



PLEGRIDY®

betapeginterferona 1a

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Solução Injetável

63 mcg/0,5 mL;

94 mcg/0,5 mL;

125 mcg/0,5 mL

em caneta preenchida



PLEGRIDY[®]

betapeginterferona 1a

Formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações:

PLEGRIDY[®] (betapeginterferona 1a) Embalagem para início do tratamento - Solução injetável 63 mcg e 94 mcg: embalagem com 1 caneta laranja contendo 1 seringa preenchida com 63 mcg de betapeginterferona 1a em 0,5 mL e 1 caneta azul contendo 1 seringa preenchida com 94 mcg de betapeginterferona 1a em 0,5 mL.

PLEGRIDY[®] (betapeginterferona 1a) Solução injetável 125 mcg: embalagem com 2 canetas cinzas contendo 2 seringas preenchidas com 125 mcg de betapeginterferona 1a em 0,5 mL.

USO SUBCUTÂNEO (SC)

USO ADULTO

Composição:

Cada caneta preenchida de PLEGRIDY[®] (betapeginterferona 1a) contém:

	Kit de tratamento inicial		Kit de manutenção
betapeginterferona 1a*	63 mcg	94 mcg	125 mcg
Excipientes: acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético, cloridrato de arginina, polissorbato 20 e água para injetáveis.			

A dose indica a quantidade da porção betainterferona 1a de betapeginterferona 1a, sem considerar a porção de PEG ligada.

*O princípio ativo, betapeginterferona 1a, é um conjugado covalente de betainterferona 1a, produzido em células de ovário de hamster chinês, com metoxi poli(etilenoglicol) de 20.000 Daltons (20 kDa), utilizando uma ligação O-2-metilpropionaldeído.

A potência deste medicamento não deve ser comparada a outras proteínas peguiladas ou não peguiladas de mesma classe terapêutica. Vide “Propriedades farmacodinâmicas” do item “3. Características Farmacológicas” para maiores informações.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1) INDICAÇÕES

PLEGRIDY[®] (betapeginterferona 1a) é indicado para o tratamento de Esclerose Múltipla recorrente-remittente (EMRR) em pacientes adultos.

2) RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e segurança de PLEGRIDY[®] (betapeginterferona 1a) foram analisadas a partir do primeiro ano, controlado por placebo, do estudo clínico de 2 anos, randomizado, duplo-cego

em pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente (o estudo ADVANCE). 1512 pacientes foram randomizados e receberam uma dose injetada subcutaneamente de 125 microgramas a cada 2 (n=512) ou 4 (n=500) semanas versus placebo (n=500).

O desfecho primário foi a taxa anual de surtos (TAS) durante 1 ano. O desenho do estudo e a demografia dos pacientes estão apresentados na Tabela 1.

Não há nenhum dado disponível de estudos de eficácia/segurança clínica pela comparação direta da betapeginterferona 1a e a forma não peguilada ou da troca de pacientes entre a betapeginterferona 1a e a forma não peguilada.

Tabela 1: Desenho do estudo

Desenho do estudo	
Histórico da Doença	Pacientes com EMRR, com pelo menos 2 surtos nos 3 anos anteriores e 1 surto no ano anterior, com uma pontuação EDSS de $\leq 5,0$
Acompanhamento	1 ano
População do estudo	83% pacientes sem tratamento prévio 47% ≥ 2 surtos no ano anterior 38% pelo menos 1 lesão Gd+ no início 92% ≥ 9 Lesões T2 no início 16% EDSS ≥ 4 17% tratados previamente
Características de início	
Média de idade (anos)	37
Média/Mediana da duração da doença (anos)	3,6/2,0
Número médio de surtos nos últimos 3 anos	2,5
Pontuação EDSS média no início	2,5

EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade (Expanded Disability Status Scale)

Gd+: Contraste de realce de Gadolínio

A administração de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) a cada duas semanas reduziu significativamente a taxa anual de surtos (TAS) em 36% quando comparado com o placebo (p=0,0007) em um ano (Tabela 2), com reduções consistentes da TAS observada em subgrupos definidos pelas características demográficas e características da doença no início do estudo. PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) também reduziu significativamente o risco de surto em 39% (p=0,0003), o risco de progressão de incapacidade sustentada confirmado em 12 semanas em 38% (p=0,0383) e em 24 semanas (análise post-hoc) em 54% (p=0,0069), o número de lesões T2 novas ou recentemente aumentadas em 67% (p<0,0001), o número de lesões realçadas a Gd em 86% (p<0,0001) e o número de lesões T1 hipointensas quando comparadas ao placebo em 53% (p<0,0001). Um efeito de tratamento foi observado em até 6 meses, com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) 125 mcg a cada 2 semanas, demonstrando uma redução de 61% (p<0,0001) em lesões T2 novas ou recentemente aumentadas quando comparado com o placebo. Em relação a surtos e parâmetros de ressonância magnética nuclear (RMN), PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) 125 microgramas, administrado a cada duas semanas, demonstrou efeito de tratamento numericamente superior ao do efeito de

PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) no regime de administração a cada quatro semanas durante o 1º ano.

Os resultados ao longo de 2 anos confirmaram que a eficácia manteve-se além do primeiro ano de estudo controlado por placebo. Pacientes expostos a PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) a cada 2 semanas demonstraram reduções estatisticamente significativas comparadas com pacientes expostos ao PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) a cada 4 semanas, ao longo de 2 anos, em uma análise post-hoc para desfechos incluindo TAS (24%, p=0,0209), o risco de surto (24%, p=0,0212), o risco de progressão da incapacidade com confirmação na 24ª semana (36%, p=0,0459) e desfechos de RMN (T2 nova/aumentada 60%, lesões Gd+ 71% e lesões T1 hipointensas 53%; p<0,0001 para todos). No estudo de extensão ATTAIN, a eficácia de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) à longo prazo foi mantida com o tratamento contínuo por até 4 anos, como mostrado pelas medidas clínicas e de RMN da atividade da doença EM. De um total de 1468 pacientes, 658 pacientes continuaram com pelo menos 4 anos de tratamento com Plegridy.

