) modifica a resposta do sistema imunitário do organismo, contribuindo para combater infeções e doenças graves.

O IntronA é utilizado em doentes adultos no tratamento de certas doenças que afetam o sangue, a medula óssea, os gânglios linfáticos ou a pele e que podem estender-se pelo organismo. Entre estas incluem-se a tricoleucemia, leucemia mielogénica crónica, mieloma múltiplo, linfoma folicular, tumor carcinóide e o melanoma maligno.

O IntronA é também utilizado em doentes adultos no tratamento da hepatite B ou C crónica, que são infeções virais do fígado.

IntronA é utilizado em associação com a ribavirina em crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes que tenham hepatite C crónica não tratada anteriormente.

2. O que precisa de saber antes de utilizar IntronA

Não utilize IntronA:

- se tem alergia ao interferão ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem doença cardíaca grave;
- se tem insuficiência renal ou hepática;
- se tem doença hepática descompensada avançada (não controlada);
- se tem hepatite e foi recentemente submetido a um tratamento com medicamentos que suprimem o sistema imunitário (para além de tratamentos de curta duração com medicamentos tipo cortisona);
- se tem antecedentes de crises (convulsões);
- se tem antecedentes de doença autoimune ou recebeu transplante de órgãos e está a tomar medicamentos que suprimem o sistema imunitário (o seu sistema imunitário protege-o contra as infeções);
- se tem uma doença da tiroide que não se encontre devidamente controlada;
- se está a ser tratado com telbivudina (ver secção "Outros medicamentos e IntronA").

Crianças e adolescentes:

- se teve problemas nervosos ou mentais graves, tais como depressão grave ou pensamentos sobre suicídio.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar IntronA

- se estiver grávida ou a planejar ficar grávida (ver secção “Gravidez e aleitamento”);
- se estiver a ser tratado para uma doença mental ou no passado fez tratamento para qualquer outra perturbação nervosa ou mental incluindo depressão (tais como sentimentos de tristeza, desânimo) ou comportamento suicida ou homicida (ver secção 4 “Efeitos secundários possíveis”). A utilização de interferão alfa-2b em crianças e adolescentes com existência ou antecedentes de perturbações graves do foro psiquiátrico é contraindicada (ver secção “Não utilize IntronA”);
- se tem cirrose ou outros problemas de fígado (para além de hepatite B ou C);
- se tem psoríase, esta pode piorar durante o tratamento com IntronA;
- quando utilizar IntronA, pode ter temporariamente um risco acrescido de contrair uma infeção. Informe o seu médico se tiver a impressão de que contraiu uma infeção;
- informe o seu médico se desenvolver sintomas associados a gripe ou outro tipo de infeção respiratória, tais como febre, tosse ou dificuldade em respirar;
- informe imediatamente o seu médico se notar hemorragias ou nódos negros pouco habituais;
- se desenvolver sintomas de uma reação alérgica grave (tais como dificuldade respiratória, pieira ou urticária) durante este tratamento, procure imediatamente ajuda médica;
- se está também a ser tratado para o VIH (ver secção “Outros medicamentos e IntronA”);
- se tem atualmente ou teve uma infeção com o vírus da hepatite B, pois o seu médico pode querer vigiá-lo de forma mais frequente;
- se recebeu um transplante de órgão, quer tenha sido de rim ou fígado, o tratamento com interferão pode aumentar o risco de rejeição. Discuta esse facto com o seu médico.

Têm sido notificadas afeções nos dentes e gengivas, que podem provocar a perda de dentes, em doentes que recebem terapêutica combinada de IntronA com a ribavirina. Adicionalmente, a boca seca pode danificar os dentes e as membranas mucosas da boca durante o tratamento prolongado com a associação de IntronA e a ribavirina. Deve lavar cuidadosamente os dentes duas vezes por dia e ser submetido a exames dentários regulares. Adicionalmente, alguns doentes sentem vômitos. Se tiver esta reação, deve lavar a boca cuidadosamente após o vômito.

Informe o seu médico no caso de alguma vez ter tido um ataque cardíaco ou um problema cardíaco; caso tenha antecedentes de dificuldades respiratórias ou pneumonia, problemas de coagulação do sangue, problemas de fígado, problemas da tiroide, diabetes ou tensão arterial alta ou baixa.

Informe o seu médico no caso de já ter recebido tratamento para problemas de depressão ou qualquer outra doença psiquiátrica; confusão; perda de consciência; pensamentos sobre suicídio ou tentativa de suicídio ou se tem antecedentes de abuso de substâncias (por ex., álcool ou drogas).

Assegure-se de que informa o seu médico caso esteja a tomar shosaikoto, um produto fitofarmacêutico de origem chinesa.

Outros medicamentos e IntronA

IntronA pode aumentar os efeitos de substâncias que abrandam o seu sistema nervoso, causando, possivelmente, sonolência. Assim, informe-se junto do seu médico sobre a possibilidade de ingerir bebidas alcoólicas, tomar medicamentos para dormir, sedativos ou analgésicos fortes.

Informe o seu médico se estiver a tomar teofilina ou aminofilina para a asma e sobre todos os outros medicamentos que esteja a tomar ou que tenha tomado recentemente, mesmo sem receita médica, visto que a dose de alguns medicamentos pode ter de ser ajustada enquanto estiver a utilizar IntronA.

Doentes que também têm infecção por VIH: a acidose láctica e a deterioração da função hepática são efeitos secundários relacionados com a terapêutica antirretroviral de alta atividade (HAART), um tratamento para o VIH. Se está a receber HAART, a adição de IntronA e ribavirina pode aumentar o risco de ter acidose láctica ou insuficiência hepática. O seu médico vigiará os sinais e sintomas destas situações (assegure-se de que consulta também o Folheto Informativo da ribavirina). Adicionalmente, os doentes tratados com a terapêutica combinada de IntronA e ribavirina e zidovudina poderão estar em maior risco de desenvolver anemia (número reduzido de glóbulos vermelhos).

Se tomar telbivudina com um interferão peguillado alfa-2a ou qualquer outro medicamento com interferão injetável, o risco de desenvolver neuropatia periférica (dormência, sensação de formigues e/ou ardor nos braços e/ou pernas) é mais elevado. Estes acontecimentos podem também ser mais graves, pelo que a combinação de IntronA com telbivudina é contraindicada.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

IntronA com alimentos, bebidas e álcool

Durante o tratamento com IntronA, o seu médico poderá solicitar-lhe que ingira uma quantidade de líquidos maior do que é habitual para prevenir uma situação de tensão arterial baixa.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Em estudos realizados em animais prenhes, foi comprovado que os interferões provocaram por vezes a ocorrência de abortos. Desconhece-se qual o seu efeito na gravidez humana.

No caso de lhe ter sido receitado IntronA em associação com a ribavirina, a ribavirina pode prejudicar gravemente um bebé antes do nascimento, pelo que tanto os doentes do sexo feminino como do sexo masculino têm de tomar precauções especiais durante a sua atividade sexual caso exista qualquer possibilidade de ocorrer uma gravidez:

- se é uma **rapariga** ou **mulher** em idade fértil, terá de obter um teste de gravidez negativo antes do início do tratamento, mensalmente durante o tratamento e no período de 4 meses após terminar o tratamento. Terá de utilizar medidas contraceptivas eficazes durante o tratamento com ribavirina e no período de 4 meses após terminar o tratamento. Poderá discutir este assunto com o seu médico;
- se é um **homem** e está a tomar ribavirina, não tenha relações sexuais com uma mulher grávida sem utilizar um preservativo. O preservativo diminuirá a possibilidade de libertar ribavirina no corpo da mulher. Se a sua parceira sexual não estiver grávida mas for de idade fértil, terá de efetuar um teste de gravidez mensalmente durante o tratamento e no período de 7 meses após terminar o tratamento. Poderá discutir este assunto com o seu médico. Se é um homem, você ou a sua parceira sexual terão de utilizar medidas contraceptivas eficazes durante o tratamento com ribavirina e no período de 7 meses após terminar o tratamento. Poderá discutir este assunto com o seu médico.

Desconhece-se se este medicamento está presente no leite materno. Assim, não deve amamentar um bebé caso esteja a utilizar IntronA. Na terapêutica combinada com ribavirina, preste atenção aos respetivos textos informativos dos medicamentos que contenham ribavirina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize máquinas se sentir sonolência, cansaço ou confusão com o uso deste medicamento.

IntronA contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por 0,5 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar IntronA

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. O seu médico receitou IntronA especificamente para si e para a sua situação atual; não partilhe este medicamento com mais ninguém.

O seu médico indicou-lhe a dose de IntronA correta que deverá tomar de acordo com as suas necessidades individuais. A dose poderá variar de acordo com a doença a ser tratada.

Se estiver a administrar IntronA a si próprio, certifique-se se a embalagem do medicamento que recebeu contém a dose que lhe foi efetivamente prescrita. Nos casos em que o tratamento deve ser administrado 3 vezes por semana, as doses devem ser administradas, de preferência, em dias alternados.

Indica-se seguidamente a dose inicial que é utilizada habitualmente em cada situação; as doses individuais podem, no entanto, variar e o médico poderá modificar a sua dose com base nas suas necessidades específicas:

Hepatite B crónica: 5 a 10 milhões de UI 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele).

Hepatite C crónica: *Adultos* - 3 milhões de UI 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele) em associação com ribavirina ou isoladamente. *Crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes* - 3 milhões de UI/m² 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele) em associação com ribavirina (ver também o folheto informativo da ribavirina).

Tricoleucemia: 2 milhões de UI/m² 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele).

Leucemia mielogénica crónica: 4-5 milhões de UI/m² diárias, injetadas por via subcutânea (debaixo da pele).

Mieloma múltiplo: 3 milhões de UI/m² 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele).

Linfoma folicular: como adjuvante de quimioterapia, 5 milhões de UI 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele).

Tumor carcinóide: 5 milhões de UI 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele).

Melanoma maligno, terapêutica de indução: 20 milhões de UI/m² por via intravenosa, diariamente, 5 dias por semana durante um período de 4 semanas. Terapêutica de manutenção: 10 milhões de UI/m² 3 vezes por semana (em dias alternados), administradas por via subcutânea (debaixo da pele).

O seu médico poderá prescrever uma dose diferente de IntronA administrado isoladamente ou em associação com outros medicamentos (por ex., citarabina, ribavirina). Se estiver a tomar IntronA em associação com outro medicamento, leia atentamente o folheto informativo do medicamento utilizado em associação. O seu médico determinará o esquema posológico exato de acordo com as suas necessidades. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que IntronA é demasiado forte ou demasiado fraco.

Administração por via subcutânea:

IntronA destina-se a ser administrado através da via subcutânea. Isto significa que IntronA é injetado com uma agulha para injeção curta no tecido adiposo, imediatamente abaixo da pele. Se administrar a si próprio este medicamento, receberá instruções sobre o modo de o preparar e de dar a injeção. Serão

anexadas a este folheto instruções pormenorizadas sobre a forma de administração por via subcutânea (ver secção “COMO AUTO-INJETAR INTRONA” no final do folheto).

Administração por perfusão intravenosa:

A perfusão deve ser preparada imediatamente antes da utilização. Embora seja possível utilizar um frasco para injetáveis de qualquer volume para medir a dose requerida, a concentração final de interferão na solução de cloreto de sódio não deve ser inferior a 0,3 milhões de UI/ml. A dose apropriada de IntronA é retirada do(s) frasco(s), adicionada a 50 ml de uma solução injetável de 9 mg/ml (0,9%) de cloreto de sódio contida num saco de PVC ou frasco para injetáveis de vidro para administração por via intravenosa e administrada durante 20 minutos.

Nenhum outro medicamento poderá ser perfundido concomitantemente com IntronA.

Administra-se uma dose de IntronA em cada dia estipulado. IntronA pode ser administrado diariamente (5 ou 7 vezes por semana) ou três vezes por semana, em dias alternados, por exemplo, na segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira. Os interferões podem provocar cansaço não usual, no caso de autoadministrar o medicamento ou de o administrar a uma criança, faça-o antes de se deitar.

Utilize IntronA exatamente como lhe foi prescrito pelo seu médico. Não exceda a dose recomendada e prossiga o tratamento com IntronA durante o período de tempo recomendado.

Se utilizar mais IntronA do que deveria

Informe o seu médico assistente ou profissional de cuidados de saúde logo que possível.

Caso se tenha esquecido de utilizar IntronA

Se autoadministrar o medicamento ou se for o prestador de cuidados de uma criança que toma IntronA em associação com ribavirina, administre a dose de que se esqueceu logo que se lembrar e prossiga o tratamento de acordo com as instruções. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Se está previsto injetar este medicamento diariamente e se esqueceu acidentalmente de administrar a dose diária completa, prossiga o tratamento no dia seguinte utilizando a dose habitual. Se necessário, consulte o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Embora seja possível que nem todos estes efeitos secundários ocorram, na eventualidade de se registarem, poderão requerer cuidados médicos.

Sistema nervoso central e psiquiátrico:

Algumas pessoas ficam deprimidas quando recebem um tratamento de IntronA isolado ou em associação com ribavirina e, nalguns casos, tiveram pensamentos sobre ameaçar a vida de outras pessoas, pensamentos suicidas ou comportamento agressivo (por vezes dirigido contra outras pessoas). Alguns doentes cometeram inclusivamente suicídio. Assegure-se de que procura cuidados de emergência se notar que está a sentir-se deprimido ou tem pensamentos suicidas ou alterações no seu comportamento. Pode considerar pedir a um membro da família ou amigo chegado para o ajudar a ficar alerta em relação a sinais de depressão ou alterações no seu comportamento.

As crianças e adolescentes são particularmente propensos ao desenvolvimento de depressão quando tratados com IntronA e ribavirina. Contacte imediatamente o seu médico ou procure tratamento de emergência se demonstrarem quaisquer sintomas de comportamento anormal, se sentirem deprimidos ou que desejam ferir-se a eles próprios ou aos outros.

Crescimento e desenvolvimento (crianças e adolescentes):

Durante o ano de tratamento com IntronA combinado com ribavirina, algumas crianças e adolescentes não cresceram ou ganharam o peso esperado. Algumas crianças não atingiram a altura esperada dentro de um período de 10-12 anos após completarem o tratamento.

Se ocorrer algum dos seguintes efeitos secundários, pare de utilizar o IntronA e informe o seu médico imediatamente ou dirija-se às urgências do hospital mais próximo:

- inchaço das mãos, pés, tornozelos, face, lábios, boca ou garganta, que pode causar dificuldade em engolir ou respirar; urticária; desmaio.

Estes são efeitos secundários muito graves. Se ocorrerem, pode ter tido uma reação alérgica grave ao IntronA. Pode precisar de atenção médica urgente ou de hospitalização. Estes efeitos secundários muito graves são muito raros.

Contacte o seu médico imediatamente se ocorrer algum destes efeitos secundários:

- dor torácica ou tosse intensa e persistente; batimento cardíaco irregular ou rápido; dificuldade em respirar, confusão, dificuldade em permanecer alerta, dormência ou sensação de formigamento ou dor nas mãos ou pés; crises (convulsões); dificuldade em adormecer, pensar ou concentrar-se; estado mental alterado; pensamentos suicidas, tentativa de suicídio, comportamento alterado ou agressivo (por vezes dirigido contra outras pessoas), alucinações; dor intensa no estômago; fezes escuras ou tipo alcatrão; sangue nas fezes ou na urina, hemorragia nasal grave; palidez amarelenta, quantidade elevada de açúcar no sangue, febre ou arrepios que começam após algumas semanas de tratamento, dor na parte baixa ou lateral das costas, dificuldade em urinar, problemas com os olhos ou a visão ou audição, défice auditivo, vermelhidão grave ou dolorosa ou feridas na pele ou membranas mucosas.

Estes podem servir de sinal para efeitos secundários graves que podem necessitar de atenção médica urgente. O seu médico solicitará análises ao seu sangue para se assegurar que o seu número de glóbulos brancos (células que combatem as infeções) e glóbulos vermelhos (células que transportam ferro e oxigénio), plaquetas (células responsáveis pela coagulação do sangue) e outros valores laboratoriais se encontram em níveis aceitáveis. Tem sido notificada uma redução moderada e geralmente reversível dos três elementos sanguíneos: glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas.

No início do tratamento com IntronA, pode sentir uma reação gripal, com febre, fadiga, dores de cabeça, dores musculares, dores articulares e arrepios. O seu médico poderá recomendar-lhe que tome paracetamol se desenvolver este tipo de sintomas.

Os efeitos secundários possíveis listados em baixo estão agrupados por frequência e ocorrência:

Muito frequentes	(afetam mais de 1 utilizador em cada 10)
Frequentes	(afetam 1 a 10 utilizadores em cada 100)
Pouco frequentes	(afetam 1 a 10 utilizadores em cada 1.000)
Raros	(afetam 1 a 10 utilizadores em cada 10.000)
Muito raros	(afetam menos de 1 utilizador em cada 10.000)
Desconhecidos	(a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Foram notificados os seguintes efeitos secundários:

Efeitos secundários notificados muito frequentemente:

dor, inchaço e vermelhidão ou lesões na pele no local de injeção, perda de cabelo, tonturas, alterações no apetite, dores no estômago ou abdominais, diarreia, náuseas (sensação de doença), infeção viral, depressão, labilidade emocional, insónia, ansiedade, faringite e dor ao engolir, fadiga, arrepios, febre, reação gripal, sensação de desconforto geral, dores de cabeça, perda de peso, vômitos, irritabilidade, fraqueza, oscilações do humor, tosse (por vezes intensa), dificuldade em respirar, comichão, pele seca, erupção cutânea, dor muscular súbita e grave, dor articular, dor musculoesquelética, alterações dos valores laboratoriais sanguíneos, incluindo contagem de glóbulos brancos diminuída. Algumas crianças tiveram uma redução na sua taxa de crescimento (altura e peso).

Efeitos secundários notificados frequentemente:

sede, desidratação, tensão arterial elevada, enxaquecas, gânglios tumefactos, afrontamentos, perturbações menstruais, diminuição do apetite sexual, perturbações vaginais, dor mamária, dor testicular, perturbações da tiroide, rubor gengival, boca seca, rubor ou lesões na boca ou na língua, dor de dentes ou afeção dentária, herpes simples (vesículas febris), alteração do paladar, indisposição

gástrica, dispepsia (azia), obstipação, aumento do volume do fígado (afeções do fígado, por vezes graves), fezes soltas, enurese nas crianças, sinusite, bronquite, dor ocular, problemas com os canais lacrimais, conjuntivite, agitação, sonolência, sonambulismo, problemas de comportamento, nervosismo, nariz entupido ou com corrimento, espirros, respiração rápida, palidez ou vermelhidão da pele, nódos negros, problemas na pele ou nas unhas, psoríase (início ou agravamento), aumento da sudorese, aumento da necessidade de urinar, pequenos movimentos trémulos, sensibilidade diminuída ao toque, artrite.

Efeitos secundários notificados pouco frequentemente:

infecção bacteriana, sensação de formigueiro e pericardite (inflamação da membrana que reveste o coração).

Efeitos secundários notificados raramente:

pneumonia.

Efeitos secundários notificados muito raramente:

tensão arterial baixa, cara inchada, diabetes, câibras nas pernas, dor nas costas, problemas nos rins, lesões dos nervos, hemorragia nas gengivas, anemia aplástica. Têm sido notificados casos de aplasia eritrocítica pura, uma situação em que o organismo parou ou reduziu a produção de glóbulos vermelhos. Esta situação causa anemia grave, cujos sintomas poderão incluir cansaço involuntário e falta de energia.

Muito raramente, têm sido relatados casos de sarcoidose (uma doença caracterizada por febre persistente, perda de peso, dor e inchaço nas articulações, lesões na pele e glândulas inchadas). Muito raramente, ocorreu perda de consciência, principalmente, em doentes idosos tratados com doses elevadas. Têm sido comunicados casos de AVC (acidente vascular cerebral). Contacte imediatamente o seu médico se tiver algum destes sintomas.

Efeitos secundários de frequência desconhecida:

Têm sido comunicados casos de afeções periodontais (afetando as gengivas) e dentárias, alteração da cor da língua, alteração do estado mental, perda de consciência, reações de hipersensibilidade aguda incluindo urticária, angioedema (inchaço das mãos, pés, tornozelos, face, lábios, boca ou garganta, que pode causar dificuldade em engolir ou respirar), broncoconstrição e anafilaxia (uma reação alérgica grave em todo o corpo), mas a sua frequência é desconhecida.