Resultados para este estudo são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Resultados Clínicos e de RMN

	Placebo	PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) 125 microgramas a cada 2 semanas	PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) 125 microgramas a cada 4 semanas
Desfechos Clínicos			
N	500	512	500
Taxa anual de surtos	0,397	0,256	0,288
Razão da taxa IC 95% Valor-p		0,64 0,50 – 0,83 p=0,0007	0,72 0,56 – 0,93 p=0,0114
Proporção de indivíduos com surtos	0,291	0,187	0,222
RR IC 95% Valor-p		0,61 0,47 – 0,80 p=0,0003	0,74 0,57 – 0,95 p=0,020
Proporção com progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas*	0,105	0,068	0,068
RR IC 95% Valor-p		0,62 0,40 – 0,97 p=0,0383	0,62 0,40 – 0,97 p=0,0380
Proporção com progressão da incapacidade confirmada dentro de 24 semanas*	0,084	0,040	0,058
RR IC 95% Valor-p		0,46 (0,26 – 0,81) p=0,0069	0,67 (0,41 – 1,10) p=0,1116

Desfechos de RMN			
N	476	457	462
Nº médio [Mediana] de lesões T2 hiperintensas, novas ou recentemente aumentadas (intervalo)	13,3 [6,0] (0 – 148)	4,1 [1,0] (0 – 69)	9,2 [3,0] (0 – 113)
Taxa média de lesão (IC 95%) Valor-p		0,33 (0,27, 0,40) p≤0,0001	0,72 (0,60, 0,87) 0,0008
Nº médio [Mediana] de lesões realçadas por Gd (intervalo)	1,4 [^] [0,0] (0 – 39)	0,2 [0,0] (0 – 13)	0,9 [0,0] (0 – 41)
% redução vs placebo Valor-p		86 p<0,0001	36 p=0,0738
Nº médio [Mediana] de novas lesões T1 hipointensas (intervalo)	3,8 [1,0] (0 – 56)	1,8 [0,0] (0 – 39)	3,1 [1,0] (0 – 61)
% redução vs placebo Valor-p		53 p<0,0001	18 0,0815

RR: Risco Relativo

IC: Intervalo de confiança

*A progressão sustentada da incapacidade foi definida como, pelo menos, 1 ponto de aumento da EDSS inicial ≥ 1 ou 1,5 pontos de aumento para pacientes com EDSS inicial de 0, sustentada durante 12 / 24 semanas.

[^]n=477

Os pacientes que falharam em tratamentos anteriores para a EM não foram incluídos no estudo.

Subgrupos de pacientes com maior atividade da doença foram definidos por critérios de surtos e de RMN, como definido abaixo, e com os seguintes resultados de eficácia:

- Para pacientes com ≥ 1 surto no ano anterior e ≥ 9 lesões T2 ou ≥ 1 lesão Gd+ (n=1401), a taxa anual de surtos, no primeiro ano, foi de 0,39 para placebo, 0,29 para PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) em intervalos de 4 semanas e 0,25 para PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) em intervalos de 2 semanas.

Os resultados deste subgrupo foram consistentes com os da população em geral.

- Para pacientes com ≥ 2 surtos no ano anterior e pelo menos 1 lesão Gd+ (n=273), a taxa anual de surtos, no primeiro ano, foi de 0,47 para placebo, 0,35 para PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) em intervalos de 4 semanas e 0,33 para PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) em intervalos de 2 semanas.

Os resultados deste subgrupo foram numericamente consistentes com os da população em geral, mas não foram estatisticamente significativos.

Referências Bibliográficas:

Calabresi P.A., Kieseier B.C., Arnold D.L., Balcer L.J., Boyko A., Pelletier J., Liu S., Zhu Y., Seddighzadeh A., Hung S., Deykin A. e cols. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*; 13(7):657-65, 2014.

Hu X., Cui Y., White J., Zhu Y., Deykin A., Nestorov I., Hung S. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Peginterferon Beta-1a in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in the Randomised ADVANCE Study. *Br J Clin Pharmacol*, doi: 10.1111/bcp.12521, 2014.

3) CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

PLEGRIDY[®] (betapeginterferona 1a) é uma betainterferona 1a conjugada com uma molécula única, linear de 20.000 Da de metoxi poli(etilenoglicol)-O-2-metilpropionaldeído (mPEG-O-2-metilpropionaldeído de 20 kDa) em um nível de substituição de 1 mol de polímero/mol de proteína. A massa molecular média é aproximadamente 44 kDa dos quais a fração proteica constitui aproximadamente 23 kDa.

- Mecanismo de ação:

Não se conhece o mecanismo de ação definitivo de betainterferona 1a na esclerose múltipla (EM). PLEGRIDY[®] (betapeginterferona 1a) se liga ao receptor de interferona tipo I na superfície das células e inicia a cascata intracelular de eventos levando à regulação da expressão do gene que responde à interferona. Os efeitos biológicos que podem ser mediados por PLEGRIDY[®] (betapeginterferona 1a) incluem aumento da expressão de citocinas anti-inflamatórias (por exemplo: IL-4, IL-10, IL-27), redução de citocinas pró-inflamatórias (exemplo: IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α) e inibição da migração de células T ativadas através da barreira hematoencefálica, entretanto, mecanismos adicionais podem estar envolvidos. Não é conhecido se o mecanismo de ação de PLEGRIDY[®] (betapeginterferona 1a) na EM é mediado pela mesma via que os efeitos biológicos descritos acima, uma vez que a fisiopatologia da esclerose múltipla é apenas parcialmente compreendida.

- Efeitos farmacodinâmicos:

PLEGRIDY[®] (betapeginterferona 1a) é uma betainterferona 1a conjugada a uma molécula única, linear de 20 kDa de metoxi poli(etilenoglicol) no grupo alfa-amino do resíduo de aminoácido N-terminal.

Interferonas são uma família de proteínas de ocorrência natural, induzidas por células em resposta a estimulação química e biológica e atuam como mediadores em inúmeras respostas celulares que foram classificadas como antivirais, antiproliferativas e imunomoduladoras em sua natureza. As propriedades farmacológicas de PLEGRIDY[®] (betapeginterferona 1a) são consistentes com as de betainterferona 1a e acredita-se que são mediadas pela porção proteica da molécula.

Respostas farmacodinâmicas foram avaliadas pela medida da indução de genes responsivos à interferona, incluindo aqueles que codificam a 2',5'-oligoadenilatosintetase (2',5'-OAS), a proteína A resistente ao mixovírus (MxA) e muitas quimiocinas e citocinas, assim como a neopterin (D-eritro-1, 2, 3,-trihidroxipropilpterina), um produto da enzima induzível pela interferona, GTP ciclohidrolase I. A indução gênica em indivíduos humanos saudáveis foi maior em termos de nível do pico e exposição (área sob a curva de efeito) para PLEGRIDY[®] (betapeginterferona 1a) comparado a betainterferona 1a não peguilada (IM) quando ambos foram administrados na mesma dose por atividade (6 MUI). A duração desta resposta foi sustentada e prolongada para PLEGRIDY[®] (betapeginterferona 1a), com elevações detectadas até 15 dias em comparação com 4 dias para a betainterferona 1a não peguilada. O aumento nas concentrações de neopterin foi observado em pacientes saudáveis e em

pacientes com esclerose múltipla tratados com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a), com uma elevação sustentada e prolongada ao longo de 10 dias, comparado com 5 dias observados para a betainterferona 1a não peguilada. As concentrações de neopterina retornaram ao nível basal após intervalo de administração de 2 semanas.