Adicionalmente, têm sido comunicados casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (uma doença inflamatória autoimune que afeta os olhos, pele e as membranas dos ouvidos, cérebro e medula espinal), pensamentos sobre ameaçar a vida de outras pessoas, mania (entusiasmo excessivo ou injustificável), afeções bipolares (alterações do humor caracterizadas por episódios alternados de tristeza e excitação), insuficiência cardíaca congestiva, derrame pericárdico (acumulação de líquido no espaço entre o pericárdio (camada que reveste o coração) e o próprio coração), fibrose pulmonar (cicatrização dos pulmões) e reativação da hepatite B em doentes coinfectados com VHC/VHB (reocorrência da hepatite B) com o uso de IntronA.

Hipertensão arterial pulmonar - uma doença em que se verifica um estreitamento grave dos vasos sanguíneos nos pulmões, o que resulta em tensão arterial alta nos vasos sanguíneos que levam o sangue do coração para os pulmões. Isto pode ocorrer sobretudo em doentes com fatores de risco como infecção por VIH ou problemas hepáticos graves (cirrose). Este efeito secundário pode desenvolver-se em diferentes pontos temporais durante o tratamento, habitualmente vários meses após o início do tratamento com IntronA.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar IntronA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

Para efeitos de transporte de curta duração, a solução deve ser mantida fora do frigorífico a temperaturas iguais ou inferiores a 25°C durante um período de até sete dias antes da sua utilização. Durante esse período, o IntronA pode ser recolocado em qualquer momento no frigorífico. Se o medicamento não for utilizado durante o período de sete dias, deve ser eliminado.

Não utilize este medicamento se verificar alterações no aspeto de IntronA.

Qualquer medicamento não utilizado terá de ser eliminado após extrair a dose.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de IntronA

- A substância ativa é o interferão alfa-2b recombinante. Cada frasco para injetáveis contém 3 milhões de UI em 0,5 ml de solução.
- Os outros componentes são o fosfato dissódico anidro, fosfato monossódico di-hidratado, edetato dissódico, cloreto de sódio, m-cresol, polissorbato 80 e água para injetáveis.

Qual o aspecto de IntronA e conteúdo da embalagem

IntronA apresenta-se sob a forma de solução injetável ou para perfusão.

A solução transparente e incolor está contida num frasco para injetáveis de vidro.

IntronA está disponível em quatro apresentações diferentes:

- Embalagem de 1 frasco para injetáveis
- Embalagem de 1 frasco para injetáveis, 1 seringa para injetáveis de 1 ml, 1 agulha para injeção e 1 toalhete de limpeza
- Embalagem de 6 frascos para injetáveis, 6 seringas para injetáveis de 1 ml, 6 agulhas para injeção e 6 toalhetes de limpeza
- Embalagem de 12 frascos para injetáveis, 12 seringas para injetáveis de 1 ml, 12 agulhas para injeção e 12 toalhetes de limpeza

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

Fabricante:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist op den Berg
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 233 010 111

dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf: +45 44824000

dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH

Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)

e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel.: +372 6144 200

msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@merck.com

France

MSD France

Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

IrelandMerck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel.: +370 5 278 02 47

msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 53 00

hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: + 4021 529 29 00

msdromania@merck.com

SlovenijaMerck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.

Tel: + 386 1 5204201

msd_slovenia@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

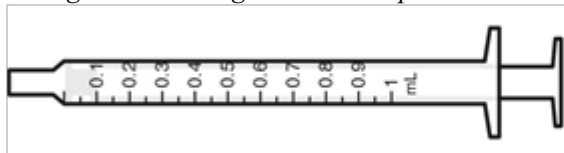
Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

COMO AUTO-INJETAR INTRONA

Seringa com uma agulha não acoplada



As instruções a seguir indicadas explicam como injetar IntronA a si próprio. Leia as instruções atentamente e siga-as passo a passo. O seu médico ou seu/sua assistente explicar-lhe-á como deve injetar IntronA a si próprio. Não tente injetar-se sem estar seguro de ter compreendido o procedimento e as condições necessárias à autoinjecção.

Preparação

Antes de começar, reúna todo o material necessário:

- um frasco para injetáveis de IntronA solução injetável;
- uma seringa (por exemplo de 1 ml);
- uma agulha para injeção subcutânea (por exemplo, de 0,4 x 13 mm [calibre 27, 0,5 polegadas]);
- um toalhete de limpeza.

Lave cuidadosamente as suas mãos.

Medição da dose de IntronA

Retire a tampa do frasco para injetáveis. Limpe a rolha de borracha do frasco que contém a solução de IntronA, utilizando um toalhete de limpeza.

Remova a seringa do invólucro. Não toque na extremidade da seringa. Pegue na agulha e coloque-a firmemente na extremidade da seringa.

Remova a aba protectora da agulha sem tocar na agulha e encha a seringa com ar puxando o êmbolo até ao nível correspondente à dose que lhe foi prescrita pelo seu médico.

Mantenha o frasco para injetáveis de IntronA na vertical sem tocar com as mãos na tampa do frasco previamente limpa. Introduza a agulha no frasco que contém a solução de IntronA e injete ar no frasco.

Segure no frasco e na seringa com uma mão, invertendo a posição. Verifique se a extremidade da agulha penetra na solução de IntronA. A sua outra mão fica livre para movimentar o êmbolo. Puxe-o lentamente de modo a extrair para a seringa a dose correta que lhe foi prescrita pelo seu médico.

Retire a agulha do frasco e verifique se existem bolhas de ar na seringa. Se observar a presença de quaisquer bolhas, puxe ligeiramente o êmbolo; bata suavemente na seringa, apontando a agulha para cima até que as bolhas desapareçam. Pressione o êmbolo lentamente até à dose correta. Recoloque a aba protectora da agulha e coloque a seringa com a agulha numa superfície plana.

Certifique-se de que a solução se encontra à temperatura ambiente, no máximo, de 25°C. Se a solução estiver fria, aqueça a seringa entre as palmas das mãos. Examine a solução antes da administração: deve apresentar-se transparente e incolor. Não a utilize se observar descoloração ou a presença de partículas estranhas. Neste momento, está pronto a injetar a dose.

Injecção da solução

Escolha o local da injeção. Os melhores locais para a injeção são os tecidos que possuem uma camada de gordura entre a pele e o músculo: coxa, face exterior do antebraço (poderá necessitar do auxílio de outra pessoa para utilizar este local), abdómen (exceto umbigo ou cintura). Se for excepcionalmente magro, utilize apenas a coxa ou a face exterior do braço para dar a injeção.

Não injete sempre no mesmo local.

Limpe e desinfete a pele onde pretende dar a injeção. Aguarde que a área escolhida fique seca.

Remova a aba protectora da agulha. Com uma mão, aperte uma prega de pele solta. Com a outra mão, segure a seringa como se fosse um lápis. Insira a agulha na prega da pele num ângulo de 45° a 90°.

Injete a solução empurrando o êmbolo suavemente até ao fundo. Retire a agulha da pele mantendo-a

direita. Comprima o local da injeção com um pequeno penso adesivo ou gaze esterilizada, se necessário, durante alguns segundos. Não massage o local da injeção. Caso observe sangue, cubra com um penso adesivo.

O frasco para injetáveis e todo o material utilizado na injeção, que se destinam a ser utilizados uma única vez, devem ser eliminados. Elimine a seringa e as agulhas em segurança num recipiente fechado.

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

IntronA 5 milhões de UI/0,5 ml solução injetável ou para perfusão interferão alfa-2b

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é IntronA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar IntronA
3. Como utilizar IntronA
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar IntronA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é IntronA e para que é utilizado

IntronA (interferão alfa-2b) modifica a resposta do sistema imunitário do organismo, contribuindo para combater infeções e doenças graves.

O IntronA é utilizado em doentes adultos no tratamento de certas doenças que afetam o sangue, a medula óssea, os gânglios linfáticos ou a pele e que podem estender-se pelo organismo. Entre estas incluem-se a tricoleucemia, leucemia mielogénica crónica, mieloma múltiplo, linfoma folicular, tumor carcinóide e o melanoma maligno.

O IntronA é também utilizado em doentes adultos no tratamento da hepatite B ou C crónica, que são infeções virais do fígado.

IntronA é utilizado em associação com a ribavirina em crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes que tenham hepatite C crónica não tratada anteriormente.

2. O que precisa de saber antes de utilizar IntronA

Não utilize IntronA:

- se tem alergia ao interferão ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem doença cardíaca grave;
- se tem insuficiência renal ou hepática;
- se tem doença hepática descompensada avançada (não controlada);
- se tem hepatite e foi recentemente submetido a um tratamento com medicamentos que suprimem o sistema imunitário (para além de tratamentos de curta duração com medicamentos tipo cortisona);
- se tem antecedentes de crises (convulsões);
- se tem antecedentes de doença autoimune ou recebeu transplante de órgãos e está a tomar medicamentos que suprimem o sistema imunitário (o seu sistema imunitário protege-o contra as infeções);
- se tem uma doença da tiroide que não se encontre devidamente controlada;
- se está a ser tratado com telbivudina (ver secção "Outros medicamentos e IntronA").

Crianças e adolescentes:

- se teve problemas nervosos ou mentais graves, tais como depressão grave ou pensamentos sobre suicídio.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar IntronA.

- se estiver grávida ou a planejar ficar grávida (ver secção “Gravidez e aleitamento”);
- se estiver a ser tratado para uma doença mental ou no passado fez tratamento para qualquer outra perturbação nervosa ou mental incluindo depressão (tais como sentimentos de tristeza, desânimo) ou comportamento suicida ou homicida (ver secção 4 "Efeitos secundários possíveis"). A utilização de interferão alfa-2b em crianças e adolescentes com existência ou antecedentes de perturbações graves do foro psiquiátrico é contraindicada (ver secção “Não utilize IntronA”);
- se tem cirrose ou outros problemas de fígado (para além de hepatite B ou C);
- se tem psoríase, esta pode piorar durante o tratamento com IntronA;
- quando utilizar IntronA, pode ter temporariamente um risco acrescido de contrair uma infeção. Informe o seu médico se tiver a impressão de que contraiu uma infeção;
- informe o seu médico se desenvolver sintomas associados a gripe ou outro tipo de infeção respiratória, tais como febre, tosse ou dificuldade em respirar;
- informe imediatamente o seu médico se notar hemorragias ou nódos negros pouco habituais;
- se desenvolver sintomas de uma reação alérgica grave (tais como dificuldade respiratória, pieira ou urticária) durante este tratamento, procure imediatamente ajuda médica;
- se está também a ser tratado para o VIH (ver secção “Outros medicamentos e IntronA”);
- se tem atualmente ou teve uma infeção com o vírus da hepatite B, pois o seu médico pode querer vigiá-lo de forma mais frequente;
- se recebeu um transplante de órgão, quer tenha sido de rim ou fígado, o tratamento com interferão pode aumentar o risco de rejeição. Discuta esse facto com o seu médico.

Têm sido notificadas afeções nos dentes e gengivas, que podem provocar a perda de dentes, em doentes que recebem terapêutica combinada de IntronA com a ribavirina. Adicionalmente, a boca seca pode danificar os dentes e as membranas mucosas da boca durante o tratamento prolongado com a associação de IntronA e a ribavirina. Deve lavar cuidadosamente os dentes duas vezes por dia e ser submetido a exames dentários regulares. Adicionalmente, alguns doentes sentem vômitos. Se tiver esta reação, deve lavar a boca cuidadosamente após o vômito.

Informe o seu médico no caso de alguma vez ter tido um ataque cardíaco ou um problema cardíaco; caso tenha antecedentes de dificuldades respiratórias ou pneumonia, problemas de coagulação do sangue, problemas de fígado, problemas da tiroide, diabetes ou tensão arterial alta ou baixa.

Informe o seu médico no caso de já ter recebido tratamento para problemas de depressão ou qualquer outra doença psiquiátrica; confusão; perda de consciência; pensamentos sobre suicídio ou tentativa de suicídio ou se tem antecedentes de abuso de substâncias (por ex., álcool ou drogas).

Assegure-se de que informa o seu médico caso esteja a tomar shosaikoto, um produto fitofarmacêutico de origem chinesa.

Outros medicamentos e IntronA

IntronA pode aumentar os efeitos de substâncias que abrandam o seu sistema nervoso, causando, possivelmente, sonolência. Assim, informe-se junto do seu médico sobre a possibilidade de ingerir bebidas alcoólicas, tomar medicamentos para dormir, sedativos ou analgésicos fortes.

Informe o seu médico se estiver a tomar teofilina ou aminofilina para a asma e sobre todos os outros medicamentos que esteja a tomar ou que tenha tomado recentemente, mesmo sem receita médica, visto que a dose de alguns medicamentos pode ter de ser ajustada enquanto estiver a utilizar IntronA.

Doentes que também têm infecção por VIH: a acidose láctica e a deterioração da função hepática são efeitos secundários relacionados com a terapêutica antirretroviral de alta atividade (HAART), um tratamento para o VIH. Se está a receber HAART, a adição de IntronA e ribavirina pode aumentar o risco de ter acidose láctica ou insuficiência hepática. O seu médico vigiará os sinais e sintomas destas situações (assegure-se de que consulta também o Folheto Informativo da ribavirina). Adicionalmente, os doentes tratados com a terapêutica combinada de IntronA e ribavirina e zidovudina poderão estar em maior risco de desenvolver anemia (número reduzido de glóbulos vermelhos).

Se tomar telbivudina com um interferão peguillado alfa-2a ou qualquer outro medicamento com interferão injetável, o risco de desenvolver neuropatia periférica (dormência, sensação de formigues e/ou ardor nos braços e/ou pernas) é mais elevado. Estes acontecimentos podem também ser mais graves, pelo que a combinação de IntronA com telbivudina é contraindicada.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

IntronA com alimentos, bebidas e álcool

Durante o tratamento com IntronA, o seu médico poderá solicitar-lhe que ingira uma quantidade de líquidos maior do que é habitual para prevenir uma situação de tensão arterial baixa.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Em estudos realizados em animais prenhes, foi comprovado que os interferões provocaram por vezes a ocorrência de abortos. Desconhece-se qual o seu efeito na gravidez humana.

No caso de lhe ter sido receitado IntronA em associação com a ribavirina, a ribavirina pode prejudicar gravemente um bebé antes do nascimento, pelo que tanto os doentes do sexo feminino como do sexo masculino têm de tomar precauções especiais durante a sua atividade sexual caso exista qualquer possibilidade de ocorrer uma gravidez:

- se é uma **rapariga** ou **mulher** em idade fértil, terá de obter um teste de gravidez negativo antes do início do tratamento, mensalmente durante o tratamento e no período de 4 meses após terminar o tratamento. Terá de utilizar medidas contraceptivas eficazes durante o tratamento com ribavirina e no período de 4 meses após terminar o tratamento. Poderá discutir este assunto com o seu médico;
- se é um **homem** e está a tomar ribavirina, não tenha relações sexuais com uma mulher grávida sem utilizar um preservativo. O preservativo diminuirá a possibilidade de libertar ribavirina no corpo da mulher. Se a sua parceira sexual não estiver grávida mas for de idade fértil, terá de efetuar um teste de gravidez mensalmente durante o tratamento e no período de 7 meses após terminar o tratamento. Poderá discutir este assunto com o seu médico. Se é um homem, você ou a sua parceira sexual terão de utilizar medidas contraceptivas eficazes durante o tratamento com ribavirina e no período de 7 meses após terminar o tratamento. Poderá discutir este assunto com o seu médico.

Desconhece-se se este medicamento está presente no leite materno. Assim, não deve amamentar um bebé caso esteja a utilizar IntronA. Na terapêutica combinada com ribavirina, preste atenção aos respetivos textos informativos dos medicamentos que contenham ribavirina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize máquinas se sentir sonolência, cansaço ou confusão com o uso deste medicamento.

IntronA contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por 0,5 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar IntronA

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. O seu médico receitou IntronA especificamente para si e para a sua situação atual; não partilhe este medicamento com mais ninguém.

O seu médico indicou-lhe a dose de IntronA correta que deverá tomar de acordo com as suas necessidades individuais. A dose poderá variar de acordo com a doença a ser tratada.

Se estiver a administrar IntronA a si próprio, certifique-se se a embalagem do medicamento que recebeu contém a dose que lhe foi efetivamente prescrita. Nos casos em que o tratamento deve ser administrado 3 vezes por semana, as doses devem ser administradas, de preferência, em dias alternados.

Indica-se seguidamente a dose inicial que é utilizada habitualmente em cada situação; as doses individuais podem, no entanto, variar e o médico poderá modificar a sua dose com base nas suas necessidades específicas:

Hepatite B crónica: 5 a 10 milhões de UI 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele).

Hepatite C crónica: *Adultos* - 3 milhões de UI 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele) em associação com ribavirina ou isoladamente. *Crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes* - 3 milhões de UI/m² 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele) em associação com ribavirina (ver também o folheto informativo da ribavirina).

Tricoleucemia: 2 milhões de UI/m² 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele).

Leucemia mielogénica crónica: 4-5 milhões de UI/m² diárias, injetadas por via subcutânea (debaixo da pele).

Mieloma múltiplo: 3 milhões de UI/m² 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele).

Linfoma folicular: como adjuvante de quimioterapia, 5 milhões de UI 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele).

Tumor carcinóide: 5 milhões de UI 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele).

Melanoma maligno, terapêutica de indução: 20 milhões de UI/m² por via intravenosa, diariamente, 5 dias por semana durante um período de 4 semanas. Terapêutica de manutenção: 10 milhões de UI/m² 3 vezes por semana (em dias alternados), administradas por via subcutânea (debaixo da pele).

O seu médico poderá prescrever uma dose diferente de IntronA administrado isoladamente ou em associação com outros medicamentos (por ex., citarabina, ribavirina). Se estiver a tomar IntronA em associação com outro medicamento, leia atentamente o folheto informativo do medicamento utilizado em associação. O seu médico determinará o esquema posológico exato de acordo com as suas necessidades. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que IntronA é demasiado forte ou demasiado fraco.

Administração por via subcutânea:

IntronA destina-se a ser administrado através da via subcutânea. Isto significa que IntronA é injetado com uma agulha para injeção curta no tecido adiposo, imediatamente abaixo da pele. Se administrar a si próprio este medicamento, receberá instruções sobre o modo de o preparar e de dar a injeção. Serão

anexadas a este folheto instruções pormenorizadas sobre a forma de administração por via subcutânea (ver secção “COMO AUTO-INJETAR INTRONA” no final do folheto).

Administração por perfusão intravenosa:

A perfusão deve ser preparada imediatamente antes da utilização. Embora seja possível utilizar um frasco para injetáveis de qualquer volume para medir a dose requerida, a concentração final de interferão na solução de cloreto de sódio não deve ser inferior a 0,3 milhões de UI/ml. A dose apropriada de IntronA é retirada do(s) frasco(s), adicionada a 50 ml de uma solução injetável de 9 mg/ml (0,9%) de cloreto de sódio contida num saco de PVC ou frasco para injetáveis de vidro para administração por via intravenosa e administrada durante 20 minutos.

Nenhum outro medicamento poderá ser perfundido concomitantemente com IntronA.

Administra-se uma dose de IntronA em cada dia estipulado. IntronA pode ser administrado diariamente (5 ou 7 vezes por semana) ou três vezes por semana, em dias alternados, por exemplo, na segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira. Os interferões podem provocar cansaço não usual, no caso de autoadministrar o medicamento ou de o administrar a uma criança, faça-o antes de se deitar.

Utilize IntronA exatamente como lhe foi prescrito pelo seu médico. Não exceda a dose recomendada e prossiga o tratamento com IntronA durante o período de tempo recomendado.

Se utilizar mais IntronA do que deveria

Informe o seu médico assistente ou profissional de cuidados de saúde logo que possível.

Caso se tenha esquecido de utilizar IntronA

Se autoadministrar o medicamento ou se for o prestador de cuidados de uma criança que toma IntronA em associação com ribavirina, administre a dose de que se esqueceu logo que se lembrar e prossiga o tratamento de acordo com as instruções. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Se está previsto injetar este medicamento diariamente e se esqueceu acidentalmente de administrar a dose diária completa, prossiga o tratamento no dia seguinte utilizando a dose habitual. Se necessário, consulte o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Embora seja possível que nem todos estes efeitos secundários ocorram, na eventualidade de se registarem, poderão requerer cuidados médicos.