Propriedades farmacocinéticas

A meia-vida plasmática de betapeginterferona 1a é prolongada quando comparada com a betainterferona 1a não peguilada. A concentração plasmática de betapeginterferona 1a foi proporcional à dose no intervalo de 63 a 188 microgramas como se observou em um estudo de dose única e doses múltiplas em indivíduos saudáveis. Os parâmetros farmacocinéticos de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a), incluindo C_{max} e AUC, não diferenciaram significativamente entre indivíduos saudáveis e pacientes com esclerose múltipla ou entre administrações de dose única e de doses repetidas. No entanto, o coeficiente de variação entre os pacientes para AUC, C_{max} e meia-vida foi alto (41% a 68%, 74% a 89% e 45% a 93%, respectivamente).

- **Absorção:**

Após a administração subcutânea de betapeginterferona 1a em pacientes com esclerose múltipla, o pico de concentração foi atingido entre 1 a 1,5 dias após a dose. A C_{max} observada (média±erro padrão) foi 280 ± 79 pg/mL após repetição da dose de 125 microgramas, em intervalos de duas semanas.

A administração de betapeginterferona 1a subcutânea resultou em uma exposição de aproximadamente 4, 9 e 13 vezes superior em valores (AUC_{168h}) e aproximadamente 2, 3,5 e 5 vezes superior em C_{max} , após doses únicas de 63 (6 MUI), 125 (12 MUI) e 188 (18 MUI) microgramas respectivamente, quando comparada a administração intramuscular de 30 (6 MUI) microgramas de betainterferona 1a não peguilada.

- **Distribuição:**

Após doses repetidas de 125 microgramas, em intervalos de duas semanas, por administração subcutânea, o volume de distribuição não corrigido para biodisponibilidade (média±erro padrão) foi 481 ± 105 L.

- **Biotransformação e eliminação:**

A depuração urinária (renal) é tida como a via principal de excreção de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a). O processo de conjugar covalentemente a fração PEG a uma proteína pode alterar as propriedades in vivo da proteína não modificada, incluindo a diminuição da depuração renal e diminuição da proteólise, ampliando assim a meia-vida de circulação. Sendo assim, a meia-vida ($t_{1/2}$) de betapeginterferona 1a é aproximadamente 2 vezes mais longa do que a betainterferona 1a não peguilada em voluntários saudáveis. Em pacientes com esclerose múltipla, o $t_{1/2}$ (média±erro padrão) da betapeginterferona 1a foi 78 ± 15 horas, no estado de equilíbrio. A depuração média, no estado de equilíbrio da betapeginterferona 1a foi $4,1 \pm 0,4$ L/h.

Populações especiais

Comprometimento renal:

Um estudo de dose única em indivíduos saudáveis e indivíduos com vários graus de comprometimento renal (comprometimento renal leve, moderado e grave, assim como pacientes com doença renal em fase terminal) demonstrou um aumento fracional na AUC

(13--62%) e C_{max} (42-71%) em indivíduos com comprometimento renal leve (taxa de filtração glomerular estimada 50 a ≤ 80 mL/min/1,73m²), moderado (taxa de filtração glomerular estimada 30 a < 50 mL/min/1,73m²) e grave (taxa de filtração glomerular estimada < 30 mL/min/1,73m²), comparativamente a indivíduos com função renal normal (taxa de filtração glomerular estimada > 80 mL/min/1,73m²). Os participantes com doença renal em fase terminal, que precisavam de hemodiálise 2-3 vezes por semana, demonstraram AUC e C_{max} semelhantes quando comparados a participantes com função renal normal. Cada hemodiálise reduziu a concentração de betapeginterferona 1a em aproximadamente 24%, sugerindo que a hemodiálise remove parcialmente a betapeginterferona 1a da circulação sistêmica.

Função hepática:

A farmacocinética de betapeginterferona 1a não foi avaliada em pacientes com insuficiência hepática.

Pacientes idosos:

A experiência clínica em pacientes com idade superior a 65 anos é limitada. No entanto, os resultados da análise farmacocinética da população (em pacientes até 65 anos) sugerem que a idade não tem impacto na depuração da betapeginterferona 1a.

População pediátrica

A segurança e eficácia de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) em crianças e adolescentes com idades entre 0 e 18 anos não foram estabelecidas na esclerose múltipla. Não existem dados disponíveis.

Gênero:

Não foram encontrados efeitos sobre a farmacocinética da betapeginterferona 1a na análise farmacocinética da população.

Raça:

A raça não teve efeito sobre a farmacocinética da betapeginterferona 1a na análise farmacocinética da população.

Dados de segurança pré-clínica

- Toxicidade:

Após administração repetida por via subcutânea de betapeginterferona 1a em macacos rhesus em doses até 400 vezes (com base na exposição, AUC) a dose terapêutica recomendada; não se observaram outros efeitos além das respostas farmacológicas conhecidas em macacos rhesus ao betainterferona 1a após a primeira e segunda doses semanais. Os estudos de toxicologia de dose repetida foram limitados a 5 semanas, pois a exposição diminuiu muito a partir das 3 semanas, devido à formação de anticorpos anti-betainterferona 1a humano pelos macacos rhesus. Portanto, a segurança a longo prazo da administração crônica de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) a pacientes não pode ser avaliada com base nestes estudos.

- Mutagênese:

A betapeginterferona 1a não apresentou atividade mutagênica quando testada in vitro em um teste de mutação reversa bacteriana (Ames) e não foi clastogênica em um ensaio in vitro em linfócitos humanos.



- Carcinogênese:

A betapeginterferona 1a não foi testada para carcinogenicidade em animais. Com base na farmacologia conhecida de betainterferona 1a e experiência clínica com betainterferona, espera-se que o potencial para carcinogenicidade seja baixo.

- Toxicidade reprodutiva:

A betapeginterferona 1a não foi testada para toxicidade reprodutiva em animais fêmea grávidas. Realizaram-se estudos de fertilidade e de desenvolvimento em macacos rhesus com betainterferona 1a não peguilada. Em doses muito elevadas, observaram-se efeitos anovulatórios e abortivos em animais. Não há informação disponível sobre os efeitos potenciais de betapeginterferona 1a na fertilidade masculina. Após repetição de doses com betapeginterferona 1a em macacas sexualmente maduras, observou-se efeitos sobre a duração do ciclo menstrual e sobre os níveis de progesterona. Demonstrou-se a reversibilidade dos efeitos sobre a duração do ciclo menstrual. Desconhece-se a validade da extrapolação destes dados não-clínicos em seres humanos.

Os dados dos estudos com outros compostos de betainterferona não mostraram potencial teratogênico. A informação disponível sobre os efeitos de betainterferona 1a nos períodos peri- e pós-natal é limitado.

4) CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à betainterferona 1a natural ou recombinante ou a peginterferona ou a qualquer um dos excipientes da fórmula.
- Início do tratamento durante a gravidez
- Pacientes com depressão grave e/ou ideação suicida

5) ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Lesão hepática

Foram relatados níveis séricos elevados de transaminases hepáticas, hepatite, hepatite autoimune e casos raros de falência hepática grave com medicamentos de betainterferona 1a. Observaram-se aumentos das enzimas hepáticas com a utilização de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a). Os pacientes devem ser monitorados em relação a sinais de lesão hepática (ver item “9. Reações Adversas”).