Sistema nervoso central e psiquiátrico:

Algumas pessoas ficam deprimidas quando recebem um tratamento de IntronA isolado ou em associação com ribavirina e, nalguns casos, tiveram pensamentos sobre ameaçar a vida de outras pessoas, pensamentos suicidas ou comportamento agressivo (por vezes dirigido contra outras pessoas). Alguns doentes cometeram inclusivamente suicídio. Assegure-se de que procura cuidados de emergência se notar que está a sentir-se deprimido ou tem pensamentos suicidas ou alterações no seu comportamento. Pode considerar pedir a um membro da família ou amigo chegado para o ajudar a ficar alerta em relação a sinais de depressão ou alterações no seu comportamento.

As crianças e adolescentes são particularmente propensos ao desenvolvimento de depressão quando tratados com IntronA e ribavirina. Contacte imediatamente o seu médico ou procure tratamento de emergência se demonstrarem quaisquer sintomas de comportamento anormal, se sentirem deprimidos ou que desejam ferir-se a eles próprios ou aos outros.

Crescimento e desenvolvimento (crianças e adolescentes):

Durante o ano de tratamento com IntronA combinado com ribavirina, algumas crianças e adolescentes não cresceram ou ganharam o peso esperado. Algumas crianças não atingiram a altura esperada dentro de um período de 10-12 anos após completarem o tratamento.

Se ocorrer algum dos seguintes efeitos secundários, pare de utilizar o IntronA e informe o seu médico imediatamente ou dirija-se às urgências do hospital mais próximo:

- inchaço das mãos, pés, tornozelos, face, lábios, boca ou garganta, que pode causar dificuldade em engolir ou respirar; urticária; desmaio.

Estes são efeitos secundários muito graves. Se ocorrerem, pode ter tido uma reação alérgica grave ao IntronA. Pode precisar de atenção médica urgente ou de hospitalização. Estes efeitos secundários muito graves são muito raros.

Contacte o seu médico imediatamente se ocorrer algum destes efeitos secundários:

- dor torácica ou tosse intensa e persistente; batimento cardíaco irregular ou rápido; dificuldade em respirar, confusão, dificuldade em permanecer alerta, dormência ou sensação de formigamento ou dor nas mãos ou pés; crises (convulsões); dificuldade em adormecer, pensar ou concentrar-se; estado mental alterado; pensamentos suicidas, tentativa de suicídio, comportamento alterado ou agressivo (por vezes dirigido contra outras pessoas), alucinações; dor intensa no estômago; fezes escuras ou tipo alcatrão; sangue nas fezes ou na urina, hemorragia nasal grave; palidez amarelenta, quantidade elevada de açúcar no sangue, febre ou arrepios que começam após algumas semanas de tratamento, dor na parte baixa ou lateral das costas, dificuldade em urinar, problemas com os olhos ou a visão ou audição, défice auditivo, vermelhidão grave ou dolorosa ou feridas na pele ou membranas mucosas.

Estes podem servir de sinal para efeitos secundários graves que podem necessitar de atenção médica urgente. O seu médico solicitará análises ao seu sangue para se assegurar que o seu número de glóbulos brancos (células que combatem as infeções) e glóbulos vermelhos (células que transportam ferro e oxigénio), plaquetas (células responsáveis pela coagulação do sangue) e outros valores laboratoriais se encontram em níveis aceitáveis. Tem sido notificada uma redução moderada e geralmente reversível dos três elementos sanguíneos: glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas.

No início do tratamento com IntronA, pode sentir uma reação gripal, com febre, fadiga, dores de cabeça, dores musculares, dores articulares e arrepios. O seu médico poderá recomendar-lhe que tome paracetamol se desenvolver este tipo de sintomas.

Os efeitos secundários possíveis listados em baixo estão agrupados por frequência e ocorrência:

Muito frequentes	(afetam mais de 1 utilizador em cada 10)
Frequentes	(afetam 1 a 10 utilizadores em cada 100)
Pouco frequentes	(afetam 1 a 10 utilizadores em cada 1.000)
Raros	(afetam 1 a 10 utilizadores em cada 10.000)
Muito raros	(afetam menos de 1 utilizador em cada 10.000)
Desconhecidos	(a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Foram notificados os seguintes efeitos secundários:

Efeitos secundários notificados muito frequentemente:

dor, inchaço e vermelhidão ou lesões na pele no local de injeção, perda de cabelo, tonturas, alterações no apetite, dores no estômago ou abdominais, diarreia, náuseas (sensação de doença), infeção viral, depressão, labilidade emocional, insónia, ansiedade, faringite e dor ao engolir, fadiga, arrepios, febre, reação gripal, sensação de desconforto geral, , dores de cabeça, perda de peso, vômitos, irritabilidade, fraqueza, oscilações do humor, tosse (por vezes intensa), dificuldade em respirar, comichão, pele seca, erupção cutânea, dor muscular súbita e grave, dor articular, dor musculoesquelética, alterações dos valores laboratoriais sanguíneos, incluindo contagem de glóbulos brancos diminuída. Algumas crianças tiveram uma redução na sua taxa de crescimento (altura e peso).

Efeitos secundários notificados frequentemente:

sede, desidratação, tensão arterial elevada, enxaquecas, gânglios tumefactos, afrontamentos, perturbações menstruais, diminuição do apetite sexual, perturbações vaginais, dor mamária, dor testicular, perturbações da tiroide, rubor gengival, boca seca, rubor ou lesões na boca ou na língua, dor

de dentes ou afeção dentária, herpes simples (vesículas febris), alteração do paladar, indisposição gástrica, dispepsia (azia), obstipação, aumento do volume do fígado (afeções do fígado, por vezes graves), fezes soltas, enurese nas crianças, sinusite, bronquite, dor ocular, problemas com os canais lacrimais, conjuntivite, agitação, sonolência, sonambulismo, problemas de comportamento, nervosismo, nariz entupido ou com corrimento, espirros, respiração rápida, palidez ou vermelhidão da pele, nódos negros, problemas na pele ou nas unhas, psoríase (início ou agravamento), aumento da sudorese, aumento da necessidade de urinar, pequenos movimentos trémulos, sensibilidade diminuída ao toque, artrite.

Efeitos secundários notificados pouco frequentemente:

infecção bacteriana, sensação de formigues e pericardite (inflamação da membrana que reveste o coração).

Efeitos secundários notificados raramente:

pneumonia.

Efeitos secundários notificados muito raramente:

tensão arterial baixa, cara inchada, diabetes, câibras nas pernas, dor nas costas, problemas nos rins, lesões dos nervos, hemorragia nas gengivas, anemia aplástica. Têm sido notificados casos de aplasia eritrocítica pura, uma situação em que o organismo parou ou reduziu a produção de glóbulos vermelhos. Esta situação causa anemia grave, cujos sintomas poderão incluir cansaço involuntário e falta de energia.

Muito raramente, têm sido relatados casos de sarcoidose (uma doença caracterizada por febre persistente, perda de peso, dor e inchaço nas articulações, lesões na pele e glândulas inchadas). Muito raramente, ocorreu perda de consciência, principalmente, em doentes idosos tratados com doses elevadas. Têm sido comunicados casos de AVC (acidente vascular cerebral). Contacte imediatamente o seu médico se tiver algum destes sintomas.

Efeitos secundários de frequência desconhecida:

Têm sido comunicados casos de afeções periodontais (afetando as gengivas) e dentárias, alteração da cor da língua, alteração do estado mental, perda de consciência, reações de hipersensibilidade aguda incluindo urticária, angioedema (inchaço das mãos, pés, tornozelos, face, lábios, boca ou garganta, que pode causar dificuldade em engolir ou respirar), broncoconstrição e anafilaxia (uma reação alérgica grave em todo o corpo), mas a sua frequência é desconhecida.

Adicionalmente, têm sido comunicados casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (uma doença inflamatória autoimune que afeta os olhos, pele e as membranas dos ouvidos, cérebro e medula espinal), pensamentos sobre ameaçar a vida de outras pessoas, mania (entusiasmo excessivo ou injustificável), afeções bipolares (alterações do humor caracterizadas por episódios alternados de tristeza e excitação), insuficiência cardíaca congestiva, derrame pericárdico (acumulação de líquido no espaço entre o pericárdio (camada que reveste o coração) e o próprio coração), fibrose pulmonar (cicatrização dos pulmões) e reativação da hepatite B em doentes coinfectados com VHC/VHB (reocorrência da hepatite B) com o uso de IntronA.

Hipertensão arterial pulmonar - uma doença em que se verifica um estreitamento grave dos vasos sanguíneos nos pulmões, o que resulta em tensão arterial alta nos vasos sanguíneos que levam o sangue do coração para os pulmões. Isto pode ocorrer sobretudo em doentes com fatores de risco como infecção por VIH ou problemas hepáticos graves (cirrose). Este efeito secundário pode desenvolver-se em diferentes pontos temporais durante o tratamento, habitualmente vários meses após o início do tratamento com IntronA.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar IntronA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

Para efeitos de transporte de curta duração, a solução deve ser mantida fora do frigorífico a temperaturas iguais ou inferiores a 25°C durante um período de até sete dias antes da sua utilização. Durante esse período, o IntronA pode ser recolocado em qualquer momento no frigorífico. Se o medicamento não for utilizado durante o período de sete dias, deve ser eliminado.

Não utilize este medicamento se verificar alterações no aspeto de IntronA.

Qualquer medicamento não utilizado terá de ser eliminado após extrair a dose.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de IntronA

- A substância ativa é o interferão alfa-2b recombinante. Cada frasco para injetáveis contém 5 milhões de UI em 0,5 ml de solução.
- Os outros componentes são o fosfato dissódico anidro, fosfato monossódico di-hidratado, edetato dissódico, cloreto de sódio, m-cresol, polissorbato 80 e água para injetáveis.

Qual o aspecto de IntronA e conteúdo da embalagem

IntronA apresenta-se sob a forma de solução injetável ou para perfusão.

A solução transparente e incolor está contida num frasco para injetáveis de vidro.

IntronA está disponível em quatro apresentações diferentes:

- Embalagem de 1 frasco para injetáveis
- Embalagem de 1 frasco para injetáveis, 1 seringa para injetáveis de 1 ml, 1 agulha para injeção e 1 toalhete de limpeza
- Embalagem de 6 frascos para injetáveis, 6 seringas para injetáveis de 1 ml, 6 agulhas para injeção e 6 toalhetes de limpeza
- Embalagem de 12 frascos para injetáveis, 12 seringas para injetáveis de 1 ml, 12 agulhas para injeção e 12 toalhetes de limpeza

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

Fabricante:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist op den Berg
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 233 010 111

dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf: +45 44824000

dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH

Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)

e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel.: +372 6144 200

msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@merck.com

France

MSD France

Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

IrelandMerck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel.: +370 5 278 02 47

msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 53 00

hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: + 4021 529 29 00

msdromania@merck.com

SlovenijaMerck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.

Tel: + 386 1 5204201

msd_slovenia@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

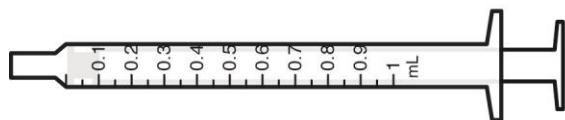
Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

COMO AUTO-INJETAR INTRONA

Seringa com uma agulha não acoplada



As instruções a seguir indicadas explicam como injetar IntronA a si próprio. Leia as instruções atentamente e siga-as passo a passo. O seu médico ou seu/sua assistente explicar-lhe-á como deve injetar IntronA a si próprio. Não tente injetar-se sem estar seguro de ter compreendido o procedimento e as condições necessárias à autoinjeção.

Preparação

Antes de começar, reúna todo o material necessário:

- um frasco para injetáveis de IntronA solução injetável;
- uma seringa (por exemplo 1 ml);
- uma agulha para injeção subcutânea (por exemplo, de 0,4 x 13 mm [calibre 27, 0,5 polegadas]);
- um toalhete de limpeza.

Lave cuidadosamente as suas mãos.

Medição da dose de IntronA

Retire a tampa do frasco para injetáveis. Limpe a rolha de borracha do frasco que contém a solução de IntronA, utilizando um toalhete de limpeza.

Remova a seringa do invólucro. Não toque na extremidade da seringa. Pegue na agulha e coloque-a firmemente na extremidade da seringa.

Remova a aba protetora da agulha sem tocar na agulha e encha a seringa com ar puxando o êmbolo até ao nível correspondente à dose que lhe foi prescrita pelo seu médico.

Mantenha o frasco para injetáveis de IntronA na vertical sem tocar com as mãos na tampa do frasco previamente limpa. Introduza a agulha no frasco que contém a solução de IntronA e injete ar no frasco. Segure no frasco e na seringa com uma mão, invertendo a posição. Verifique se a extremidade da agulha penetra na solução de IntronA. A sua outra mão fica livre para movimentar o êmbolo. Puxe-o lentamente de modo a extrair para a seringa a dose correta que lhe foi prescrita pelo seu médico.

Retire a agulha do frasco e verifique se existem bolhas de ar na seringa. Se observar a presença de quaisquer bolhas, puxe ligeiramente o êmbolo; bata suavemente na seringa, apontando a agulha para cima até que as bolhas desapareçam. Pressione o êmbolo lentamente até à dose correta. Recoloque a aba protetora da agulha e coloque a seringa com a agulha numa superfície plana.

Certifique-se de que a solução se encontra à temperatura ambiente, no máximo, de 25°C. Se a solução estiver fria, aqueça a seringa entre as palmas das mãos. Examine a solução antes da administração: deve apresentar-se transparente e incolor. Não a utilize se observar descoloração ou a presença de partículas estranhas. Neste momento, está pronto a injetar a dose.

Injeção da solução

Escolha o local da injeção. Os melhores locais para a injeção são os tecidos que possuem uma camada de gordura entre a pele e o músculo: coxa, face exterior do antebraço (poderá necessitar do auxílio de outra pessoa para utilizar este local), abdómen (exceto umbigo ou cintura). Se for excepcionalmente magro, utilize apenas a coxa ou a face exterior do braço para dar a injeção.

Não injete sempre no mesmo local.

Limpe e desinfete a pele onde pretende dar a injeção. Aguarde que a área escolhida fique seca.

Remova a aba protetora da agulha. Com uma mão, aperte uma prega de pele solta. Com a outra mão, segure a seringa como se fosse um lápis. Insira a agulha na prega da pele num ângulo de 45° a 90°.

Injete a solução empurrando o êmbolo suavemente até ao fundo. Retire a agulha da pele mantendo-a direita. Comprima o local da injeção com um pequeno penso adesivo ou gaze esterilizada, se necessário, durante alguns segundos. Não massageie o local da injeção. Caso observe sangue, cubra com um penso adesivo.

O frasco para injetáveis e todo o material utilizado na injeção, que se destinam a ser utilizados uma única vez, devem ser eliminados. Elimine a seringa e as agulhas em segurança num recipiente fechado.

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

IntronA 10 milhões de UI/ml solução injetável ou para perfusão interferão alfa-2b

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é IntronA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar IntronA
3. Como utilizar IntronA
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar IntronA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é IntronA e para que é utilizado

IntronA (interferão alfa-2b) modifica a resposta do sistema imunitário do organismo, contribuindo para combater infeções e doenças graves.

O IntronA é utilizado em doentes adultos no tratamento de certas doenças que afetam o sangue, a medula óssea, os gânglios linfáticos ou a pele e que podem estender-se pelo organismo. Entre estas incluem-se a tricoleucemia, leucemia mielogénica crónica, mieloma múltiplo, linfoma folicular, tumor carcinóide e o melanoma maligno.

O IntronA é também utilizado em doentes adultos no tratamento da hepatite B ou C crónica, que são infeções virais do fígado.

IntronA é utilizado em associação com a ribavirina em crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes que tenham hepatite C crónica não tratada anteriormente.

2. O que precisa de saber antes de utilizar IntronA

Não utilize IntronA:

- se tem alergia ao interferão ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem doença cardíaca grave;
- se tem insuficiência renal ou hepática;
- se tem doença hepática descompensada avançada (não controlada);
- se tem hepatite e foi recentemente submetido a um tratamento com medicamentos que suprimem o sistema imunitário (para além de tratamentos de curta duração com medicamentos tipo cortisona);
- se tem antecedentes de crises (convulsões);
- se tem antecedentes de doença autoimune ou recebeu transplante de órgãos e está a tomar medicamentos que suprimem o sistema imunitário (o seu sistema imunitário protege-o contra as infeções);
- se tem uma doença da tiroide que não se encontre devidamente controlada;
- se está a ser tratado com telbivudina (ver secção "Outros medicamentos e IntronA").

Crianças e adolescentes:

- se teve problemas nervosos ou mentais graves, tais como depressão grave ou pensamentos sobre suicídio.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar IntronA

- se estiver grávida ou a planejar ficar grávida (ver secção “Gravidez e aleitamento”);
- se estiver a ser tratado para uma doença mental ou no passado fez tratamento para qualquer outra perturbação nervosa ou mental incluindo depressão (tais como sentimentos de tristeza, desânimo) ou comportamento suicida ou homicida (ver secção 4 “Efeitos secundários possíveis”). A utilização de interferão alfa-2b em crianças e adolescentes com existência ou antecedentes de perturbações graves do foro psiquiátrico é contraindicada (ver secção “Não utilize IntronA”);
- se tem cirrose ou outros problemas de fígado (para além de hepatite B ou C);
- se tem psoríase, esta pode piorar durante o tratamento com IntronA;
- quando utilizar IntronA, pode ter temporariamente um risco acrescido de contrair uma infeção. Informe o seu médico se tiver a impressão de que contraiu uma infeção;
- informe o seu médico se desenvolver sintomas associados a gripe ou outro tipo de infeção respiratória, tais como febre, tosse ou dificuldade em respirar;
- informe imediatamente o seu médico se notar hemorragias ou nódos negros pouco habituais;
- se desenvolver sintomas de uma reação alérgica grave (tais como dificuldade respiratória, pieira ou urticária) durante este tratamento, procure imediatamente ajuda médica;
- se está também a ser tratado para o VIH (ver secção “Outros medicamentos e IntronA”);
- se tem atualmente ou teve uma infeção com o vírus da hepatite B, pois o seu médico pode querer vigiá-lo de forma mais frequente;
- se recebeu um transplante de órgão, quer tenha sido de rim ou fígado, o tratamento com interferão pode aumentar o risco de rejeição. Discuta esse facto com o seu médico.

Têm sido notificadas afeções nos dentes e gengivas, que podem provocar a perda de dentes, em doentes que recebem terapêutica combinada de IntronA com a ribavirina. Adicionalmente, a boca seca pode danificar os dentes e as membranas mucosas da boca durante o tratamento prolongado com a associação de IntronA e a ribavirina. Deve lavar cuidadosamente os dentes duas vezes por dia e ser submetido a exames dentários regulares. Adicionalmente, alguns doentes sentem vômitos. Se tiver esta reação, deve lavar a boca cuidadosamente após o vômito.

Informe o seu médico no caso de alguma vez ter tido um ataque cardíaco ou um problema cardíaco; caso tenha antecedentes de dificuldades respiratórias ou pneumonia, problemas de coagulação do sangue, problemas de fígado, problemas da tiroide, diabetes ou tensão arterial alta ou baixa.

Informe o seu médico no caso de já ter recebido tratamento para problemas de depressão ou qualquer outra doença psiquiátrica; confusão; perda de consciência; pensamentos sobre suicídio ou tentativa de suicídio ou se tem antecedentes de abuso de substâncias (por ex., álcool ou drogas).

Assegure-se de que informa o seu médico caso esteja a tomar shosaikoto, um produto fitofarmacêutico de origem chinesa.

Outros medicamentos e IntronA

IntronA pode aumentar os efeitos de substâncias que abrandam o seu sistema nervoso, causando, possivelmente, sonolência. Assim, informe-se junto do seu médico sobre a possibilidade de ingerir bebidas alcoólicas, tomar medicamentos para dormir, sedativos ou analgésicos fortes.

Informe o seu médico se estiver a tomar teofilina ou aminofilina para a asma e sobre todos os outros medicamentos que esteja a tomar ou que tenha tomado recentemente, mesmo sem receita médica, visto que a dose de alguns medicamentos pode ter de ser ajustada enquanto estiver a utilizar IntronA.

Doentes que também têm infecção por VIH: a acidose láctica e a deterioração da função hepática são efeitos secundários relacionados com a terapêutica antirretroviral de alta atividade (HAART), um tratamento para o VIH. Se está a receber HAART, a adição de IntronA e ribavirina pode aumentar o risco de ter acidose láctica ou insuficiência hepática. O seu médico vigiará os sinais e sintomas destas situações (assegure-se de que consulta também o Folheto Informativo da ribavirina). Adicionalmente, os doentes tratados com a terapêutica combinada de IntronA e ribavirina e zidovudina poderão estar em maior risco de desenvolver anemia (número reduzido de glóbulos vermelhos).

Se tomar telbivudina com um interferão peguillado alfa-2a ou qualquer outro medicamento com interferão injetável, o risco de desenvolver neuropatia periférica (dormência, sensação de formiguelo e/ou ardor nos braços e/ou pernas) é mais elevado. Estes acontecimentos podem também ser mais graves, pelo que a combinação de IntronA com telbivudina é contraindicada.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

IntronA com alimentos, bebidas e álcool

Durante o tratamento com IntronA, o seu médico poderá solicitar-lhe que ingira uma quantidade de líquidos maior do que é habitual para prevenir uma situação de tensão arterial baixa.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Em estudos realizados em animais prenhes, foi comprovado que os interferões provocaram por vezes a ocorrência de abortos. Desconhece-se qual o seu efeito na gravidez humana.

No caso de lhe ter sido receitado IntronA em associação com a ribavirina, a ribavirina pode prejudicar gravemente um bebé antes do nascimento, pelo que tanto os doentes do sexo feminino como do sexo masculino têm de tomar precauções especiais durante a sua atividade sexual caso exista qualquer possibilidade de ocorrer uma gravidez:

- se é uma **rapariga** ou **mulher** em idade fértil, terá de obter um teste de gravidez negativo antes do início do tratamento, mensalmente durante o tratamento e no período de 4 meses após terminar o tratamento. Terá de utilizar medidas contraceptivas eficazes durante o tratamento com ribavirina e no período de 4 meses após terminar o tratamento. Poderá discutir este assunto com o seu médico;
- se é um **homem** e está a tomar ribavirina, não tenha relações sexuais com uma mulher grávida sem utilizar um preservativo. O preservativo diminuirá a possibilidade de libertar ribavirina no corpo da mulher. Se a sua parceira sexual não estiver grávida mas for de idade fértil, terá de efetuar um teste de gravidez mensalmente durante o tratamento e no período de 7 meses após terminar o tratamento. Poderá discutir este assunto com o seu médico. Se é um homem, você ou a sua parceira sexual terão de utilizar medidas contraceptivas eficazes durante o tratamento com ribavirina e no período de 7 meses após terminar o tratamento. Poderá discutir este assunto com o seu médico.

Desconhece-se se este medicamento está presente no leite materno. Assim, não deve amamentar um bebé caso esteja a utilizar IntronA. Na terapêutica combinada com ribavirina, preste atenção aos respetivos textos informativos dos medicamentos que contenham ribavirina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize máquinas se sentir sonolência, cansaço ou confusão com o uso deste medicamento.

IntronA contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por 1 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar IntronA

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. O seu médico receitou IntronA especificamente para si e para a sua situação atual; não partilhe este medicamento com mais ninguém.

O seu médico indicou-lhe a dose de IntronA correta que deverá tomar de acordo com as suas necessidades individuais. A dose poderá variar de acordo com a doença a ser tratada.

Se estiver a administrar IntronA a si próprio, certifique-se se a embalagem do medicamento que recebeu contém a dose que lhe foi efetivamente prescrita. Nos casos em que o tratamento deve ser administrado 3 vezes por semana, as doses devem ser administradas, de preferência, em dias alternados.

Indica-se seguidamente a dose inicial que é utilizada habitualmente em cada situação; as doses individuais podem, no entanto, variar e o médico poderá modificar a sua dose com base nas suas necessidades específicas:

Hepatite B crónica: 5 a 10 milhões de UI 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele).

Hepatite C crónica: *Adultos* - 3 milhões de UI 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele) em associação com ribavirina ou isoladamente. *Crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes* - 3 milhões de UI/m² 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele) em associação com ribavirina (ver também o folheto informativo da ribavirina).

Tricoleucemia: 2 milhões de UI/m² 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele).

Leucemia mielogénica crónica: 4-5 milhões de UI/m² diárias, injetadas por via subcutânea (debaixo da pele).

Mieloma múltiplo: 3 milhões de UI/m² 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele).

Linfoma folicular: como adjuvante de quimioterapia, 5 milhões de UI 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele).

Tumor carcinóide: 5 milhões de UI 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele).

Melanoma maligno, terapêutica de indução: 20 milhões de UI/m² por via intravenosa, diariamente, 5 dias por semana durante um período de 4 semanas. Terapêutica de manutenção: 10 milhões de UI/m² 3 vezes por semana (em dias alternados), administradas por via subcutânea (debaixo da pele).

O seu médico poderá prescrever uma dose diferente de IntronA administrado isoladamente ou em associação com outros medicamentos (por ex., citarabina, ribavirina). Se estiver a tomar IntronA em associação com outro medicamento, leia atentamente o folheto informativo do medicamento utilizado em associação. O seu médico determinará o esquema posológico exato de acordo com as suas necessidades. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que IntronA é demasiado forte ou demasiado fraco.

Administração por via subcutânea:

IntronA destina-se a ser administrado através da via subcutânea. Isto significa que IntronA é injetado com uma agulha para injeção curta no tecido adiposo, imediatamente abaixo da pele. Se administrar a si próprio este medicamento, receberá instruções sobre o modo de o preparar e de dar a injeção. Serão

anexadas a este folheto instruções pormenorizadas sobre a forma de administração por via subcutânea (ver secção “COMO AUTO-INJETAR INTRONA” no final do folheto).

Administração por perfusão intravenosa:

A perfusão deve ser preparada imediatamente antes da utilização. Embora seja possível utilizar um frasco para injetáveis de qualquer volume para medir a dose requerida, a concentração final de interferão na solução de cloreto de sódio não deve ser inferior a 0,3 milhões de UI/ml. A dose apropriada de IntronA é retirada do(s) frasco(s), adicionada a 50 ml de uma solução injetável de 9 mg/ml (0,9%) de cloreto de sódio contida num saco de PVC ou frasco para injetáveis de vidro para administração por via intravenosa e administrada durante 20 minutos.

Nenhum outro medicamento poderá ser perfundido concomitantemente com IntronA.

Administra-se uma dose de IntronA em cada dia estipulado. IntronA pode ser administrado diariamente (5 ou 7 vezes por semana) ou três vezes por semana, em dias alternados, por exemplo, na segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira. Os interferões podem provocar cansaço não usual, no caso de autoadministrar o medicamento ou de o administrar a uma criança, faça-o antes de se deitar.

Utilize IntronA exatamente como lhe foi prescrito pelo seu médico. Não exceda a dose recomendada e prossiga o tratamento com IntronA durante o período de tempo recomendado.

Se utilizar mais IntronA do que deveria

Informe o seu médico assistente ou profissional de cuidados de saúde logo que possível.

Caso se tenha esquecido de utilizar IntronA

Se autoadministrar o medicamento ou se for o prestador de cuidados de uma criança que toma IntronA em associação com ribavirina, administre a dose de que se esqueceu logo que se lembrar e prossiga o tratamento de acordo com as instruções. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Se está previsto injetar este medicamento diariamente e se esqueceu acidentalmente de administrar a dose diária completa, prossiga o tratamento no dia seguinte utilizando a dose habitual. Se necessário, consulte o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Embora seja possível que nem todos estes efeitos secundários ocorram, na eventualidade de se registarem, poderão requerer cuidados médicos.

Sistema nervoso central e psiquiátrico:

Algumas pessoas ficam deprimidas quando recebem um tratamento de IntronA isolado ou em associação com ribavirina e, nalguns casos, tiveram pensamentos sobre ameaçar a vida de outras pessoas, pensamentos suicidas ou comportamento agressivo (por vezes dirigido contra outras pessoas). Alguns doentes cometeram inclusivamente suicídio. Assegure-se de que procura cuidados de emergência se notar que está a sentir-se deprimido ou tem pensamentos suicidas ou alterações no seu comportamento. Pode considerar pedir a um membro da família ou amigo chegado para o ajudar a ficar alerta em relação a sinais de depressão ou alterações no seu comportamento.

As crianças e adolescentes são particularmente propensos ao desenvolvimento de depressão quando tratados com IntronA e ribavirina. Contacte imediatamente o seu médico ou procure tratamento de emergência se demonstrarem quaisquer sintomas de comportamento anormal, se sentirem deprimidos ou que desejam ferir-se a eles próprios ou aos outros.

Crescimento e desenvolvimento (crianças e adolescentes):

Durante o ano de tratamento com IntronA combinado com ribavirina, algumas crianças e adolescentes não cresceram ou ganharam o peso esperado. Algumas crianças não atingiram a altura esperada dentro de um período de 10-12 anos após completarem o tratamento.

Se ocorrer algum dos seguintes efeitos secundários, pare de utilizar o IntronA e informe o seu médico imediatamente ou dirija-se às urgências do hospital mais próximo:

- inchaço das mãos, pés, tornozelos, face, lábios, boca ou garganta, que pode causar dificuldade em engolir ou respirar; urticária; desmaio.
- Estes são efeitos secundários muito graves. Se ocorrerem, pode ter tido uma reação alérgica grave ao IntronA. Pode precisar de atenção médica urgente ou de hospitalização. Estes efeitos secundários muito graves são muito raros.

Contacte o seu médico imediatamente se ocorrer algum destes efeitos secundários:

- dor torácica ou tosse intensa e persistente; batimento cardíaco irregular ou rápido; dificuldade em respirar, confusão, dificuldade em permanecer alerta, dormência ou sensação de formigamento ou dor nas mãos ou pés; crises (convulsões); dificuldade em adormecer, pensar ou concentrar-se; estado mental alterado; pensamentos suicidas, tentativa de suicídio, comportamento alterado ou agressivo (por vezes dirigido contra outras pessoas), alucinações; dor intensa no estômago; fezes escuras ou tipo alcatrão; sangue nas fezes ou na urina, hemorragia nasal grave; palidez amarelenta, quantidade elevada de açúcar no sangue, febre ou arrepios que começam após algumas semanas de tratamento, dor na parte baixa ou lateral das costas, dificuldade em urinar, problemas com os olhos ou a visão ou audição, défice auditivo, vermelhidão grave ou dolorosa ou feridas na pele ou membranas mucosas.

Estes podem servir de sinal para efeitos secundários graves que podem necessitar de atenção médica urgente. O seu médico solicitará análises ao seu sangue para se assegurar que o seu número de glóbulos brancos (células que combatem as infeções) e glóbulos vermelhos (células que transportam ferro e oxigénio), plaquetas (células responsáveis pela coagulação do sangue) e outros valores laboratoriais se encontram em níveis aceitáveis. Tem sido notificada uma redução moderada e geralmente reversível dos três elementos sanguíneos: glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas.

No início do tratamento com IntronA, pode sentir uma reação gripal, com febre, fadiga, dores de cabeça, dores musculares, dores articulares e arrepios. O seu médico poderá recomendar-lhe que tome paracetamol se desenvolver este tipo de sintomas.

Os efeitos secundários possíveis listados em baixo estão agrupados por frequência e ocorrência:

Muito frequentes	(afetam mais de 1 utilizador em cada 10)
Frequentes	(afetam 1 a 10 utilizadores em cada 100)
Pouco frequentes	(afetam 1 a 10 utilizadores em cada 1.000)
Raros	(afetam 1 a 10 utilizadores em cada 10.000)
Muito raros	(afetam menos de 1 utilizador em cada 10.000)
Desconhecidos	(a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Foram notificados os seguintes efeitos secundários:

Efeitos secundários notificados muito frequentemente:

dor, inchaço e vermelhidão ou lesões na pele no local de injeção, perda de cabelo, tonturas, alterações no apetite, dores no estômago ou abdominais, diarreia, náuseas (sensação de doença), infeção viral, depressão, labilidade emocional, insónia, ansiedade, faringite e dor ao engolir, fadiga, arrepios, febre, reação gripal, sensação de desconforto geral, , dores de cabeça, perda de peso, vômitos, irritabilidade, fraqueza, oscilações do humor, tosse (por vezes intensa), dificuldade em respirar, comichão, pele seca, erupção cutânea, dor muscular súbita e grave, dor articular, dor musculoesquelética, alterações dos valores laboratoriais sanguíneos, incluindo contagem de glóbulos brancos diminuída. Algumas crianças tiveram uma redução na sua taxa de crescimento (altura e peso).

Efeitos secundários notificados frequentemente:

sede, desidratação, tensão arterial elevada, enxaquecas, gânglios tumefactos, afrontamentos, perturbações menstruais, diminuição do apetite sexual, perturbações vaginais, dor mamária, dor testicular, perturbações da tiroide, rubor gengival, boca seca, rubor ou lesões na boca ou na língua, dor de dentes ou afeção dentária, herpes simples (vesículas febris), alteração do paladar, indisposição

gástrica, dispepsia (azia), obstipação, aumento do volume do fígado (afeções do fígado, por vezes graves), fezes soltas, enurese nas crianças, sinusite, bronquite, dor ocular, problemas com os canais lacrimais, conjuntivite, agitação, sonolência, sonambulismo, problemas de comportamento, nervosismo, nariz entupido ou com corrimento, espirros, respiração rápida, palidez ou vermelhidão da pele, nódos negros, problemas na pele ou nas unhas, psoríase (início ou agravamento), aumento da sudorese, aumento da necessidade de urinar, pequenos movimentos trémulos, sensibilidade diminuída ao toque, artrite.

Efeitos secundários notificados pouco frequentemente:

infecção bacteriana, sensação de formigueiro e pericardite (inflamação da membrana que reveste o coração).

Efeitos secundários notificados raramente:

pneumonia.

Efeitos secundários notificados muito raramente:

tensão arterial baixa, cara inchada, diabetes, câibras nas pernas, dor nas costas, problemas nos rins, lesões dos nervos, hemorragia nas gengivas, anemia aplástica. Têm sido notificados casos de aplasia eritrocítica pura, uma situação em que o organismo parou ou reduziu a produção de glóbulos vermelhos. Esta situação causa anemia grave, cujos sintomas poderão incluir cansaço involuntário e falta de energia.

Muito raramente, têm sido relatados casos de sarcoidose (uma doença caracterizada por febre persistente, perda de peso, dor e inchaço nas articulações, lesões na pele e glândulas inchadas). Muito raramente, ocorreu perda de consciência, principalmente, em doentes idosos tratados com doses elevadas. Têm sido comunicados casos de AVC (acidente vascular cerebral). Contacte imediatamente o seu médico se tiver algum destes sintomas.

Efeitos secundários de frequência desconhecida:

Têm sido comunicados casos de afeções periodontais (afetando as gengivas) e dentárias, alteração da cor da língua, alteração do estado mental, perda de consciência, reações de hipersensibilidade aguda incluindo urticária, angioedema (inchaço das mãos, pés, tornozelos, face, lábios, boca ou garganta, que pode causar dificuldade em engolir ou respirar), broncoconstrição e anafilaxia (uma reação alérgica grave em todo o corpo), mas a sua frequência é desconhecida.

Adicionalmente, têm sido comunicados casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (uma doença inflamatória autoimune que afeta os olhos, pele e as membranas dos ouvidos, cérebro e medula espinal), pensamentos sobre ameaçar a vida de outras pessoas, mania (entusiasmo excessivo ou injustificável), afeções bipolares (alterações do humor caracterizadas por episódios alternados de tristeza e excitação), insuficiência cardíaca congestiva, derrame pericárdico (acumulação de líquido no espaço entre o pericárdio (camada que reveste o coração) e o próprio coração), fibrose pulmonar (cicatrização dos pulmões) e reativação da hepatite B em doentes coinfectados com VHC/VHB (reocorrência da hepatite B) com o uso de IntronA.

Hipertensão arterial pulmonar - uma doença em que se verifica um estreitamento grave dos vasos sanguíneos nos pulmões, o que resulta em tensão arterial alta nos vasos sanguíneos que levam o sangue do coração para os pulmões. Isto pode ocorrer sobretudo em doentes com fatores de risco como infeção por VIH ou problemas hepáticos graves (cirrose). Este efeito secundário pode desenvolver-se em diferentes pontos temporais durante o tratamento, habitualmente vários meses após o início do tratamento com IntronA.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar IntronA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

Para efeitos de transporte de curta duração, a solução deve ser mantida fora do frigorífico a temperaturas iguais ou inferiores a 25°C durante um período de até sete dias antes da sua utilização. Durante esse período, o IntronA pode ser recolocado em qualquer momento no frigorífico. Se o medicamento não for utilizado durante o período de sete dias, deve ser eliminado.

Não utilize este medicamento se verificar alterações no aspeto de IntronA.

Qualquer medicamento não utilizado terá de ser eliminado após extrair a dose. Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de IntronA

- A substância ativa é o interferão alfa-2b recombinante. Cada frasco para injetáveis contém 10 milhões de UI em 1 ml de solução.
- Os outros componentes são o fosfato dissódico anidro, fosfato monossódico di-hidratado, edetato dissódico, cloreto de sódio, m-cresol, polissorbato 80 e água para injetáveis.

Qual o aspecto de IntronA e conteúdo da embalagem

IntronA apresenta-se sob a forma de solução injetável ou para perfusão.

A solução transparente e incolor está contida num frasco para injetáveis de vidro.

IntronA está disponível em quatro apresentações diferentes:

- Embalagem de 1 frasco para injetáveis
- Embalagem de 1 frasco para injetáveis, 1 seringa para injetáveis de 2 ml, 1 agulha para injeção e 1 toalhete de limpeza
- Embalagem de 6 frascos para injetáveis, 6 seringas para injetáveis de 2 ml, 6 agulhas para injeção e 6 toalhetes de limpeza
- Embalagem de 12 frascos para injetáveis, 12 seringas para injetáveis de 2 ml, 12 agulhas para injeção e 12 toalhetes de limpeza

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

Fabricante:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist op den Berg
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 233 010 111

dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf: +45 44824000

dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH

Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)

e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel.: +372 6144 200

msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@merck.com

France

MSD France

Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

IrelandMerck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel.: +370 5 278 02 47

msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 53 00

hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: + 4021 529 29 00

msdromania@merck.com

SlovenijaMerck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.

Tel: + 386 1 5204201

msd_slovenia@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

COMO AUTO-INJETAR INTRONA

Seringa com uma agulha não acoplada



As instruções a seguir indicadas explicam como injetar IntronA a si próprio. Leia as instruções atentamente e siga-as passo a passo. O seu médico ou seu/sua assistente explicar-lhe-á como deve injetar IntronA a si próprio. Não tente injetar-se sem estar seguro de ter compreendido o procedimento e as condições necessárias à autoinjeção.

Preparação

Antes de começar, reúna todo o material necessário:

- um frasco para injetáveis de IntronA solução injetável;
- uma seringa (por exemplo 2 ml);
- uma agulha para injeção subcutânea (por exemplo, de 0,4 x 13 mm [calibre 27, 0,5 polegadas]);
- um toalhete de limpeza.

Lave cuidadosamente as suas mãos.

Medição da dose de IntronA

Retire a tampa do frasco para injetáveis. Limpe a rolha de borracha do frasco que contém a solução de IntronA, utilizando um toalhete de limpeza.

Remova a seringa do invólucro. Não toque na extremidade da seringa. Pegue na agulha e coloque-a firmemente na extremidade da seringa.

Remova a aba protetora da agulha sem tocar na agulha e encha a seringa com ar puxando o êmbolo até ao nível correspondente à dose que lhe foi prescrita pelo seu médico.

Mantenha o frasco para injetáveis de IntronA na vertical sem tocar com as mãos na tampa do frasco previamente limpa. Introduza a agulha no frasco que contém a solução de IntronA e injete ar no frasco. Segure no frasco e na seringa com uma mão, invertendo a posição. Verifique se a extremidade da agulha penetra na solução de IntronA. A sua outra mão fica livre para movimentar o êmbolo. Puxe-o lentamente de modo a extrair para a seringa a dose correta que lhe foi prescrita pelo seu médico.

Retire a agulha do frasco e verifique se existem bolhas de ar na seringa. Se observar a presença de quaisquer bolhas, puxe ligeiramente o êmbolo; bata suavemente na seringa, apontando a agulha para cima até que as bolhas desapareçam. Pressione o êmbolo lentamente até à dose correta. Remova a aba protetora da agulha e coloque a seringa com a agulha numa superfície plana.