Depressão

PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) deve ser administrado com precaução a pacientes com patologias depressivas anteriores (ver item “4. Contraindicações”). A depressão ocorre com maior frequência na população com esclerose múltipla e em associação com o uso de interferona. Os pacientes devem ser aconselhados a comunicar imediatamente ao seu médico prescritor quaisquer sintomas de depressão e/ou de ideação suicida.

Os pacientes que apresentarem depressão devem ser monitorados atentamente durante a terapia e tratados de forma apropriada. Deve considerar-se a suspensão do tratamento com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) (ver item “9. Reações Adversas”).

Reações de hipersensibilidade

Foram relatadas reações graves de hipersensibilidade como uma complicação rara do tratamento com betainterferona, incluindo PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a). A betapeginterferona 1a deve ser suspensa se ocorrerem reações graves de hipersensibilidade (ver item “9. Reações Adversas”).

Reações no local de injeção

Foram relatadas reações no local de injeção, incluindo necrose no local de injeção, com a utilização subcutânea de betainterferona. Para minimizar o risco de reações no local de injeção, os pacientes devem receber instruções sobre técnicas assépticas de injeção. O procedimento para autoadministração pelo paciente deve ser revisto periodicamente especialmente se tiverem ocorrido reações no local de injeção. Se o paciente apresentar alguma fenda na pele, que possa ser acompanhado por edema ou drenagem de líquido do local de injeção, o paciente deve ser aconselhado a conversar com o seu médico. Um paciente tratado com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) nos ensaios clínicos apresentou necrose no local de injeção. A suspensão da terapia após um único local de necrose depende da extensão da mesma (ver item “9. Reações adversas”).

Diminuição das contagens sanguíneas periféricas

Foi relatada diminuição na contagem do sangue periférico em todas as linhagens celulares, incluindo casos raros de pancitopenia e trombocitopenia grave em pacientes que receberam betainterferona 1a. Observaram-se citopenias, incluindo casos raros de neutropenia e trombocitopenia graves, em pacientes tratados com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a). Os pacientes devem ser monitorados em relação a sintomas ou sinais de contagens sanguíneas periféricas diminuídas (ver item “9. Reações adversas”).

Doenças renais e urinárias

Síndrome nefrótica:

Foram relatados casos de síndrome nefrótica com diferentes nefropatias subjacentes, incluindo glomeruloesclerose segmentar e focal com colapso (GESF), nefropatia por lesão mínima (NLM), glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e glomerulopatia membranosa (GM), durante o tratamento com produtos de betainterferona. Foram notificados eventos em vários momentos durante o tratamento, podendo ocorrer após vários anos de tratamento com betainterferona. Recomenda-se monitoramento periódico dos sinais ou sintomas precoces, por exemplo, edema, proteinúria e alteração da função renal, especialmente em pacientes com maior risco de doença renal. É necessário o tratamento imediato da síndrome nefrótica e a suspensão do tratamento com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) deve ser considerada.

Comprometimento renal grave:

Deve-se ter precaução ao administrar PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) a pacientes com comprometimento renal grave.

Microangiopatia trombótica (MAT)

Foram relatados casos de MAT, manifestados como púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) ou síndrome hemolítico-urêmica (SHU), incluindo casos fatais com produtos de betainterferona. Foram notificados eventos em vários momentos durante o tratamento, podendo ocorrer várias semanas ou vários anos após o início do tratamento com betainterferona. As características clínicas iniciais incluem trombocitopenia, aparecimento de hipertensão e comprometimento renal. As alterações laboratoriais sugestivas de MAT

incluem diminuição das contagens plaquetárias, aumento da lactato desidrogenase (LDH) plasmática e presença de esquizócitos (fragmentação de eritrócitos) em esfregaço de sangue. Portanto, se forem observadas características clínicas de MAT, é recomendada a realização de testes adicionais dos níveis de plaquetas no sangue, LDH plasmática, esfregaços de sangue e função renal. Se for diagnosticada MAT, é necessário o tratamento imediato com plasmaférese e recomenda-se a suspensão imediata de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a).

Alterações laboratoriais

As alterações laboratoriais estão associadas com a utilização de interferonas. Além dos exames laboratoriais que são normalmente necessários para monitorar pacientes com esclerose múltipla, recomendam-se contagens sanguíneas completas e diferenciais, contagem de plaquetas e análise de bioquímica sanguínea, incluindo testes de função hepática (por exemplo, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), antes do início do tratamento e em intervalos regulares após a introdução do tratamento com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a), e depois periodicamente, mesmo na ausência de sintomas clínicos.

Pacientes com mielossupressão podem necessitar de um monitoramento mais intenso da contagem de células sanguíneas com contagens diferenciais e de plaquetas.

Foram observados casos de hipotireoidismo e hipertireoidismo com a utilização de produtos de betainterferona. Recomenda-se proceder a análises regulares de função da tireoide em pacientes com antecedentes de disfunção da tireoide ou conforme for clinicamente indicado.

Convulsão

PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) deve ser administrado com precaução a pacientes com histórico de convulsões, aos que estão recebendo tratamento com anticonvulsivantes, particularmente se a epilepsia não estiver devidamente controlada com anticonvulsivantes (ver item “9. Reações adversas”).

Doença cardíaca

Foi relatado agravamento de doença cardíaca em pacientes que receberam betainterferona. A incidência de reações cardiovasculares foi semelhante entre o grupo de tratamento com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) (125 microgramas em intervalos de 2 semanas) e o grupo placebo (7% em cada grupo). Não foram relatadas reações cardiovasculares graves em pacientes que receberam PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) no estudo ADVANCE. No entanto, pacientes com doença cardíaca preexistente e significativa, como insuficiência cardíaca congestiva, doença das artérias coronárias ou arritmias devem ser monitorados para avaliar o agravamento do seu estado cardíaco, particularmente durante o início do tratamento.

Imunogenicidade

Os pacientes podem desenvolver anticorpos contra PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a). Os dados de pacientes tratados por até 2 anos com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) sugerem que menos de 1% (5/715) desenvolveram anticorpos neutralizantes contra a porção betainterferona 1a da betapeginterferona 1a. Os anticorpos neutralizantes têm o potencial de reduzir a eficácia clínica. Contudo, o desenvolvimento de anticorpos contra a porção de interferona da betapeginterferona 1a não teve um impacto perceptível na segurança ou eficácia clínica, embora a análise seja limitada devido à baixa incidência de imunogenicidade.

3% dos pacientes (18/681) desenvolveram anticorpos persistentes à porção PEG de betapeginterferona 1a. No estudo clínico realizado, o desenvolvimento de anticorpos contra a porção PEG da betapeginterferona 1a não teve um impacto perceptível na segurança ou



eficácia clínica (incluindo a taxa anual de surtos, lesões na ressonância magnética e progressão da incapacidade).