Certifique-se de que a solução se encontra à temperatura ambiente, no máximo, de 25°C. Se a solução estiver fria, aqueça a seringa entre as palmas das mãos. Examine a solução antes da administração: deve apresentar-se transparente e incolor. Não a utilize se observar descoloração ou a presença de partículas estranhas. Neste momento, está pronto a injetar a dose.

Injeção da solução

Escolha o local da injeção. Os melhores locais para a injeção são os tecidos que possuem uma camada de gordura entre a pele e o músculo: coxa, face exterior do antebraço (poderá necessitar do auxílio de outra pessoa para utilizar este local), abdómen (exceto umbigo ou cintura). Se for excepcionalmente magro, utilize apenas a coxa ou a face exterior do braço para dar a injeção.

Não injete sempre no mesmo local.

Limpe e desinfete a pele onde pretende dar a injeção. Aguarde que a área escolhida fique seca.

Remova a aba protetora da agulha. Com uma mão, aperte uma prega de pele solta. Com a outra mão, segure a seringa como se fosse um lápis. Insira a agulha na prega da pele num ângulo de 45° a 90°.

Injete a solução empurrando o êmbolo suavemente até ao fundo. Retire a agulha da pele mantendo-a direita. Comprima o local da injeção com um pequeno penso adesivo ou gaze esterilizada, se

necessário, durante alguns segundos. Não massage o local da injeção. Caso observe sangue, cubra com um penso adesivo.

O frasco para injetáveis e todo o material utilizado na injeção, que se destinam a ser utilizados uma única vez, devem ser eliminados. Elimine a seringa e as agulhas em segurança num recipiente fechado.

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

IntronA 18 milhões de UI/3 ml solução injetável ou para perfusão interferão alfa-2b

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é IntronA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar IntronA
3. Como utilizar IntronA
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar IntronA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é IntronA e para que é utilizado

IntronA (interferão alfa-2b) modifica a resposta do sistema imunitário do organismo, contribuindo para combater infeções e doenças graves.

O IntronA é utilizado em doentes adultos no tratamento de certas doenças que afetam o sangue, a medula óssea, os gânglios linfáticos ou a pele e que podem estender-se pelo organismo. Entre estas incluem-se a tricoleucemia, leucemia mielogénica crónica, mieloma múltiplo, linfoma folicular, tumor carcinóide e o melanoma maligno.

O IntronA é também utilizado em doentes adultos no tratamento da hepatite B ou C crónica, que são infeções virais do fígado.

IntronA é utilizado em associação com a ribavirina em crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes que tenham hepatite C crónica não tratada anteriormente.

2. O que precisa de saber antes de utilizar IntronA

Não utilize IntronA:

- se tem alergia ao interferão ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem doença cardíaca grave;
- se tem insuficiência renal ou hepática;
- se tem doença hepática descompensada avançada (não controlada);
- se tem hepatite e foi recentemente submetido a um tratamento com medicamentos que suprimem o sistema imunitário (para além de tratamentos de curta duração com medicamentos tipo cortisona);
- se tem antecedentes de crises (convulsões);
- se tem antecedentes de doença autoimune ou recebeu transplante de órgãos e está a tomar medicamentos que suprimem o sistema imunitário (o seu sistema imunitário protege-o contra as infeções);
- se tem uma doença da tiroide que não se encontre devidamente controlada;

- se está a ser tratado com telbivudina (ver secção "Outros medicamentos e IntronA").

Crianças e adolescentes:

- se teve problemas nervosos ou mentais graves, tais como depressão grave ou pensamentos sobre suicídio.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar IntronA

- se estiver grávida ou a planear ficar grávida (ver secção "Gravidez e aleitamento");
- se estiver a ser tratado para uma doença mental ou no passado fez tratamento para qualquer outra perturbação nervosa ou mental incluindo depressão (tais como sentimentos de tristeza, desânimo) ou comportamento suicida ou homicida (ver secção 4 "Efeitos secundários possíveis"). A utilização de interferão alfa-2b em crianças e adolescentes com existência ou antecedentes de perturbações graves do foro psiquiátrico é contraindicada (ver secção "Não utilize IntronA");
- se tem cirrose ou outros problemas de fígado (para além de hepatite B ou C);
- se tem psoríase, esta pode piorar durante o tratamento com IntronA;
- quando utilizar IntronA, pode ter temporariamente um risco acrescido de contrair uma infeção. Informe o seu médico se tiver a impressão de que contraiu uma infeção;
- informe o seu médico se desenvolver sintomas associados a gripe ou outro tipo de infeção respiratória, tais como febre, tosse ou dificuldade em respirar;
- informe imediatamente o seu médico se notar hemorragias ou nódos negros pouco habituais;
- se desenvolver sintomas de uma reação alérgica grave (tais como dificuldade respiratória, pieira ou urticária) durante este tratamento, procure imediatamente ajuda médica;
- se está também a ser tratado para o VIH (ver secção "Outros medicamentos e IntronA");
- se tem atualmente ou teve uma infeção com o vírus da hepatite B, pois o seu médico pode querer vigiá-lo de forma mais frequente;
- se recebeu um transplante de órgão, quer tenha sido de rim ou fígado, o tratamento com interferão pode aumentar o risco de rejeição. Discuta esse facto com o seu médico.

Têm sido notificadas afeções nos dentes e gengivas, que podem provocar a perda de dentes, em doentes que recebem terapêutica combinada de IntronA com a ribavirina. Adicionalmente, a boca seca pode danificar os dentes e as membranas mucosas da boca durante o tratamento prolongado com a associação de IntronA e a ribavirina. Deve lavar cuidadosamente os dentes duas vezes por dia e ser submetido a exames dentários regulares. Adicionalmente, alguns doentes sentem vômitos. Se tiver esta reação, deve lavar a boca cuidadosamente após o vômito.

Informe o seu médico no caso de alguma vez ter tido um ataque cardíaco ou um problema cardíaco; caso tenha antecedentes de dificuldades respiratórias ou pneumonia, problemas de coagulação do sangue, problemas de fígado, problemas da tiroide, diabetes ou tensão arterial alta ou baixa.

Informe o seu médico no caso de já ter recebido tratamento para problemas de depressão ou qualquer outra doença psiquiátrica; confusão; perda de consciência; pensamentos sobre suicídio ou tentativa de suicídio ou se tem antecedentes de abuso de substâncias (por ex., álcool ou drogas).

Assegure-se de que informa o seu médico caso esteja a tomar shosaikoto, um produto fitofarmacêutico de origem chinesa.

Outros medicamentos e IntronA

IntronA pode aumentar os efeitos de substâncias que abrandam o seu sistema nervoso, causando, possivelmente, sonolência. Assim, informe-se junto do seu médico sobre a possibilidade de ingerir bebidas alcoólicas, tomar medicamentos para dormir, sedativos ou analgésicos fortes.

Informe o seu médico se estiver a tomar teofilina ou aminofilina para a asma e sobre todos os outros medicamentos que esteja a tomar ou que tenha tomado recentemente, mesmo sem receita médica, visto que a dose de alguns medicamentos pode ter de ser ajustada enquanto estiver a utilizar IntronA.

Doentes que também têm infecção por VIH: a acidose láctica e a deterioração da função hepática são efeitos secundários relacionados com a terapêutica antirretroviral de alta atividade (HAART), um tratamento para o VIH. Se está a receber HAART, a adição de IntronA e ribavirina pode aumentar o risco de ter acidose láctica ou insuficiência hepática. O seu médico vigiará os sinais e sintomas destas situações (assegure-se de que consulta também o Folheto Informativo da ribavirina). Adicionalmente, os doentes tratados com a terapêutica combinada de IntronA e ribavirina e zidovudina poderão estar em maior risco de desenvolver anemia (número reduzido de glóbulos vermelhos).

Se tomar telbivudina com um interferão peguillado alfa-2a ou qualquer outro medicamento com interferão injetável, o risco de desenvolver neuropatia periférica (dormência, sensação de formigues e/ou ardor nos braços e/ou pernas) é mais elevado. Estes acontecimentos podem também ser mais graves, pelo que a combinação de IntronA com telbivudina é contraindicada.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

IntronA com alimentos, bebidas e álcool

Durante o tratamento com IntronA, o seu médico poderá solicitar-lhe que ingira uma quantidade de líquidos maior do que é habitual para prevenir uma situação de tensão arterial baixa.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Em estudos realizados em animais prenhes, foi comprovado que os interferões provocaram por vezes a ocorrência de abortos. Desconhece-se qual o seu efeito na gravidez humana.

No caso de lhe ter sido receitado IntronA em associação com a ribavirina, a ribavirina pode prejudicar gravemente um bebé antes do nascimento, pelo que tanto os doentes do sexo feminino como do sexo masculino têm de tomar precauções especiais durante a sua atividade sexual caso exista qualquer possibilidade de ocorrer uma gravidez:

- se é uma **rapariga** ou **mulher** em idade fértil, terá de obter um teste de gravidez negativo antes do início do tratamento, mensalmente durante o tratamento e no período de 4 meses após terminar o tratamento. Terá de utilizar medidas contraceptivas eficazes durante o tratamento com ribavirina e no período de 4 meses após terminar o tratamento. Poderá discutir este assunto com o seu médico;
- se é um **homem** e está a tomar ribavirina, não tenha relações sexuais com uma mulher grávida sem utilizar um preservativo. O preservativo diminuirá a possibilidade de libertar ribavirina no corpo da mulher. Se a sua parceira sexual não estiver grávida mas for de idade fértil, terá de efetuar um teste de gravidez mensalmente durante o tratamento e no período de 7 meses após terminar o tratamento. Poderá discutir este assunto com o seu médico. Se é um homem, você ou a sua parceira sexual terão de utilizar medidas contraceptivas eficazes durante o tratamento com ribavirina e no período de 7 meses após terminar o tratamento. Poderá discutir este assunto com o seu médico.

Desconhece-se se este medicamento está presente no leite materno. Assim, não deve amamentar um bebé caso esteja a utilizar IntronA. Na terapêutica combinada com ribavirina, preste atenção aos respetivos textos informativos dos medicamentos que contenham ribavirina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize máquinas se sentir sonolência, cansaço ou confusão com o uso deste medicamento.

IntronA contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por 3 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar IntronA

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. O seu médico receitou IntronA especificamente para si e para a sua situação atual; não partilhe este medicamento com mais ninguém.

O seu médico indicou-lhe a dose de IntronA correta que deverá tomar de acordo com as suas necessidades individuais. A dose poderá variar de acordo com a doença a ser tratada.

Se estiver a administrar IntronA a si próprio, certifique-se se a embalagem do medicamento que recebeu contém a dose que lhe foi efetivamente prescrita. Nos casos em que o tratamento deve ser administrado 3 vezes por semana, as doses devem ser administradas, de preferência, em dias alternados.

Indica-se seguidamente a dose inicial que é utilizada habitualmente em cada situação; as doses individuais podem, no entanto, variar e o médico poderá modificar a sua dose com base nas suas necessidades específicas:

Hepatite B crónica: 5 a 10 milhões de UI 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele).

Hepatite C crónica: *Adultos* - 3 milhões de UI 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele) em associação com ribavirina ou isoladamente. *Crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes* - 3 milhões de UI/m² 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele) em associação com ribavirina (ver também o folheto informativo da ribavirina).

Tricoleucemia: 2 milhões de UI/m² 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele).

Leucemia mielogénica crónica: 4-5 milhões de UI/m² diárias, injetadas por via subcutânea (debaixo da pele).

Mieloma múltiplo: 3 milhões de UI/m² 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele).

Linfoma folicular: como adjuvante de quimioterapia, 5 milhões de UI 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele).

Tumor carcinóide: 5 milhões de UI 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele).

Melanoma maligno, terapêutica de indução: 20 milhões de UI/m² por via intravenosa, diariamente, 5 dias por semana durante um período de 4 semanas. Terapêutica de manutenção: 10 milhões de UI/m² 3 vezes por semana (em dias alternados), administradas por via subcutânea (debaixo da pele).

O seu médico poderá prescrever uma dose diferente de IntronA administrado isoladamente ou em associação com outros medicamentos (por ex., citarabina, ribavirina). Se estiver a tomar IntronA em associação com outro medicamento, leia atentamente o folheto informativo do medicamento utilizado em associação. O seu médico determinará o esquema posológico exato de acordo com as suas necessidades. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que IntronA é demasiado forte ou demasiado fraco.

Administração por via subcutânea:

IntronA destina-se a ser administrado através da via subcutânea. Isto significa que IntronA é injetado com uma agulha para injeção curta no tecido adiposo, imediatamente abaixo da pele. Se administrar a si próprio este medicamento, receberá instruções sobre o modo de o preparar e de dar a injeção. Serão anexadas a este folheto instruções pormenorizadas sobre a forma de administração por via subcutânea (ver secção “COMO AUTO-INJETAR INTRONA” no final do folheto).

Administração por perfusão intravenosa:

A perfusão deve ser preparada imediatamente antes da utilização. Embora seja possível utilizar um frasco para injetáveis de qualquer volume para medir a dose requerida, a concentração final de interferão na solução de cloreto de sódio não deve ser inferior a 0,3 milhões de UI/ml. A dose apropriada de IntronA é retirada do(s) frasco(s), adicionada a 50 ml de uma solução injetável de 9 mg/ml (0,9%) de cloreto de sódio contida num saco de PVC ou frasco para injetáveis de vidro para administração por via intravenosa e administrada durante 20 minutos.

Nenhum outro medicamento poderá ser perfundido concomitantemente com IntronA.

Administra-se uma dose de IntronA em cada dia estipulado. IntronA pode ser administrado diariamente (5 ou 7 vezes por semana) ou três vezes por semana, em dias alternados, por exemplo, na segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira. Os interferões podem provocar cansaço não usual; no caso de autoadministrar o medicamento ou de o administrar a uma criança, faça-o antes de se deitar.

Utilize IntronA exatamente como lhe foi prescrito pelo seu médico. Não exceda a dose recomendada e prossiga o tratamento com IntronA durante o período de tempo recomendado.

Se utilizar mais IntronA do que deveria

Informe o seu médico assistente ou profissional de cuidados de saúde logo que possível.

Caso se tenha esquecido de utilizar IntronA

Se autoadministrar o medicamento ou se for o prestador de cuidados de uma criança que toma IntronA em associação com ribavirina, administre a dose de que se esqueceu logo que se lembrar e prossiga o tratamento de acordo com as instruções. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Se está previsto injetar este medicamento diariamente e se esqueceu acidentalmente de administrar a dose diária completa, prossiga o tratamento no dia seguinte utilizando a dose habitual. Se necessário, consulte o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Embora seja possível que nem todos estes efeitos secundários ocorram, na eventualidade de se registarem, poderão requerer cuidados médicos.

Sistema nervoso central e psiquiátrico:

Algumas pessoas ficam deprimidas quando recebem um tratamento de IntronA isolado ou em associação com ribavirina e, nalguns casos, tiveram pensamentos sobre ameaçar a vida de outras pessoas, pensamentos suicidas ou comportamento agressivo (por vezes dirigido contra outras pessoas). Alguns doentes cometeram inclusivamente suicídio. Assegure-se de que procura cuidados de emergência se notar que está a sentir-se deprimido ou tem pensamentos suicidas ou alterações no seu comportamento. Pode considerar pedir a um membro da família ou amigo chegado para o ajudar a ficar alerta em relação a sinais de depressão ou alterações no seu comportamento.

As crianças e adolescentes são particularmente propensos ao desenvolvimento de depressão quando tratados com IntronA e ribavirina. Contacte imediatamente o seu médico ou procure tratamento de emergência se demonstrarem quaisquer sintomas de comportamento anormal, se sentirem deprimidos ou que desejam ferir-se a eles próprios ou aos outros.

Crescimento e desenvolvimento (crianças e adolescentes):

Durante o ano de tratamento com IntronA combinado com ribavirina, algumas crianças e adolescentes não cresceram ou ganharam o peso esperado. Algumas crianças não atingiram a altura esperada dentro de um período de 10-12 anos após completarem o tratamento.

Se ocorrer algum dos seguintes efeitos secundários, pare de utilizar o IntronA e informe o seu médico imediatamente ou dirija-se às urgências do hospital mais próximo:

- inchaço das mãos, pés, tornozelos, face, lábios, boca ou garganta, que pode causar dificuldade em engolir ou respirar; urticária; desmaio.
- Estes são efeitos secundários muito graves. Se ocorrerem, pode ter tido uma reação alérgica grave ao IntronA. Pode precisar de atenção médica urgente ou de hospitalização. Estes efeitos secundários muito graves são muito raros.

Contacte o seu médico imediatamente se ocorrer algum destes efeitos secundários:

- dor torácica ou tosse intensa e persistente; batimento cardíaco irregular ou rápido; dificuldade em respirar, confusão, dificuldade em permanecer alerta, dormência ou sensação de formigamento ou dor nas mãos ou pés; crises (convulsões); dificuldade em adormecer, pensar ou concentrar-se; estado mental alterado; pensamentos suicidas, tentativa de suicídio, comportamento alterado ou agressivo (por vezes dirigido contra outras pessoas), alucinações; dor intensa no estômago; fezes escuras ou tipo alcatrão; sangue nas fezes ou na urina, hemorragia nasal grave; palidez amarelenta, quantidade elevada de açúcar no sangue, febre ou arrepios que começam após algumas semanas de tratamento, dor na parte baixa ou lateral das costas, dificuldade em urinar, problemas com os olhos ou a visão ou audição, défice auditivo, vermelhidão grave ou dolorosa ou feridas na pele ou membranas mucosas.

Estes podem servir de sinal para efeitos secundários graves que podem necessitar de atenção médica urgente. O seu médico solicitará análises ao seu sangue para se assegurar que o seu número de glóbulos brancos (células que combatem as infeções) e glóbulos vermelhos (células que transportam ferro e oxigénio), plaquetas (células responsáveis pela coagulação do sangue) e outros valores laboratoriais se encontram em níveis aceitáveis. Tem sido notificada uma redução moderada e geralmente reversível dos três elementos sanguíneos: glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas.

No início do tratamento com IntronA, pode sentir uma reação gripal, com febre, fadiga, dores de cabeça, dores musculares, dores articulares e arrepios. O seu médico poderá recomendar-lhe que tome paracetamol se desenvolver este tipo de sintomas.

Os efeitos secundários possíveis listados em baixo estão agrupados por frequência e ocorrência:

Muito frequentes	(afetam mais de 1 utilizador em cada 10)
Frequentes	(afetam 1 a 10 utilizadores em cada 100)
Pouco frequentes	(afetam 1 a 10 utilizadores em cada 1.000)
Raros	(afetam 1 a 10 utilizadores em cada 10.000)
Muito raros	(afetam menos de 1 utilizador em cada 10.000)
Desconhecidos	(a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Foram notificados os seguintes efeitos secundários:

Efeitos secundários notificados muito frequentemente:

dor, inchaço e vermelhidão ou lesões na pele no local de injeção, perda de cabelo, tonturas, alterações no apetite, dores no estômago ou abdominais, diarreia, náuseas (sensação de doença), infeção viral, depressão, labilidade emocional, insónia, ansiedade, faringite e dor ao engolir, fadiga, arrepios, febre, reação gripal, sensação de desconforto geral, dores de cabeça, perda de peso, vômitos, irritabilidade, fraqueza, oscilações do humor, tosse (por vezes intensa), dificuldade em respirar, comichão, pele seca, erupção cutânea, dor muscular súbita e grave, dor articular, dor musculoesquelética, alterações dos valores laboratoriais sanguíneos, incluindo contagem de glóbulos brancos diminuída. Algumas crianças tiveram uma redução na sua taxa de crescimento (altura e peso).

Efeitos secundários notificados frequentemente:

sede, desidratação, tensão arterial elevada, enxaquecas, gânglios tumefactos, afrontamentos, perturbações menstruais, diminuição do apetite sexual, perturbações vaginais, dor mamária, dor testicular, perturbações da tiroide, rubor gengival, boca seca, rubor ou lesões na boca ou na língua, dor de dentes ou afeção dentária, herpes simples (vesículas febris), alteração do paladar, indisposição gástrica, dispepsia (azia), obstipação, aumento do volume do fígado (afeções do fígado, por vezes

graves), fezes soltas, enurese nas crianças, sinusite, bronquite, dor ocular, problemas com os canais lacrimais, conjuntivite, agitação, sonolência, sonambulismo, problemas de comportamento, nervosismo, nariz entupido ou com corrimento, espirros, respiração rápida, palidez ou vermelhidão da pele, nódos negros, problemas na pele ou nas unhas, psoríase (início ou agravamento), aumento da sudorese, aumento da necessidade de urinar, pequenos movimentos trêmulos, sensibilidade diminuída ao toque, artrite.