Comprometimento hepático

Recomenda-se precaução e cuidadoso monitoramento ao administrar PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) a pacientes com comprometimento hepático grave. Os pacientes devem ser monitorados em relação a sinais de lesão hepática e devem ser tomadas precauções na utilização simultânea de interferonas e outros medicamentos associados à lesão hepática (ver itens “9. Reações adversas” e “3. Características farmacológicas”).

Teor em sódio

Cada caneta contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio e é, portanto, considerado praticamente "isento de sódio".

Fertilidade, gravidez e amamentação

Mulheres com potencial para engravidar:

As mulheres em idade fértil devem tomar as medidas contraceptivas adequadas. Se a paciente engravidar ou planeja engravidar enquanto está utilizando PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a), ela deve ser informada dos potenciais riscos, devendo considerar-se a hipótese de interrupção do tratamento (ver “Dados de segurança pré-clínica” no item “3. Características farmacológicas”). Em pacientes com uma elevada taxa de surtos antes do início do tratamento, o risco de um surto grave após a interrupção de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a), no caso de uma gravidez, deve ser ponderado contra um possível aumento do risco de aborto espontâneo.

Gravidez:

As informações sobre a utilização de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) durante a gravidez são limitadas. Os dados disponíveis indicam que pode haver um risco aumentado de aborto espontâneo. O início do tratamento é contraindicado durante a gravidez (ver item “4. Contraindicações”).

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

Amamentação:

Não se sabe se a betapeginterferona 1a é excretada no leite humano. Dado o potencial para reações adversas graves em lactentes, deve-se optar entre suspender a amamentação ou o tratamento com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a).

Fertilidade:

Não há dados sobre os efeitos de betapeginterferona 1a sobre a fertilidade humana. Em animais, observaram-se efeitos anovulatórios em doses muito elevadas (ver “Dados de segurança pré-clínica” no item “3. Características farmacológicas”). Nenhuma informação está disponível sobre os efeitos da betainterferona 1a na fertilidade masculina em animais.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

As reações adversas relacionadas com o sistema nervoso central, associadas à utilização de betainterferona (por exemplo, náusea) podem influenciar a capacidade do paciente em dirigir veículos ou utilizar máquinas (ver item “9. Reações adversas”).

6) INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa. Os estudos clínicos indicam que os pacientes com esclerose múltipla podem receber PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) e corticosteróides durante os surtos. Foi relatado que as interferonas reduzem a atividade das enzimas hepáticas dependentes do citocromo P450 no ser humano e nos animais. Recomenda-se precaução quando PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) é administrado em combinação com medicamentos que apresentam um índice terapêutico estreito e são muito dependentes do sistema do citocromo P450 hepático para a depuração, como por exemplo, anticonvulsivantes e algumas classes de antidepressivos.

7) CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) deve ser conservado sob refrigeração (2°C a 8°C). Não congelar. O produto deve ser armazenado na embalagem original para protegê-lo da luz.

PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) pode ser armazenado em temperatura ambiente (até 30°C) durante um período máximo de 7 dias, desde que seja mantido ao abrigo da luz. Se PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) estiver a temperatura ambiente durante um total de 7 dias, deve ser utilizado ou descartado. Se não houver certeza se PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) foi armazenado à temperatura ambiente por 7 dias ou mais, o produto deve ser descartado.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação, desde que observados os cuidados de conservação de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a).

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

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

PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) é uma solução injetável límpida e incolor com pH 4,5-5,1.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8) POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de esclerose múltipla.

A eficácia de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) foi demonstrada em relação ao placebo. Não estão disponíveis dados comparativos diretos entre PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) e betainterferona 1a não peguilada ou dados de eficácia de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) após troca do tratamento a partir de uma betainterferona 1a não peguilada. Isto deve ser considerado na troca entre interferonas peguiladas e não peguiladas no tratamento dos pacientes (ver item “2. Resultados de eficácia”).

Posologia

A dose recomendada de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) é de 125 microgramas, via injeção subcutânea, administrada em intervalos de 2 semanas (14 dias).

Início do tratamento:

Em geral recomenda-se que os pacientes comecem o tratamento com 63 microgramas na 1ª dose (no dia 0), aumentando para 94 microgramas na 2ª dose (no dia 14), atingindo a dose total de 125 microgramas na 3ª dose (no dia 28) e, a partir daí, continuar com a dose total (125 microgramas) em intervalos regulares de 2 semanas (14 dias) em diante (ver Tabela 3). Uma embalagem para início do tratamento é disponibilizada, contendo as 2 primeiras doses (63 microgramas e 94 microgramas).

Tabela 3: Cronograma de titulação no início do tratamento

Dose	Tempo*	Quantidade (microgramas)	Rótulo da caneta
Dose 1	Dia 0	63	Laranja
Dose 2	Dia 14	94	Azul
Dose 3	Dia 28	125 (dose total)	Cinza

*Dosado em intervalos de 2 semanas (14 dias)

A titulação da dose no início do tratamento pode ajudar a atenuar os sintomas semelhantes à gripe que podem ocorrer no início do tratamento com interferonas. A utilização profilática e concomitante de tratamentos anti-inflamatórios, analgésicos e/ou antipiréticos pode prevenir ou atenuar os sintomas de tipo gripal que ocorrem algumas vezes durante o tratamento com interferona (ver item “9. Reações Adversas”).

Se uma dose for esquecida ou perdida, esta deve ser administrada o mais depressa possível:

- Se faltam 7 dias ou mais para a próxima dose prevista: os pacientes devem administrar a dose esquecida imediatamente. O tratamento pode depois continuar com a próxima dose marcada, conforme planejado.
- Se faltam menos de 7 dias para a próxima dose prevista: os pacientes devem iniciar um novo cronograma de administração de duas semanas, a partir do momento em que for administrada a dose esquecida. O paciente não deve administrar duas doses de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) com intervalo inferior a 7 dias entre cada uma.

Populações especiais

Idosos:

A segurança e eficácia de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) em pacientes com idade superior a 65 anos, não foram suficientemente estudadas devido ao número limitado deste tipo de pacientes incluídos em ensaios clínicos.

Comprometimento Renal:

Não são necessários ajustes de dose em pacientes com comprometimento renal, com base em dados de um estudo em insuficiência renal leve, moderada e grave e doença renal em fase terminal (Ver item “5. Advertências e Precauções” e “Propriedades farmacocinéticas” no item “3. Características Farmacológicas”).

Comprometimento Hepático:



O uso de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática (ver item “5. Advertências e Precauções”).

População pediátrica:

A segurança e eficácia de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) em crianças e adolescentes com idades entre 0 e 18 anos não foram estabelecidas na esclerose múltipla. Não existem dados disponíveis.

Modo de usar

PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) deve ser administrado por via subcutânea.

Recomenda-se que um profissional de saúde treine os pacientes com a técnica correta de autoadministração de injeções subcutâneas utilizando a caneta preenchida. Os pacientes devem ser aconselhados a alternarem os locais de injeções subcutâneas. Os locais habituais para injeções subcutâneas incluem o abdômen, o braço e a coxa.

Cada caneta preenchida de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) é fornecida com a agulha pré-encaixada. As canetas preenchidas destinam-se a uma única utilização e devem ser descartadas após o uso.

Precauções a serem tomadas antes de manusear ou administrar o medicamento

Uma vez retirado do refrigerador, deve-se deixar PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) atingir a temperatura ambiente (cerca de 30 minutos) antes da injeção. Fontes de calor externas, como água quente, não devem ser utilizadas para aquecer PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a).

A caneta preenchida de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) não deve ser utilizada a menos que as listras verdes sejam visualizadas na janela de estado da injeção. A caneta preenchida de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) não deve ser utilizada se o líquido apresentar coloração, estiver turvo ou apresentar partículas em suspensão. O líquido na janela da medicação deve ser límpido e incolor.

9) REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas ao medicamento mais frequentes (com uma incidência mais elevada do que o placebo) para PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) 125 microgramas, administrado por via subcutânea em intervalos de 2 semanas, foram: eritema no local de injeção, sintomas semelhantes a gripe, febre, cefaleia, mialgia, calafrios, dor no local de injeção, astenia, prurido no local de injeção e artralgia.

As reações adversas mais comumente reportadas que levaram à suspensão do tratamento com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) 125 microgramas, administrado por via subcutânea em intervalos de 2 semanas, foram os sintomas de tipo gripal (<1%).

Lista tabulada de reações adversas

Em estudos clínicos, um total de 1468 pacientes receberam PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) por até 278 semanas com uma exposição geral equivalente a 4217 pessoa-anos. 1285 pacientes receberam pelo menos 1 ano de tratamento, 1124 pacientes receberam pelo menos 2 anos, 947 pacientes receberam pelo menos 3 anos, e 658 pacientes receberam pelo menos 4 anos de tratamento com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a). A experiência na fase

randomizada, não controlada (ano 2) do estudo ADVANCE e no estudo de extensão ATTAIN (tratamento recebido por até 4 anos) foi consistente com a experiência da fase de um ano, controlada por placebo do estudo ADVANCE.

A tabela resume as reações adversas ao medicamento (incidência superior ao placebo e com uma possibilidade razoável de causalidade) de 512 pacientes tratados com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) 125 microgramas administrado por via subcutânea em intervalos de 2 semanas e de 500 pacientes que receberam placebo por até 48 semanas.

As reações adversas ao medicamento são apresentadas de acordo com os termos MedDRA das classes de sistemas de órgãos MedDRA. A frequência das reações adversas apresentadas abaixo, é expressa de acordo com as seguintes categorias:

- Muito comum ($\geq 1/10$)
- Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
- Muito rara ($< 1/10.000$)
- Desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Classe de Sistemas de Órgãos MedDRA	Reação adversa	Categoria de frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia	Incomum
	Microangiopatia trombótica incluindo púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome hemolítico-urêmica*	Rara
Doenças do sistema imunitário	Reação de hipersensibilidade	Incomum
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Muito comum
	Convulsão	Incomum
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Hipertensão arterial pulmonar [†]	Desconhecida
Doenças gastrointestinais	Náusea	Comum
	Vômitos	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido	Comum
	Alopécia [§]	
	Urticária	Incomum
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia	Muito comum
	Artralgia	
Doenças renais e urinárias	Síndrome nefrótica, glomeruloesclerose	Rara

Perturbações gerais e alterações no local de administração	Eritema no local de injeção	Muito comum
	Sintomas do tipo gripal	
	Febre	
	Calafrios	
	Dor no local de injeção	
	Astenia	
	Prurido no local de injeção	
	Hipertemia	Comum
	Dor	
	Edema no local da injeção	
	Calor no local da injeção	
	Hematoma no local da injeção	
	Erupção cutânea no local da injeção	
	Edema no local da injeção	
	Descoloração no local da injeção	
	Inflamação no local da injeção	
	Necrose no local da injeção	Rara
Exames complementares de diagnóstico	Temperatura corporal aumentada	Comum
	Alanina aminotransferase aumentada	
	Aspartato aminotransferase aumentada	
	Gama-glutamilttransferase aumentada	
	Hemoglobina diminuída	
	Contagem de plaquetas diminuída	Incomum
	Contagem de glóbulos brancos diminuída	Comum
Distúrbios psiquiátricos	Depressão	Comum

*Classificação para produtos de betainterferona.

† Classificação para produtos de betainterferona, vide abaixo Hipertensão arterial pulmonar.

§ Classificação de produtos de interferonas

Descrição de reações adversas selecionadas

Sintomas do tipo gripal:

47% dos pacientes que receberam PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) 125 microgramas em intervalos de 2 semanas e 13% dos pacientes que receberam placebo, apresentaram sintomas do tipo gripal. A incidência de sintomas do tipo gripal (por exemplo, sintomas gripais, calafrios, hiperpirexia, dor musculoesquelética, mialgia, dor, febre) foi mais elevada no início do tratamento e, em geral, diminuiu durante os primeiros 6 meses. Dos pacientes que apresentaram sintomas de tipo gripal, 90% relataram sintomas de leve ou moderada gravidade. Nenhum foi considerado de natureza grave. Menos de 1% dos pacientes que receberam PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) durante a fase controlada por placebo do estudo ADVANCE suspenderam o tratamento devido a sintomas do tipo gripal. Um estudo aberto em pacientes que migraram da terapia com betainterferonas para PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) avaliou o início e duração de sintomas semelhantes aos da gripe com o tratamento profilático. Em pacientes que apresentam sintomas semelhantes aos da gripe, o tempo mediano para o seu início foi de 10 horas (intervalo interquartil, 7 a 16 horas) após a injeção, e a duração mediana foi de 17 horas (intervalo interquartil, 12 a 22 horas).

Reações no local de injeção:

As reações no local de injeção (por exemplo, eritema no local de injeção, dor, prurido ou edema) foram relatadas por 66% dos pacientes que receberam PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) 125 microgramas em intervalos de 2 semanas, em comparação a 11% dos pacientes que receberam placebo. A reação mais frequentemente reportada foi eritema no local de injeção. Dos pacientes que apresentaram reações no local de injeção, 95% reportaram como sendo de gravidade leve ou moderada. Um paciente, do total de 1468 pacientes que receberam PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) nos estudos clínicos, apresentou necrose no local de injeção, que foi resolvida com tratamento médico padrão.