Efeitos secundários notificados pouco frequentemente:

infecção bacteriana, sensação de formigamento e pericardite (inflamação da membrana que reveste o coração).

Efeitos secundários notificados raramente:

pneumonia.

Efeitos secundários notificados muito raramente:

tensão arterial baixa, cara inchada, diabetes, câibras nas pernas, dor nas costas, problemas nos rins, lesões dos nervos, hemorragia nas gengivas, anemia aplástica. Têm sido notificados casos de aplasia eritrocítica pura, uma situação em que o organismo parou ou reduziu a produção de glóbulos vermelhos. Esta situação causa anemia grave, cujos sintomas poderão incluir cansaço involuntário e falta de energia.

Muito raramente, têm sido relatados casos de sarcoidose (uma doença caracterizada por febre persistente, perda de peso, dor e inchaço nas articulações, lesões na pele e glândulas inchadas). Muito raramente, ocorreu perda de consciência, principalmente, em doentes idosos tratados com doses elevadas. Têm sido comunicados casos de AVC (acidente vascular cerebral). Contacte imediatamente o seu médico se tiver algum destes sintomas.

Efeitos secundários de frequência desconhecida:

Têm sido comunicados casos de afeções periodontais (afetando as gengivas) e dentárias, alteração da cor da língua, alteração do estado mental, perda de consciência, reações de hipersensibilidade aguda incluindo urticária, angioedema (inchaço das mãos, pés, tornozelos, face, lábios, boca ou garganta, que pode causar dificuldade em engolir ou respirar), broncoconstrição e anafilaxia (uma reação alérgica grave em todo o corpo), mas a sua frequência é desconhecida.

Adicionalmente, têm sido comunicados casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (uma doença inflamatória autoimune que afeta os olhos, pele e as membranas dos ouvidos, cérebro e medula espinal), pensamentos sobre ameaçar a vida de outras pessoas, mania (entusiasmo excessivo ou injustificável), afeções bipolares (alterações do humor caracterizadas por episódios alternados de tristeza e excitação), insuficiência cardíaca congestiva, derrame pericárdico (acumulação de líquido no espaço entre o pericárdio (camada que reveste o coração) e o próprio coração) e fibrose pulmonar (cicatrização dos pulmões) e reativação da hepatite B em doentes coinfectados com VHC/VHB (reocorrência da hepatite B) com o uso de IntronA.

Hipertensão arterial pulmonar - uma doença em que se verifica um estreitamento grave dos vasos sanguíneos nos pulmões, o que resulta em tensão arterial alta nos vasos sanguíneos que levam o sangue do coração para os pulmões. Isto pode ocorrer sobretudo em doentes com fatores de risco como infecção por VIH ou problemas hepáticos graves (cirrose). Este efeito secundário pode desenvolver-se em diferentes pontos temporais durante o tratamento, habitualmente vários meses após o início do tratamento com IntronA.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar IntronA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

Para efeitos de transporte de curta duração, a solução deve ser mantida fora do frigorífico a temperaturas iguais ou inferiores a 25°C durante um período de até sete dias antes da sua utilização. Durante esse período, o IntronA pode ser recolocado em qualquer momento no frigorífico. Se o medicamento não for utilizado durante o período de sete dias, deve ser eliminado.

Após a abertura do recipiente, o medicamento deve ser conservado durante um período máximo de 28 dias a 2°C - 8°C.

Não utilize este medicamento se verificar alterações no aspeto de IntronA.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de IntronA

- A substância ativa é o interferão alfa-2b recombinante. Cada frasco para injetáveis contém 18 milhões de UI em 3 ml de solução.
- Os outros componentes são o fosfato dissódico anidro, fosfato monossódico di-hidratado, edetato dissódico, cloreto de sódio, m-cresol, polissorbato 80 e água para injetáveis.
- Um ml de solução contém 6 milhões de UI de interferão alfa-2b.

Qual o aspecto de IntronA e conteúdo da embalagem

IntronA apresenta-se sob a forma de solução injetável ou para perfusão.

A solução transparente e incolor está contida num frasco para injetáveis de vidro.

IntronA existe à disposição em nove embalagens de diferentes tamanhos:

- Embalagem de 1 frasco para injetáveis
- Embalagem de 1 frasco para injetáveis, 6 seringas para injetáveis de 1 ml, 6 agulhas para injeção e 12 toalhetes de limpeza
- Embalagem de 1 frasco para injetáveis, 6 seringas para injetáveis com agulha acoplada e dispositivo de proteção da agulha de 1 ml e 12 toalhetes de limpeza
- Embalagem de 2 frascos para injetáveis
- Embalagem de 2 frascos para injetáveis, 12 seringas para injetáveis de 1 ml, 12 agulhas para injeção e 24 toalhetes de limpeza
- Embalagem de 2 frascos para injetáveis, 12 seringas para injetáveis com agulha acoplada e dispositivo de proteção da agulha de 1 ml e 24 toalhetes de limpeza
- Embalagem de 12 frascos para injetáveis
- Embalagem de 12 frascos para injetáveis, 72 seringas para injetáveis de 1 ml, 72 agulhas para injeção e 144 toalhetes de limpeza
- Embalagem de 12 frascos para injetáveis, 72 seringas para injetáveis com agulha acoplada e dispositivo de proteção da agulha de 1 ml e 144 toalhetes de limpeza

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Merck Sharp & Dohme B.V.

Fabricante:

SP Labo N.V.

Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

Industriepark 30
B-2220 Heist op den Berg
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinsinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human
Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

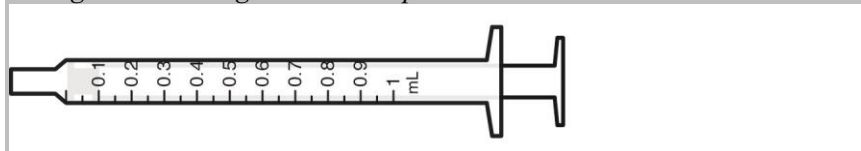
Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

COMO AUTO-INJETAR INTRONA

Seringa com uma agulha não acoplada



As instruções a seguir indicadas explicam como injetar IntronA a si próprio. Leia as instruções atentamente e siga-as passo a passo. O seu médico ou seu/sua assistente explicar-lhe-á como deve injetar IntronA a si próprio. Não tente injetar-se sem estar seguro de ter compreendido o procedimento e as condições necessárias à autoinjeção.

Preparação

Antes de começar, reúna todo o material necessário:

- um frasco para injetáveis de IntronA solução injetável;
- uma seringa (por exemplo 1 ml);
- uma agulha para injeção subcutânea (por exemplo, de 0,4 x 13 mm [calibre 27, 0,5 polegadas]);
- um toalhete de limpeza.

Lave cuidadosamente as suas mãos.

Medição da dose de IntronA

Retire a tampa do frasco para injetáveis. Caso se trate de um frasco para injetáveis multidose, só terá de retirar a tampa quando preparar a primeira dose. Limpe a rolha de borracha do frasco que contém a solução de IntronA, utilizando um toalhete de limpeza.

Remova a seringa do invólucro. Não toque na extremidade da seringa. Pegue na agulha e coloque-a firmemente na extremidade da seringa.

Remova a aba protetora da agulha sem tocar na agulha e encha a seringa com ar puxando o êmbolo até ao nível correspondente à dose que lhe foi prescrita pelo seu médico.

Mantenha o frasco para injetáveis de IntronA na vertical sem tocar com as mãos na tampa do frasco previamente limpa. Introduza a agulha no frasco que contém a solução de IntronA e injete ar no frasco. Segure no frasco e na seringa com uma mão, invertendo a posição. Verifique se a extremidade da agulha penetra na solução de IntronA. A sua outra mão fica livre para movimentar o êmbolo. Puxe-o lentamente de modo a extrair para a seringa a dose correta que lhe foi prescrita pelo seu médico.

Retire a agulha do frasco e verifique se existem bolhas de ar na seringa. Se observar a presença de quaisquer bolhas, puxe ligeiramente o êmbolo; bata suavemente na seringa, apontando a agulha para cima até que as bolhas desapareçam. Pressione o êmbolo lentamente até à dose correta. Recoloque a aba protetora da agulha e coloque a seringa com a agulha numa superfície plana.

Volume a extrair de acordo com a dose:

Volume (ml)	Dose correspondente (milhões de UI) utilizando IntronA 18 milhões de UI/3 ml solução injetável ou para perfusão
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Recoloque a aba protetora da agulha e coloque a seringa com a agulha numa superfície plana.

Certifique-se de que a solução se encontra à temperatura ambiente, no máximo, de 25°C. Se a solução estiver fria, aqueça a seringa entre as palmas das mãos. Examine a solução antes da administração: deve apresentar-se transparente e incolor. Não a utilize se observar descoloração ou a presença de partículas estranhas. Neste momento, está pronto a injetar a dose.

Injeção da solução

Escolha o local da injeção. Os melhores locais para a injeção são os tecidos que possuem uma camada de gordura entre a pele e o músculo: coxa, face exterior do antebraço (poderá necessitar do auxílio de outra pessoa para utilizar este local), abdómen (exceto umbigo ou cintura). Se for excepcionalmente magro, utilize apenas a coxa ou a face exterior do braço para dar a injeção.

Não injete sempre no mesmo local.

Limpe e desinfete a pele onde pretende dar a injeção. Aguarde que a área escolhida fique seca.

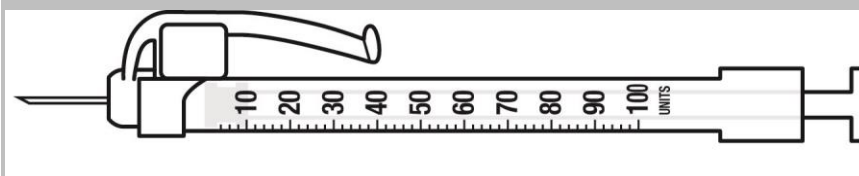
Remova a aba protetora da agulha. Com uma mão, aperte uma prega de pele solta. Com a outra mão, segure a seringa como se fosse um lápis. Insira a agulha na prega da pele num ângulo de 45° a 90°.

Injete a solução empurrando o êmbolo suavemente até ao fundo. Retire a agulha da pele mantendo-a direita. Comprima o local da injeção com um pequeno penso adesivo ou gaze esterilizada, se necessário, durante alguns segundos. Não massage o local da injeção. Caso observe sangue, cubra com um penso adesivo.

O frasco para injetáveis e todo o material utilizado na injeção, que se destinam a ser utilizados uma única vez, devem ser eliminados. Elimine a seringa e as agulhas em segurança num recipiente fechado. Caso se trate de frascos multidose, não se esqueça de voltar a colocar o frasco no frigorífico.

COMO AUTOINJETAR INTRONA

Seringa com uma agulha acoplada e dispositivo de proteção da agulha



As instruções a seguir indicadas explicam como injetar IntronA a si próprio. Leia as instruções atentamente e siga-as passo a passo. O seu médico ou seu/sua assistente explicar-lhe-á como deve injetar IntronA a si próprio. Não tente injetar-se sem estar seguro de ter compreendido o procedimento e as condições necessárias à autoinjeção.

Preparação

Antes de começar, reúna todo o material necessário:

- um frasco para injetáveis de IntronA solução injetável;
- uma seringa de 1 ml com uma agulha acoplada e um dispositivo de proteção da agulha (*Seringa BD SafetyGlide*);
- um toalhete de limpeza.

Lave cuidadosamente as suas mãos.

Medição da dose de IntronA

Remova a tampa do frasco para injetáveis. Se for um frasco para injetáveis multidose apenas tem de remover a tampa quando preparar a primeira dose. Limpe a rolha de borracha do frasco que contém a solução de IntronA utilizando um toalhete de limpeza.

Remova a seringa do invólucro. Rode o dispositivo de proteção da agulha para orientação do bisel ou legibilidade da escala.

Remova a aba protetora da agulha sem tocar na agulha e encha a seringa com ar puxando o êmbolo até ao nível correspondente à dose que lhe foi prescrita pelo seu médico.

Mantenha o frasco para injetáveis de IntronA na vertical sem tocar com as mãos na tampa do frasco previamente limpa. Introduza a agulha no frasco que contém a solução de IntronA e injete ar no frasco. Segure no frasco e na seringa com uma mão, invertendo a posição. Verifique se a extremidade da agulha se encontra na solução de IntronA. A sua outra mão fica livre para movimentar o êmbolo. Puxe-o lentamente de modo a extrair para a seringa a dose correta que lhe foi prescrita pelo seu médico (Figura A).

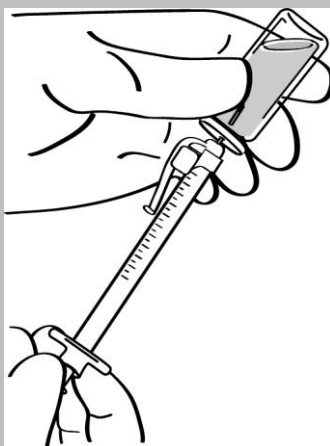


Figura A

Retire a agulha do frasco e verifique se existem bolhas de ar na seringa. Se observar a presença de quaisquer bolhas, puxe ligeiramente o êmbolo; bata suavemente na seringa, apontando a agulha para cima até que as bolhas desapareçam. Pressione o êmbolo lentamente até à dose correta.

Volume a ser retirado de acordo com a dose:

Volume (ml)	Dose correspondente (milhãoUI) utilizando IntronA 18 milhões UI/3 ml solução para injeção ou perfusão
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Recoloque a aba protetora da agulha e coloque a seringa com a agulha numa superfície plana.

Certifique-se de que a solução se encontra à temperatura ambiente, no máximo a 25°C. Se a solução estiver fria, aqueça a seringa entre as palmas das mãos. Examine a solução antes da administração: deve apresentar-se transparente e incolor. Não a utilize se observar descoloração ou a presença de partículas estranhas. Neste momento, está pronto a injetar a dose.

Injeção da solução

Escolha o local da injeção. Os melhores locais para a injeção são os tecidos que possuem uma camada de gordura entre a pele e o músculo: coxa, face exterior do antebraço (poderá necessitar da ajuda de outra pessoa para utilizar este local), abdómen (exceto umbigo ou cintura). Se for excepcionalmente magro, utilize apenas a coxa ou a face exterior do braço para dar a injeção. Não injete sempre no mesmo local.

Limpe e desinfete a pele onde pretende dar a injeção. Aguarde que a área escolhida fique seca. Remova a aba protetora da agulha. Para comodidade do utilizador, o dispositivo de proteção da agulha pode ser rodado para facilitar a injeção (Figura B).

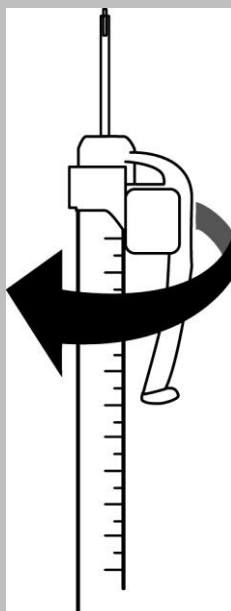


Figura B

Com uma mão, aperte uma prega de pele solta. Com a outra mão, segure a seringa como se fosse um lápis. Insira a agulha na prega da pele num ângulo de 45° a 90°. Injete a solução empurrando o êmbolo suavemente até ao fundo (Figura C).

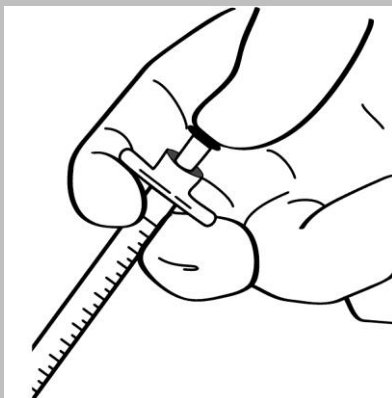


Figura C

Retire a agulha da pele mantendo-a direita. Comprima o local da injeção com um pequeno penso adesivo ou gaze esterilizada, se necessário, durante alguns segundos. Não massage o local da injeção. Caso observe sangue, cubra com um penso adesivo.

O frasco para injetáveis e todo o material utilizado na injeção, que se destinam a ser utilizados uma única vez, devem ser eliminados. Ative o Mecanismo de Segurança da seringa após a remoção do local da injeção, movendo a haste completamente para a frente até que a haste esteja totalmente estendida e a ponta da agulha esteja coberta (Figura D). Confirme visualmente que a haste ficou na posição mais avançada e que a ponta da agulha está coberta. Se não for possível ativar, eliminar imediatamente colocando num recipiente aprovado para o efeito. Elimine a seringa e as agulhas em segurança num recipiente fechado. Caso se trate de frascos multidose, não se esqueça de voltar a colocar o frasco no frigorífico.

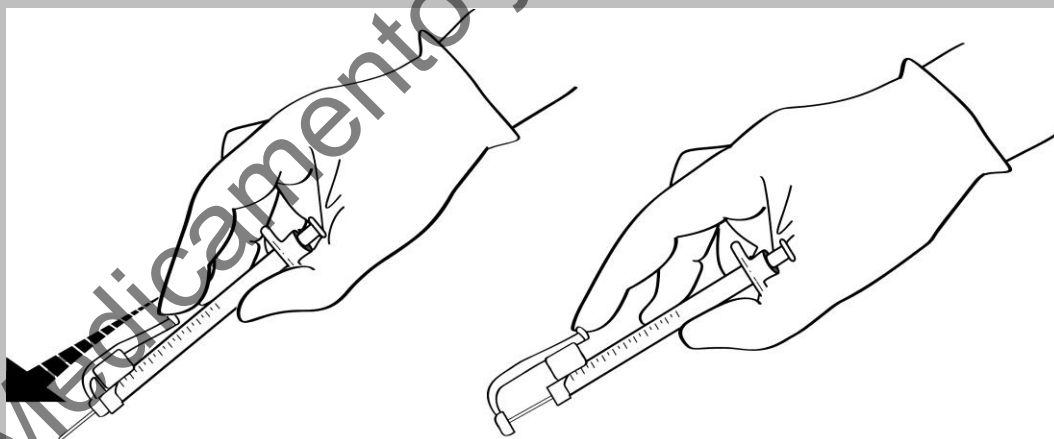


Figura D

Representante Autorizado:
BD, Laagstraat 57, B-9140
Temse, Bélgica

Folheto informativo: Informação para o utilizador

IntronA 25 milhões de UI/2,5 ml solução injetável ou para perfusão interferão alfa-2b

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é IntronA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar IntronA
3. Como utilizar IntronA
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar IntronA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é IntronA e para que é utilizado

IntronA (interferão alfa-2b) modifica a resposta do sistema imunitário do organismo, contribuindo para combater infeções e doenças graves.

O IntronA é utilizado em doentes adultos no tratamento de certas doenças que afetam o sangue, a medula óssea, os gânglios linfáticos ou a pele e que podem estender-se pelo organismo. Entre estas incluem-se a tricoleucemia, leucemia mielogénica crónica, mieloma múltiplo, linfoma folicular, tumor carcinóide e o melanoma maligno.

O IntronA é também utilizado em doentes adultos no tratamento da hepatite B ou C crónica, que são infeções virais do fígado.

IntronA é utilizado em associação com a ribavirina em crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes que tenham hepatite C crónica não tratada anteriormente.

2. O que precisa de saber antes de utilizar IntronA

Não utilize IntronA:

- se tem alergia ao interferão ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem doença cardíaca grave;
- se tem insuficiência renal ou hepática;
- se tem doença hepática descompensada avançada (não controlada);
- se tem hepatite e foi recentemente submetido a um tratamento com medicamentos que suprimem o sistema imunitário (para além de tratamentos de curta duração com medicamentos tipo cortisona);
- se tem antecedentes de crises (convulsões);
- se tem antecedentes de doença autoimune ou recebeu transplante de órgãos e está a tomar medicamentos que suprimem o sistema imunitário (o seu sistema imunitário protege-o contra as infeções);
- se tem uma doença da tiroide que não se encontre devidamente controlada;

- se está a ser tratado com telbivudina (ver secção “Outros medicamentos e IntronA”).