Anomalias das transaminases hepáticas:

A incidência de aumento das transaminases hepáticas foi superior em pacientes que receberam PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) em comparação com placebo. A maioria dos aumentos nas enzimas foi <3 vezes o limite superior normal (LSN). Elevações da alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase (>5 vezes LSN), foram relatadas em 1% e <1% dos pacientes tratados com placebo e 2% e <1% dos pacientes tratados com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a), respectivamente. A elevação plasmática das transaminases hepáticas, combinada com o aumento da bilirrubina, foi observada em dois pacientes com alterações de testes hepáticos pré-existentes, antes de receberem PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) nos ensaios clínicos. Ambos os casos foram resolvidos após suspensão do tratamento com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a).

Alterações hematológicas:

Foram observadas diminuições nas contagens de glóbulos brancos no sangue de $<3,0 \times 10^9/L$ em 7% dos pacientes que receberam PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) e em 1% dos pacientes que receberam placebo. As contagens médias de glóbulos brancos permaneceram dentro dos limites normais em pacientes tratados com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a). As diminuições nas contagens de glóbulos brancos não foram associadas a um maior risco de infecções ou infecções graves. A incidência de diminuições com potencial significado clínico nas contagens de linfócitos ($<0,5 \times 10^9/L$) (<1%), contagens de neutrófilos ($\leq 1,0 \times 10^9/L$) (<1%) e contagens plaquetárias ($\leq 100 \times 10^9/L$) ($\leq 1\%$) foi semelhante em pacientes tratados com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a), em comparação com pacientes tratados com



placebo. Dois casos graves foram relatados em pacientes tratados com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a): um paciente (<1%) sofreu trombocitopenia grave (contagem plaquetária <10 x 10⁹/L), outro paciente (<1%) sofreu neutropenia grave (contagem de neutrófilos <0,5 x 10⁹/L). Em ambos os pacientes, as contagens celulares recuperaram após a suspensão de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a). Observaram-se ligeiras diminuições nas contagens médias de glóbulos vermelhos em pacientes tratados com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a). A incidência de diminuições com potencial significado clínico nas contagens de glóbulos vermelhos (<3,3 x 10¹²/L) foi semelhante em pacientes tratados com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) e pacientes tratados com placebo.

Reações de hipersensibilidade:

Foram relatadas reações de hipersensibilidade em 16% dos pacientes tratados com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) 125 microgramas em intervalos de 2 semanas e em 14% dos pacientes que receberam placebo. Menos de 1% dos pacientes tratados com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) apresentaram uma reação grave de hipersensibilidade (por exemplo, angioedema, urticária) e recuperaram prontamente após o tratamento com anti-histamínicos e/ou corticosteróides.

Depressão e ideação suicida:

A incidência geral de reações adversas relacionadas com depressão e ideação suicida foi de 8%, tanto para PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) 125 microgramas em intervalos de 2 semanas, quanto para o grupo placebo. A incidência de reações graves relacionadas com depressão e ideação suicida foi semelhante e baixa (<1%) tanto para PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) 125 microgramas em intervalos de 2 semanas, quanto para os pacientes tratados com placebo.

Convulsão:

A incidência de convulsão foi baixa e comparável em pacientes que receberam PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) (125 microgramas em intervalos de 2 semanas) e placebo (<1% em cada grupo).

Hipertensão arterial pulmonar:

Foram notificados casos de hipertensão arterial pulmonar (HAP) com medicamentos contendo betainterferona. Os acontecimentos foram notificados em diferentes pontos temporais, incluindo até vários anos após o início do tratamento com o betainterferona.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10) SUPERDOSE

Em caso de superdosagem, os pacientes podem ser hospitalizados para observação e deve ser realizado tratamento de suporte adequado.

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



DIZERES LEGAIS

MS: 1.6993.0007

Farmacêutico Resp.: Milton Castro - CRF GO nº 8070

Fabricado e embalado por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG - Ravensburg, Alemanha

Embalado por (embalagem secundária):

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS - Hillerød, Dinamarca

Registrado por:

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Avenida Doutor Cardoso de Melo, 1184 - 17º andar - Vila Olímpia

CEP 04548-004 - São Paulo - SP

CNPJ 07.986.222/0001-74

Importado e Comercializado por:

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia BR-153, s/n, Km 42 - Parte B, Subparte R - Zona Urbana - Parque Calixtópolis

CEP 75135-040 - Anápolis - GO

CNPJ 07.986.222/0003-36

Biogen Atendimento ao Cliente: 0800 7240055

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº de lote, data de fabricação e validade: vide rótulo e cartucho.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/02/2018.





PLEGRIDY[®]

betapeginterferona 1a

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Solução Injetável

63 mcg/0,5 mL;

94 mcg/0,5 mL;

125 mcg/0,5 mL

em seringa preenchida



PLEGRIDY®

betapeginterferona 1a

Formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações:

PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) Embalagem para início do tratamento - Solução injetável 63 mcg e 94 mcg: embalagem contendo 1 seringa laranja preenchida com 63 mcg de betapeginterferona 1a em 0,5 mL e 1 seringa azul preenchida com 94 mcg de betapeginterferona 1a em 0,5 mL.

PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) Solução injetável 125 mcg: embalagem contendo 2 seringas cinzas preenchidas com 125 mcg de betapeginterferona 1a em 0,5 mL.

USO SUBCUTÂNEO (SC)

USO ADULTO

Composição:

Cada seringa preenchida de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) contém:

	Kit de tratamento inicial		Kit de manutenção
betapeginterferona 1a*	63 mcg	94 mcg	125 mcg
Excipientes: acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético, cloridrato de arginina, polissorbato 20 e água para injetáveis.			

A dose indica a quantidade da porção betainterferona 1a de betapeginterferona 1a, sem considerar a porção de PEG ligada.

*O princípio ativo, betapeginterferona 1a, é um conjugado covalente de betainterferona 1a, produzido em células de ovário de hamster chinês, com metoxi poli(etilenoglicol) de 20.000 Daltons (20 kDa), utilizando uma ligação O-2-metilpropionaldeído.

A potência deste medicamento não deve ser comparada a outras proteínas peguiladas ou não peguiladas de mesma classe terapêutica. Vide “Propriedades farmacodinâmicas” do item “3. Características Farmacológicas” para maiores informações.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1) INDICAÇÕES

PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) é indicado para o tratamento de Esclerose Múltipla recorrente-remittente (EMRR) em pacientes adultos.

2) RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e segurança de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) foram analisadas a partir do primeiro ano, controlado por placebo, do estudo clínico de 2 anos, randomizado, duplo-cego

em pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente (o estudo ADVANCE). 1512 pacientes foram randomizados e receberam uma dose injetada subcutaneamente de 125 microgramas a cada 2 (n=512) ou 4 (n=500) semanas versus placebo (n=500).

O desfecho primário foi a taxa anual de surtos (TAS) durante 1 ano. O desenho do estudo e a demografia dos pacientes estão apresentados na Tabela 1.