Crianças e adolescentes:

- se teve problemas nervosos ou mentais graves, tais como depressão grave ou pensamentos sobre suicídio.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar IntronA

- se estiver grávida ou a planear ficar grávida (ver secção “Gravidez e aleitamento”);
- se estiver a ser tratado para uma doença mental ou no passado fez tratamento para qualquer outra perturbação nervosa ou mental incluindo depressão (tais como sentimentos de tristeza, desânimo) ou comportamento suicida ou homicida (ver secção 4 “Efeitos secundários possíveis”). A utilização de interferão alfa-2b em crianças e adolescentes com existência ou antecedentes de perturbações graves do foro psiquiátrico é contraindicada (ver secção “Não utilize IntronA”);
- se tem cirrose ou outros problemas de fígado (para além de hepatite B ou C);
- se tem psoríase, esta pode piorar durante o tratamento com IntronA;
- quando utilizar IntronA, pode ter temporariamente um risco acrescido de contrair uma infeção. Informe o seu médico se tiver a impressão de que contraiu uma infeção;
- informe o seu médico se desenvolver sintomas associados a gripe ou outro tipo de infeção respiratória, tais como febre, tosse ou dificuldade em respirar;
- informe imediatamente o seu médico se notar hemorragias ou nódulos negros pouco habituais;
- se desenvolver sintomas de uma reação alérgica grave (tais como dificuldade respiratória, pieira ou urticária) durante este tratamento, procure imediatamente ajuda médica;
- se está também a ser tratado para o VIH (ver secção “Outros medicamentos e IntronA”);
- se tem atualmente ou teve uma infeção com o vírus da hepatite B, pois o seu médico pode querer vigiá-lo de forma mais frequente;
- se recebeu um transplante de órgão, quer tenha sido de rim ou fígado, o tratamento com interferão pode aumentar o risco de rejeição. Discuta esse facto com o seu médico.

Têm sido notificadas afeções nos dentes e gengivas, que podem provocar a perda de dentes, em doentes que recebem terapêutica combinada de IntronA com a ribavirina. Adicionalmente, a boca seca pode danificar os dentes e as membranas mucosas da boca durante o tratamento prolongado com a associação de IntronA e a ribavirina. Deve lavar cuidadosamente os dentes duas vezes por dia e ser submetido a exames dentários regulares. Adicionalmente, alguns doentes sentem vômitos. Se tiver esta reação, deve lavar a boca cuidadosamente após o vômito.

Informe o seu médico no caso de alguma vez ter tido um ataque cardíaco ou um problema cardíaco; caso tenha antecedentes de dificuldades respiratórias ou pneumonia, problemas de coagulação do sangue, problemas de fígado, problemas da tiroide, diabetes ou tensão arterial alta ou baixa.

Informe o seu médico no caso de já ter recebido tratamento para problemas de depressão ou qualquer outra doença psiquiátrica; confusão; perda de consciência; pensamentos sobre suicídio ou tentativa de suicídio ou se tem antecedentes de abuso de substâncias (por ex., álcool ou drogas).

Assegure-se de que informa o seu médico caso esteja a tomar shosaikoto, um produto fitofarmacêutico de origem chinesa.

Outros medicamentos e IntronA

IntronA pode aumentar os efeitos de substâncias que abrandam o seu sistema nervoso, causando, possivelmente, sonolência. Assim, informe-se junto do seu médico sobre a possibilidade de ingerir bebidas alcoólicas, tomar medicamentos para dormir, sedativos ou analgésicos fortes.

Informe o seu médico se estiver a tomar teofilina ou aminofilina para a asma e sobre todos os outros medicamentos que esteja a tomar ou que tenha tomado recentemente, mesmo sem receita médica, visto que a dose de alguns medicamentos pode ter de ser ajustada enquanto estiver a utilizar IntronA.

Doentes que também têm infecção por VIH: a acidose láctica e a deterioração da função hepática são efeitos secundários relacionados com a terapêutica antirretroviral de alta atividade (HAART), um tratamento para o VIH. Se está a receber HAART, a adição de IntronA e ribavirina pode aumentar o risco de ter acidose láctica ou insuficiência hepática. O seu médico vigiará os sinais e sintomas destas situações (assegure-se de que consulta também o Folheto Informativo da ribavirina). Adicionalmente, os doentes tratados com a terapêutica combinada de IntronA e ribavirina e zidovudina poderão estar em maior risco de desenvolver anemia (número reduzido de glóbulos vermelhos).

Se tomar telbivudina com um interferão peguillado alfa-2a ou qualquer outro medicamento com interferão injetável, o risco de desenvolver neuropatia periférica (dormência, sensação de formigues e/ou ardor nos braços e/ou pernas) é mais elevado. Estes acontecimentos podem também ser mais graves, pelo que a combinação de IntronA com telbivudina é contraindicada.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

IntronA com alimentos, bebidas e álcool

Durante o tratamento com IntronA, o seu médico poderá solicitar-lhe que ingira uma quantidade de líquidos maior do que é habitual para prevenir uma situação de tensão arterial baixa.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Em estudos realizados em animais prenhes, foi comprovado que os interferões provocaram por vezes a ocorrência de abortos. Desconhece-se qual o seu efeito na gravidez humana.

No caso de lhe ter sido receitado IntronA em associação com a ribavirina, a ribavirina pode prejudicar gravemente um bebé antes do nascimento, pelo que tanto os doentes do sexo feminino como do sexo masculino têm de tomar precauções especiais durante a sua atividade sexual caso exista qualquer possibilidade de ocorrer uma gravidez:

- se é uma **rapariga** ou **mulher** em idade fértil, terá de obter um teste de gravidez negativo antes do início do tratamento, mensalmente durante o tratamento e no período de 4 meses após terminar o tratamento. Terá de utilizar medidas contraceptivas eficazes durante o tratamento com ribavirina e no período de 4 meses após terminar o tratamento. Poderá discutir este assunto com o seu médico;
- se é um **homem** e está a tomar ribavirina, não tenha relações sexuais com uma mulher grávida sem utilizar um preservativo. O preservativo diminuirá a possibilidade de libertar ribavirina no corpo da mulher. Se a sua parceira sexual não estiver grávida mas for de idade fértil, terá de efetuar um teste de gravidez mensalmente durante o tratamento e no período de 7 meses após terminar o tratamento. Poderá discutir este assunto com o seu médico. Se é um homem, você ou a sua parceira sexual terão de utilizar medidas contraceptivas eficazes durante o tratamento com ribavirina e no período de 7 meses após terminar o tratamento. Poderá discutir este assunto com o seu médico.

Desconhece-se se este medicamento está presente no leite materno. Assim, não deve amamentar um bebé caso esteja a utilizar IntronA. Na terapêutica combinada com ribavirina, preste atenção aos respetivos textos informativos dos medicamentos que contenham ribavirina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize máquinas se sentir sonolência, cansaço ou confusão com o uso deste medicamento.

IntronA contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por 2,5 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar IntronA

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. O seu médico receitou IntronA especificamente para si e para a sua situação atual; não partilhe este medicamento com mais ninguém.

O seu médico indicou-lhe a dose de IntronA correta que deverá tomar de acordo com as suas necessidades individuais. A dose poderá variar de acordo com a doença a ser tratada.

Se estiver a administrar IntronA a si próprio, certifique-se se a embalagem do medicamento que recebeu contém a dose que lhe foi efetivamente prescrita. Nos casos em que o tratamento deve ser administrado 3 vezes por semana, as doses devem ser administradas, de preferência, em dias alternados.

Indica-se seguidamente a dose inicial que é utilizada habitualmente em cada situação; as doses individuais podem, no entanto, variar e o médico poderá modificar a sua dose com base nas suas necessidades específicas:

Hepatite B crónica: 5 a 10 milhões de UI 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele).

Hepatite C crónica: *Adultos* - 3 milhões de UI 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele) em associação com ribavirina ou isoladamente. *Crianças com 3 ou mais anos de idade e adolescentes* - 3 milhões de UI/m² 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele) em associação com ribavirina (ver também o folheto informativo da ribavirina).

Tricoleucemia: 2 milhões de UI/m² 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele).

Leucemia mielogénica crónica: 4-5 milhões de UI/m² diárias, injetadas por via subcutânea (debaixo da pele).

Mieloma múltiplo: 3 milhões de UI/m² 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele).

Linfoma folicular: como adjuvante de quimioterapia, 5 milhões de UI 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele).

Tumor carcinóide: 5 milhões de UI 3 vezes por semana (em dias alternados), injetadas por via subcutânea (debaixo da pele).

Melanoma maligno, terapêutica de indução: 20 milhões de UI/m² por via intravenosa, diariamente, 5 dias por semana durante um período de 4 semanas. Terapêutica de manutenção: 10 milhões de UI/m² 3 vezes por semana (em dias alternados), administradas por via subcutânea (debaixo da pele).

O seu médico poderá prescrever uma dose diferente de IntronA administrado isoladamente ou em associação com outros medicamentos (por ex., citarabina, ribavirina). Se estiver a tomar IntronA em associação com outro medicamento, leia atentamente o folheto informativo do medicamento utilizado em associação. O seu médico determinará o esquema posológico exato de acordo com as suas necessidades. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que IntronA é demasiado forte ou demasiado fraco.

Administração por via subcutânea:

IntronA destina-se a ser administrado através da via subcutânea. Isto significa que IntronA é injetado com uma agulha para injeção curta no tecido adiposo, imediatamente abaixo da pele. Se administrar a si próprio este medicamento, receberá instruções sobre o modo de o preparar e de dar a injeção. Serão

anexadas a este folheto instruções pormenorizadas sobre a forma de administração por via subcutânea (ver secção “COMO AUTO-INJETAR INTRONA” no final do folheto).

Administração por perfusão intravenosa:

A perfusão deve ser preparada imediatamente antes da utilização. Embora seja possível utilizar um frasco para injetáveis de qualquer volume para medir a dose requerida, a concentração final de interferão na solução de cloreto de sódio não deve ser inferior a 0,3 milhões de UI/ml. A dose apropriada de IntronA é retirada do(s) frasco(s), adicionada a 50 ml de uma solução injetável de 9 mg/ml (0,9%) de cloreto de sódio contida num saco de PVC ou frasco para injetáveis de vidro para administração por via intravenosa e administrada durante 20 minutos.

Nenhum outro medicamento poderá ser perfundido concomitantemente com IntronA.

Administra-se uma dose de IntronA em cada dia estipulado. IntronA pode ser administrado diariamente (5 ou 7 vezes por semana) ou três vezes por semana, em dias alternados, por exemplo, na segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira. Os interferões podem provocar cansaço não usual, no caso de autoadministrar o medicamento ou de o administrar a uma criança, faça-o antes de se deitar.

Utilize IntronA exatamente como lhe foi prescrito pelo seu médico. Não exceda a dose recomendada e prossiga o tratamento com IntronA durante o período de tempo recomendado.

Se utilizar mais IntronA do que deveria

Informe o seu médico assistente ou profissional de cuidados de saúde logo que possível.

Caso se tenha esquecido de utilizar IntronA

Se autoadministrar o medicamento ou se for o prestador de cuidados de uma criança que toma IntronA em associação com ribavirina, administre a dose de que se esqueceu logo que se lembrar e prossiga o tratamento de acordo com as instruções. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Se está previsto injetar este medicamento diariamente e se esqueceu acidentalmente de administrar a dose diária completa, prossiga o tratamento no dia seguinte utilizando a dose habitual. Se necessário, consulte o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Embora seja possível que nem todos estes efeitos secundários ocorram, na eventualidade de se registarem, poderão requerer cuidados médicos.

Sistema nervoso central e psiquiátrico:

Algumas pessoas ficam deprimidas quando recebem um tratamento de IntronA isolado ou em associação com ribavirina e, nalguns casos, tiveram pensamentos sobre ameaçar a vida de outras pessoas, pensamentos suicidas ou comportamento agressivo (por vezes dirigido contra outras pessoas). Alguns doentes cometeram inclusivamente suicídio. Assegure-se de que procura cuidados de emergência se notar que está a sentir-se deprimido ou tem pensamentos suicidas ou alterações no seu comportamento. Pode considerar pedir a um membro da família ou amigo chegado para o ajudar a ficar alerta em relação a sinais de depressão ou alterações no seu comportamento.

As crianças e adolescentes são particularmente propensos ao desenvolvimento de depressão quando tratados com IntronA e ribavirina. Contacte imediatamente o seu médico ou procure tratamento de emergência se demonstrarem quaisquer sintomas de comportamento anormal, se sentirem deprimidos ou que desejam ferir-se a eles próprios ou aos outros.

Crescimento e desenvolvimento (crianças e adolescentes):

Durante o ano de tratamento com IntronA combinado com ribavirina, algumas crianças e adolescentes não cresceram ou ganharam o peso esperado. Algumas crianças não atingiram a altura esperada dentro de um período de 10-12 anos após completarem o tratamento.

Se ocorrer algum dos seguintes efeitos secundários, pare de utilizar o IntronA e informe o seu médico imediatamente ou dirija-se às urgências do hospital mais próximo:

- inchaço das mãos, pés, tornozelos, face, lábios, boca ou garganta, que pode causar dificuldade em engolir ou respirar; urticária; desmaio.

Estes são efeitos secundários muito graves. Se ocorrerem, pode ter tido uma reação alérgica grave ao IntronA. Pode precisar de atenção médica urgente ou de hospitalização. Estes efeitos secundários muito graves são muito raros.

Contacte o seu médico imediatamente se ocorrer algum destes efeitos secundários:

- dor torácica ou tosse intensa e persistente; batimento cardíaco irregular ou rápido; dificuldade em respirar, confusão, dificuldade em permanecer alerta, dormência ou sensação de formigamento ou dor nas mãos ou pés; crises (convulsões); dificuldade em adormecer, pensar ou concentrar-se; estado mental alterado; pensamentos suicidas, tentativa de suicídio, comportamento alterado ou agressivo (por vezes dirigido contra outras pessoas), alucinações; dor intensa no estômago; fezes escuras ou tipo alcatrão; sangue nas fezes ou na urina, hemorragia nasal grave; palidez amarelenta, quantidade elevada de açúcar no sangue, febre ou arrepios que começam após algumas semanas de tratamento, dor na parte baixa ou lateral das costas, dificuldade em urinar, problemas com os olhos ou a visão ou audição, défice auditivo, vermelhidão grave ou dolorosa ou feridas na pele ou membranas mucosas.

Estes podem servir de sinal para efeitos secundários graves que podem necessitar de atenção médica urgente. O seu médico solicitará análises ao seu sangue para se assegurar que o seu número de glóbulos brancos (células que combatem as infeções) e glóbulos vermelhos (células que transportam ferro e oxigénio), plaquetas (células responsáveis pela coagulação do sangue) e outros valores laboratoriais se encontram em níveis aceitáveis. Tem sido notificada uma redução moderada e geralmente reversível dos três elementos sanguíneos: glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas.

No início do tratamento com IntronA, pode sentir uma reação gripal, com febre, fadiga, dores de cabeça, dores musculares, dores articulares e arrepios. O seu médico poderá recomendar-lhe que tome paracetamol se desenvolver este tipo de sintomas.

Os efeitos secundários possíveis listados em baixo estão agrupados por frequência e ocorrência:

Muito frequentes	(afetam mais de 1 utilizador em cada 10)
Frequentes	(afetam 1 a 10 utilizadores em cada 100)
Pouco frequentes	(afetam 1 a 10 utilizadores em cada 1.000)
Raros	(afetam 1 a 10 utilizadores em cada 10.000)
Muito raros	(afetam menos de 1 utilizador em cada 10.000)
Desconhecidos	(a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Foram notificados os seguintes efeitos secundários:

Efeitos secundários notificados muito frequentemente:

dor, inchaço e vermelhidão ou lesões na pele no local de injeção, perda de cabelo, tonturas, alterações no apetite, dores no estômago ou abdominais, diarreia, náuseas (sensação de doença), infeção viral, depressão, labilidade emocional, insónia, ansiedade, faringite e dor ao engolir, fadiga, arrepios, febre, reação gripal, sensação de desconforto geral, , dores de cabeça, perda de peso, vômitos, irritabilidade, fraqueza, oscilações do humor, tosse (por vezes intensa), dificuldade em respirar, comichão, pele seca, erupção cutânea, dor muscular súbita e grave, dor articular, dor musculoesquelética, alterações dos valores laboratoriais sanguíneos, incluindo contagem de glóbulos brancos diminuída. Algumas crianças tiveram uma redução na sua taxa de crescimento (altura e peso).

Efeitos secundários notificados frequentemente:

sede, desidratação, tensão arterial elevada, enxaquecas, gânglios tumefactos, afrontamentos, perturbações menstruais, diminuição do apetite sexual, perturbações vaginais, dor mamária, dor testicular, perturbações da tiroide, rubor gengival, boca seca, rubor ou lesões na boca ou na língua, dor de dentes ou afeção dentária, infeção herpes simples (vesículas febris), alteração do paladar,

indisposição gástrica, dispepsia (azia), obstipação, aumento do volume do fígado (afeções do fígado, por vezes graves), fezes soltas, enurese nas crianças, sinusite, bronquite, dor ocular, problemas com os canais lacrimais, conjuntivite, agitação, sonolência, sonambulismo, problemas de comportamento, nervosismo, nariz entupido ou com corrimento, espirros, respiração rápida, palidez ou vermelhidão da pele, nódos negros, problemas na pele ou nas unhas, psoríase (início ou agravamento), aumento da sudorese, aumento da necessidade de urinar, pequenos movimentos trémulos, sensibilidade diminuída ao toque, artrite.

Efeitos secundários notificados pouco frequentemente:

infecção bacteriana, sensação de formigueiro e pericardite (inflamação da membrana que reveste o coração).

Efeitos secundários notificados raramente:

pneumonia.

Efeitos secundários notificados muito raramente:

tensão arterial baixa, cara inchada, diabetes, câibras nas pernas, dor nas costas, problemas nos rins, lesões dos nervos, hemorragia nas gengivas, anemia aplástica. Têm sido notificados casos de aplasia eritrocítica pura, uma situação em que o organismo parou ou reduziu a produção de glóbulos vermelhos. Esta situação causa anemia grave, cujos sintomas poderão incluir cansaço involuntário e falta de energia.

Muito raramente, têm sido relatados casos de sarcoidose (uma doença caracterizada por febre persistente, perda de peso, dor e inchaço nas articulações, lesões na pele e glândulas inchadas). Muito raramente, ocorreu perda de consciência, principalmente, em doentes idosos tratados com doses elevadas. Têm sido comunicados casos de AVC (acidente vascular cerebral). Contacte imediatamente o seu médico se tiver algum destes sintomas.

Efeitos secundários de frequência desconhecida:

Têm sido comunicados casos de afeções periodontais (afetando as gengivas) e dentárias, alteração da cor da língua, alteração do estado mental, perda de consciência, reações de hipersensibilidade aguda incluindo urticária, angioedema (inchaço das mãos, pés, tornozelos, face, lábios, boca ou garganta, que pode causar dificuldade em engolir ou respirar), broncoconstrição e anafilaxia (uma reação alérgica grave em todo o corpo), mas a sua frequência é desconhecida.

Adicionalmente, têm sido comunicados casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (uma doença inflamatória autoimune que afeta os olhos, pele e as membranas dos ouvidos, cérebro e medula espinal), pensamentos sobre ameaçar a vida de outras pessoas, mania (entusiasmo excessivo ou injustificável), afeções bipolares (alterações do humor caracterizadas por episódios alternados de tristeza e excitação), insuficiência cardíaca congestiva, derrame pericárdico (acumulação de líquido no espaço entre o pericárdio (camada que reveste o coração) e o próprio coração) e fibrose pulmonar (cicatrização dos pulmões) e reativação da hepatite B em doentes coinfectados com VHC/VHB (reocorrência da hepatite B) com o uso de IntronA.

Hipertensão arterial pulmonar - uma doença em que se verifica um estreitamento grave dos vasos sanguíneos nos pulmões, o que resulta em tensão arterial alta nos vasos sanguíneos que levam o sangue do coração para os pulmões. Isto pode ocorrer sobretudo em doentes com fatores de risco como infecção por VIH ou problemas hepáticos graves (cirrose). Este efeito secundário pode desenvolver-se em diferentes pontos temporais durante o tratamento, habitualmente vários meses após o início do tratamento com IntronA.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar IntronA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

Para efeitos de transporte de curta duração, a solução deve ser mantida fora do frigorífico a temperaturas iguais ou inferiores a 25°C durante um período de até sete dias antes da sua utilização. Durante esse período, o IntronA pode ser recolocado em qualquer momento no frigorífico. Se o medicamento não for utilizado durante o período de sete dias, deve ser eliminado.

Após a abertura do recipiente, o medicamento deve ser conservado durante um período máximo de 28 dias a 2°C - 8°C.

Não utilize este medicamento se verificar alterações no aspeto de IntronA.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de IntronA

- A substância ativa é o interferão alfa-2b recombinante. Cada frasco para injetáveis contém 25 milhões de UI em 2,5 ml de solução.
- Os outros componentes são o fosfato dissódico anidro, fosfato monossódico di-hidratado, edetato dissódico, cloreto de sódio, m-cresol, polissorbato 80 e água para injetáveis.
- Um ml de solução contém 10 milhões de UI de interferão alfa-2b

Qual o aspecto de IntronA e conteúdo da embalagem

IntronA apresenta-se sob a forma de solução injetável ou para perfusão.

A solução transparente e incolor está contida num frasco para injetáveis de vidro.

IntronA existe à disposição em doze embalagens de diferentes tamanhos:

- Embalagem de 1 frasco para injetáveis
- Embalagem de 1 frasco para injetáveis, 6 seringas para injetáveis de 1 ml, 6 agulhas para injeção e 12 toalhetes de limpeza
- Embalagem de 1 frasco para injetáveis, 6 seringas para injetáveis com agulha acoplada e dispositivo de proteção da agulha de 1 ml e 12 toalhetes de limpeza
- Embalagem de 1 frasco para injetáveis, 6 seringas para injetáveis com agulha acoplada de 1 ml e 12 toalhetes de limpeza
- Embalagem de 2 frascos para injetáveis
- Embalagem de 2 frascos para injetáveis, 12 seringas para injetáveis de 1 ml, 12 agulhas para injeção e 24 toalhetes de limpeza
- Embalagem de 2 frascos para injetáveis, 12 seringas para injetáveis com agulha acoplada e dispositivo de proteção da agulha de 1 ml e 24 toalhetes de limpeza
- Embalagem de 2 frascos para injetáveis, 12 seringas para injetáveis com agulha acoplada de 1 ml e 24 toalhetes de limpeza
- Embalagem de 12 frascos para injetáveis
- Embalagem de 12 frascos para injetáveis, 72 seringas para injetáveis de 1 ml, 72 agulhas para injeção e 144 toalhetes de limpeza
- Embalagem de 12 frascos para injetáveis, 72 seringas para injetáveis com agulha acoplada e dispositivo de proteção da agulha de 1 ml e 144 toalhetes de limpeza

- Embalagem de 12 frascos para injetáveis, 72 seringas para injetáveis com agulha acoplada de 1 ml e 144 toalhletes de limpeza

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

Fabricante:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist op den Berg
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France

MSD France

Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.

Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: +39 06 361911

medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd_lv@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: + 4021 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: + 386 1 5204201

msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel.: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 (0) 77 5700488

medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

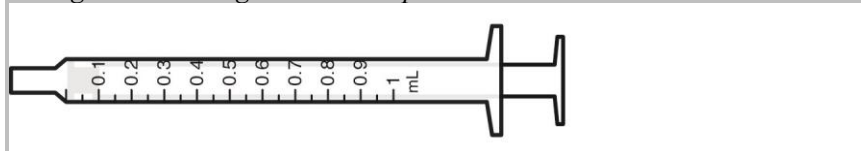
Este folheto foi revisto pela última vez em**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

COMO AUTOINJETAR INTRONA

Seringa com uma agulha não acoplada



As instruções a seguir indicadas explicam como injetar IntronA a si próprio. Leia as instruções atentamente e siga-as passo a passo. O seu médico ou seu/sua assistente explicar-lhe-á como deve injetar IntronA a si próprio. Não tente injetar-se sem estar seguro de ter compreendido o procedimento e as condições necessárias à autoinjeção.

Preparação

Antes de começar, reúna todo o material necessário:

- um frasco para injetáveis de IntronA solução injetável;
- uma seringa (por exemplo 1 ml);
- uma agulha para injeção subcutânea (por exemplo, de 0,4 x 13 mm [calibre 27, 0,5 polegadas]);
- um toalhete de limpeza.

Lave cuidadosamente as suas mãos.

Medição da dose de IntronA

Retire a tampa do frasco para injetáveis. Caso se trate de um frasco para injetáveis multidose, só terá de retirar a tampa quando preparar a primeira dose. Limpe a rolha de borracha do frasco que contém a solução de IntronA, utilizando um toalhete de limpeza.

Remova a seringa do invólucro. Não toque na extremidade da seringa. Pegue na agulha e coloque-a firmemente na extremidade da seringa.

Remova a aba protetora da agulha sem tocar na agulha e encha a seringa com ar puxando o êmbolo até ao nível correspondente à dose que lhe foi prescrita pelo seu médico.

Mantenha o frasco para injetáveis de IntronA na vertical sem tocar com as mãos na tampa do frasco previamente limpa. Introduza a agulha no frasco que contém a solução de IntronA e injete ar no frasco. Segure no frasco e na seringa com uma mão, invertendo a posição. Verifique se a extremidade da agulha penetra na solução de IntronA. A sua outra mão fica livre para movimentar o êmbolo. Puxe-o lentamente de modo a extrair para a seringa a dose correta que lhe foi prescrita pelo seu médico.

Retire a agulha do frasco e verifique se existem bolhas de ar na seringa. Se observar a presença de quaisquer bolhas, puxe ligeiramente o êmbolo; bata suavemente na seringa, apontando a agulha para cima até que as bolhas desapareçam. Pressione o êmbolo lentamente até à dose correta. Remova a aba protetora da agulha e coloque a seringa com a agulha numa superfície plana.

Volume a extrair de acordo com a dose:

Volume (ml)	Dose correspondente (milhões de UI) utilizando IntronA 25 milhões de UI/2,5 ml solução injetável ou para perfusão
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Recoloque a aba protetora da agulha e coloque a seringa com a agulha numa superfície plana.

Certifique-se de que a solução se encontra à temperatura ambiente, no máximo, de 25°C. Se a solução estiver fria, aqueça a seringa entre as palmas das mãos. Examine a solução antes da administração: deve apresentar-se transparente e incolor. Não a utilize se observar descoloração ou a presença de partículas estranhas. Neste momento, está pronto a injetar a dose.

Injeção da solução

Escolha o local da injeção. Os melhores locais para a injeção são os tecidos que possuem uma camada de gordura entre a pele e o músculo: coxa, face exterior do antebraço (poderá necessitar do auxílio de outra pessoa para utilizar este local), abdómen (exceto umbigo ou cintura). Se for excepcionalmente magro, utilize apenas a coxa ou a face exterior do braço para dar a injeção.

Não injete sempre no mesmo local.

Limpe e desinfete a pele onde pretende dar a injeção. Aguarde que a área escolhida fique seca.

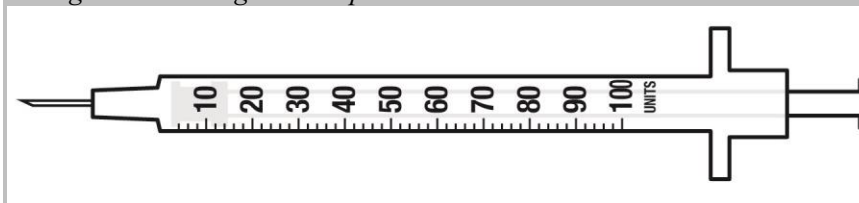
Remova a aba protetora da agulha. Com uma mão, aperte uma prega de pele solta. Com a outra mão, segure a seringa como se fosse um lápis. Insira a agulha na prega da pele num ângulo de 45° a 90°.

Injete a solução empurrando o êmbolo suavemente até ao fundo. Retire a agulha da pele mantendo-a direita. Comprima o local da injeção com um pequeno penso adesivo ou gaze esterilizada, se necessário, durante alguns segundos. Não massage o local da injeção. Caso observe sangue, cubra com um penso adesivo.

O frasco para injetáveis e todo o material utilizado na injeção, que se destinam a ser utilizados uma única vez, devem ser eliminados. Elimine a seringa e as agulhas em segurança num recipiente fechado. Caso se trate de frascos multidose, não se esqueça de voltar a colocar o frasco no frigorífico.

COMO AUTOINJETAR INTRONA

Seringa com uma agulha acoplada



As instruções a seguir indicadas explicam como injetar IntronA a si próprio. Leia as instruções atentamente e siga-as passo a passo. O seu médico ou seu/sua assistente explicar-lhe-á como deve injetar IntronA a si próprio. Não tente injetar-se sem estar seguro de ter compreendido o procedimento e as condições necessárias à autoinjeção.

Preparação

Antes de começar, reúna todo o material necessário:

- um frasco para injetáveis de IntronA solução injetável;
- uma seringa com uma agulha acoplada para injeção subcutânea;
- um toalhete de limpeza.

Lave cuidadosamente as suas mãos.

Medição da dose de IntronA

Retire a tampa do frasco para injetáveis. Caso se trate de um frasco para injetáveis multidose, só terá de retirar a tampa quando preparar a primeira dose. Limpe a rolha de borracha do frasco que contém a solução de IntronA utilizando um toalhete de limpeza.

Remova a seringa do invólucro. Confirme que a agulha com a sua respetiva proteção está firmemente acoplada à seringa, empurrando enquanto vira a aba protetora da agulha.

Remova a aba protetora da agulha sem tocar na agulha e encha a seringa com ar puxando o êmbolo até ao nível correspondente à dose que lhe foi prescrita pelo seu médico.

Mantenha o frasco para injetáveis de IntronA na vertical sem tocar com as mãos na tampa do frasco previamente limpa. Introduza a agulha no frasco que contém a solução de IntronA e injete ar no frasco. Segure no frasco e na seringa com uma mão, invertendo a posição. Verifique se a extremidade da agulha se encontra na solução de IntronA. A sua outra mão fica livre para movimentar o êmbolo. Puxe-o lentamente de modo a extrair para a seringa a dose correta que lhe foi prescrita pelo seu médico.

Remova a agulha do frasco e verifique se existem bolhas de ar na seringa. Se observar a presença de quaisquer bolhas, puxe ligeiramente o êmbolo; bata suavemente na seringa, apontando a agulha para cima até que as bolhas desapareçam. Pressione o êmbolo lentamente até à dose correta.

Volume a extrair de acordo com a dose:

Volume (ml)	Dose correspondente (milhões de UI) utilizando IntronA 25 milhões de UI/2,5 ml solução injetável ou para perfusão
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Recoloque a aba protetora da agulha e coloque a seringa com a agulha numa superfície plana.

Certifique-se de que a solução se encontra à temperatura ambiente, no máximo a 25°C. Se a solução estiver fria, aqueça a seringa entre as palmas das mãos. Examine a solução antes da administração: deve apresentar-se transparente e incolor. Não a utilize se observar descoloração ou a presença de partículas estranhas. Neste momento, está pronto a injetar a dose.

Injeção da solução

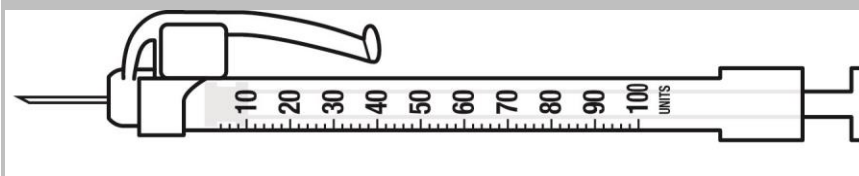
Escolha o local da injeção. Os melhores locais para a injeção são os tecidos que possuem uma camada de gordura entre a pele e o músculo: coxa, face exterior do antebraço (poderá necessitar da ajuda de outra pessoa para utilizar este local), abdómen (exceto umbigo ou cintura). Se for excepcionalmente magro, utilize apenas a coxa ou a face exterior do braço para dar a injeção. Não injete sempre no mesmo local.

Limpe e desinfete a pele onde pretende dar a injeção. Aguarde que a área escolhida fique seca. Remova a aba protetora da agulha. Com uma mão, aperte uma prega de pele solta. Com a outra mão, segure a seringa como se fosse um lápis. Insira a agulha na prega da pele num ângulo de 45° a 90°. Injete a solução empurrando o êmbolo suavemente até ao fundo. Retire a agulha da pele mantendo-a direita. Comprima o local da injeção com um pequeno penso adesivo ou gaze esterilizada, se necessário, durante alguns segundos. Não massage o local da injeção. Caso observe sangue, cubra com um penso adesivo.

O frasco para injetáveis e todo o material utilizado na injeção, que se destinam a ser utilizados uma única vez, devem ser eliminados. Elimine a seringa e as agulhas em segurança num recipiente fechado. Caso se trate de frascos multidose, não se esqueça de voltar a colocar o frasco no frigorífico.

COMO AUTOINJETAR INTRONA

Seringa com uma agulha acoplada e dispositivo de proteção da agulha



As instruções a seguir indicadas explicam como injetar IntronA a si próprio. Leia as instruções atentamente e siga-as passo a passo. O seu médico ou seu/sua assistente explicar-lhe-á como deve injetar IntronA a si próprio. Não tente injetar-se sem estar seguro de ter compreendido o procedimento e as condições necessárias à autoinjeção.

Preparação

Antes de começar, reúna todo o material necessário:

- um frasco para injetáveis de IntronA solução injetável;
- uma seringa de 1 ml com uma agulha acoplada e um dispositivo de proteção da agulha (*Seringa BD SafetyGlide*);
- um toalhete de limpeza.

Lave cuidadosamente as suas mãos.

Medição da dose de IntronA

Remova a tampa do frasco para injetáveis. Se for um frasco para injetáveis multidose apenas tem de remover a tampa quando preparar a primeira dose. Limpe a rolha de borracha do frasco que contém a solução de IntronA, utilizando um toalhete de limpeza.

Remova a seringa do invólucro. Rode o dispositivo de proteção da agulha para orientação do bisel ou legibilidade da escala.

Remova a aba protetora da agulha sem tocar na agulha e encha a seringa com ar puxando o êmbolo até ao nível correspondente à dose que lhe foi prescrita pelo seu médico.

Mantenha o frasco para injetáveis de IntronA na vertical sem tocar com as mãos na tampa do frasco previamente limpa. Introduza a agulha no frasco que contém a solução de IntronA e injete ar no frasco. Segure no frasco e na seringa com uma mão, invertendo a posição. Verifique se a extremidade da agulha se encontra na solução de IntronA. A sua outra mão fica livre para movimentar o êmbolo. Puxe-o lentamente de modo a extrair para a seringa a dose correta que lhe foi prescrita pelo seu médico (Figura A).

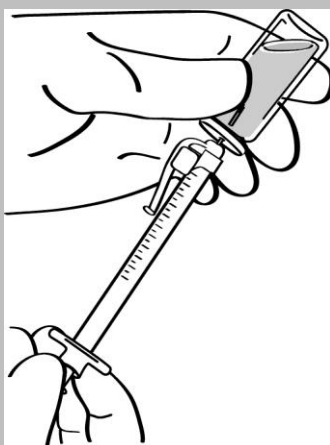


Figura A

Retire a agulha do frasco e verifique se existem bolhas de ar na seringa. Se observar a presença de quaisquer bolhas, puxe ligeiramente o êmbolo; bata suavemente na seringa, apontando a agulha para cima até que as bolhas desapareçam. Pressione o êmbolo lentamente até à dose correta.

Volume a ser retirado de acordo com a dose:

Volume (ml)	Dose correspondente (milhãoUI) utilizando IntronA 25 milhões UI/2,5 ml solução para injeção ou perfusão
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Recoloque a aba protetora da agulha e coloque a seringa com a agulha numa superfície plana.

Certifique-se de que a solução se encontra à temperatura ambiente, no máximo a 25°C. Se a solução estiver fria, aqueça a seringa entre as palmas das mãos. Examine a solução antes da administração: deve apresentar-se transparente e incolor. Não a utilize se observar descoloração ou a presença de partículas estranhas. Neste momento, está pronto a injetar a dose.

Injeção da solução

Escolha o local da injeção. Os melhores locais para a injeção são os tecidos que possuem uma camada de gordura entre a pele e o músculo: coxa, face exterior do antebraço (poderá necessitar da ajuda de outra pessoa para utilizar este local), abdómen (exceto umbigo ou cintura). Se for excepcionalmente magro, utilize apenas a coxa ou a face exterior do braço para dar a injeção. Não injete sempre no mesmo local.

Limpe e desinfete a pele onde pretende dar a injeção. Aguarde que a área escolhida fique seca. Remova a aba protetora da agulha. Para comodidade do utilizador, o dispositivo de proteção da agulha pode ser rodado para facilitar a injeção (Figura B).

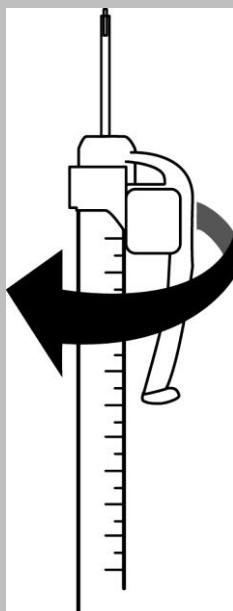


Figura B

Com uma mão, aperte uma prega de pele solta. Com a outra mão, segure a seringa como se fosse um lápis. Insira a agulha na prega da pele num ângulo de 45° a 90°. Injete a solução empurrando o êmbolo suavemente até ao fundo (Figura C).

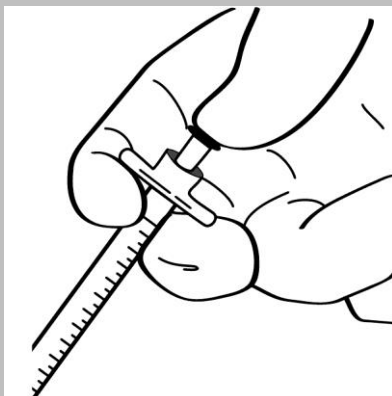


Figura C

Retire a agulha da pele mantendo-a direita. Comprima o local da injeção com um pequeno penso adesivo ou gaze esterilizada, se necessário, durante alguns segundos. Não massage o local da injeção. Caso observe sangue, cubra com um penso adesivo.

O frasco para injetáveis e todo o material utilizado na injeção, que se destinam a ser utilizados uma única vez, devem ser eliminados. Ative o Mecanismo de Segurança da seringa após a remoção do local da injeção, movendo a haste completamente para a frente até que a haste esteja totalmente estendida e a ponta da agulha esteja coberta (Figura D). Confirme visualmente que a haste ficou na posição mais avançada e que a ponta da agulha está coberta. Se não for possível ativar, eliminar imediatamente colocando num recipiente aprovado para o efeito. Elimine a seringa e as agulhas em segurança num recipiente fechado. Para os frascos para injetáveis multidose, certifique-se que estes são recolocados no frigorífico.

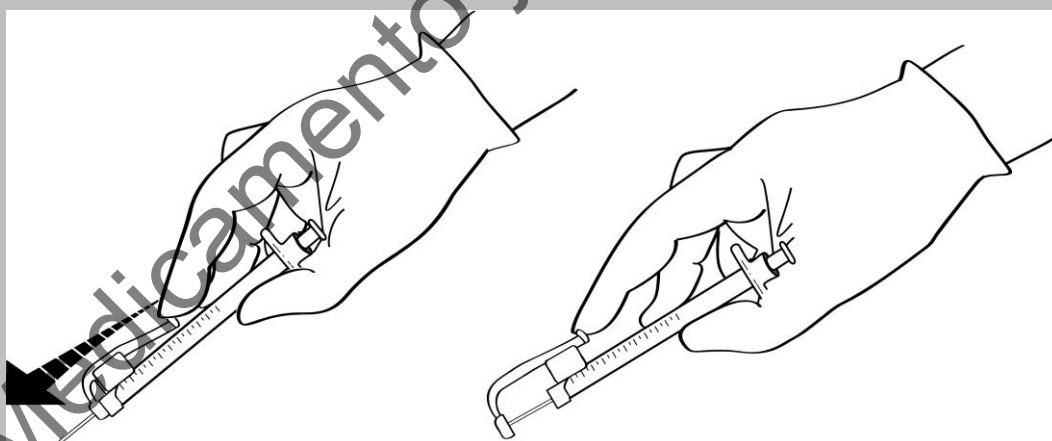


Figura D

Representante Autorizado:
BD, Laagstraat 57, B-9140
Temse, Bélgica