Não há nenhum dado disponível de estudos de eficácia/segurança clínica pela comparação direta da betapeginterferona 1a e a forma não peguilada ou da troca de pacientes entre a betapeginterferona 1a e a forma não peguilada.

Tabela 1: Desenho do estudo

Desenho do estudo	
Histórico da Doença	Pacientes com EMRR, com pelo menos 2 surtos nos 3 anos anteriores e 1 surto no ano anterior, com uma pontuação EDSS de $\leq 5,0$
Acompanhamento	1 ano
População do estudo	83% pacientes sem tratamento prévio 47% ≥ 2 surtos no ano anterior 38% pelo menos 1 lesão Gd+ no início 92% ≥ 9 Lesões T2 no início 16% EDSS ≥ 4 17% tratados previamente
Características de início	
Média de idade (anos)	37
Média/Mediana da duração da doença (anos)	3,6/2,0
Número médio de surtos nos últimos 3 anos	2,5
Pontuação EDSS média no início	2,5

EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade (Expanded Disability Status Scale)

Gd+: Contraste de realce de Gadolínio

A administração de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) a cada duas semanas reduziu significativamente a taxa anual de surtos (TAS) em 36% quando comparado com o placebo ($p=0,0007$) em um ano (Tabela 2), com reduções consistentes da TAS observada em subgrupos definidos pelas características demográficas e características da doença no início do estudo. PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) também reduziu significativamente o risco de surto em 39% ($p=0,0003$), o risco de progressão de incapacidade sustentada confirmado em 12 semanas em 38% ($p=0,0383$) e em 24 semanas (análise post-hoc) em 54% ($p=0,0069$), o número de lesões T2 novas ou recentemente aumentadas em 67% ($p<0,0001$), o número de lesões realçadas a Gd em 86% ($p<0,0001$) e o número de lesões T1 hipointensas quando comparadas ao placebo em 53% ($p<0,0001$). Um efeito de tratamento foi observado em até 6 meses, com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) 125 mcg a cada 2 semanas, demonstrando uma redução de 61% ($p<0,0001$) em lesões T2 novas ou recentemente aumentadas quando comparado com o placebo. Em relação a surtos e parâmetros de ressonância magnética nuclear (RMN), PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) 125 microgramas, administrado a cada duas semanas, demonstrou efeito de tratamento numericamente superior ao do efeito de

PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) no regime de administração a cada quatro semanas durante o 1º ano.

Os resultados ao longo de 2 anos confirmaram que a eficácia manteve-se além do primeiro ano de estudo controlado por placebo. Pacientes expostos a PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) a cada 2 semanas demonstraram reduções estatisticamente significantes comparadas com pacientes expostos ao PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) a cada 4 semanas, ao longo de 2 anos, em uma análise post-hoc para desfechos incluindo TAS (24%, p=0,0209), o risco de surto (24%, p=0,0212), o risco de progressão da incapacidade com confirmação na 24ª semana (36%, p=0,0459) e desfechos de RMN (T2 nova/aumentada 60%, lesões Gd+ 71% e lesões T1 hipointensas 53%; p<0,0001 para todos). No estudo de extensão ATTAIN, a eficácia de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) à longo prazo foi mantida com o tratamento contínuo por até 4 anos, como mostrado pelas medidas clínicas e de RMN da atividade da doença EM. De um total de 1468 pacientes, 658 pacientes continuaram com pelo menos 4 anos de tratamento com Plegridy.

Resultados para este estudo são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Resultados Clínicos e de RMN

	Placebo	PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) 125 microgramas a cada 2 semanas	PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) 125 microgramas a cada 4 semanas
Desfechos Clínicos			
N	500	512	500
Taxa anual de surtos	0,397	0,256	0,288
Razão da taxa IC 95% Valor-p		0,64 0,50 – 0,83 p=0,0007	0,72 0,56 – 0,93 p=0,0114
Proporção de indivíduos com surtos	0,291	0,187	0,222
RR IC 95% Valor-p		0,61 0,47 – 0,80 p=0,0003	0,74 0,57 – 0,95 p=0,020
Proporção com progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas*	0,105	0,068	0,068
RR IC 95% Valor-p		0,62 0,40 – 0,97 p=0,0383	0,62 0,40 – 0,97 p=0,0380
Proporção com progressão da incapacidade confirmada dentro de 24 semanas*	0,084	0,040	0,058
RR IC 95% Valor-p		0,46 (0,26 – 0,81) p=0,0069	0,67 (0,41 – 1,10) p=0,1116

Desfechos de RMN			
N	476	457	462
Nº médio [Mediana] de lesões T2 hiperintensas, novas ou recentemente aumentadas (intervalo)	13,3 [6,0] (0 – 148)	4,1 [1,0] (0 – 69)	9,2 [3,0] (0 – 113)
Taxa média de lesão (IC 95%) Valor-p		0,33 (0,27, 0,40) p≤0,0001	0,72 (0,60, 0,87) 0,0008
Nº médio [Mediana] de lesões realçadas por Gd (intervalo)	1,4 [^] [0,0] (0 – 39)	0,2 [0,0] (0 – 13)	0,9 [0,0] (0 – 41)
% redução vs placebo Valor-p		86 p<0,0001	36 p=0,0738
Nº médio [Mediana] de novas lesões T1 hipointensas (intervalo)	3,8 [1,0] (0 – 56)	1,8 [0,0] (0 – 39)	3,1 [1,0] (0 – 61)
% redução vs placebo Valor-p		53 p<0,0001	18 0,0815

RR: Risco Relativo

IC: Intervalo de confiança

*A progressão sustentada da incapacidade foi definida como, pelo menos, 1 ponto de aumento da EDSS inicial \geq 1 ou 1,5 pontos de aumento para pacientes com EDSS inicial de 0, sustentada durante 12 / 24 semanas.

[^]n=477

Os pacientes que falharam em tratamentos anteriores para a EM não foram incluídos no estudo.

Subgrupos de pacientes com maior atividade da doença foram definidos por critérios de surtos e de RMN, como definido abaixo, e com os seguintes resultados de eficácia:

- Para pacientes com \geq 1 surto no ano anterior e \geq 9 lesões T2 ou \geq 1 lesão Gd+ (n=1401), a taxa anual de surtos, no primeiro ano, foi de 0,39 para placebo, 0,29 para PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) em intervalos de 4 semanas e 0,25 para PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) em intervalos de 2 semanas.

Os resultados deste subgrupo foram consistentes com os da população em geral.

- Para pacientes com \geq 2 surtos no ano anterior e pelo menos 1 lesão Gd+ (n=273), a taxa anual de surtos, no primeiro ano, foi de 0,47 para placebo, 0,35 para PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) em intervalos de 4 semanas e 0,33 para PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) em intervalos de 2 semanas.

Os resultados deste subgrupo foram numericamente consistentes com os da população em geral, mas não foram estatisticamente significativos.

Referências Bibliográficas:

Calabresi P.A., Kieseier B.C., Arnold D.L., Balcer L.J., Boyko A., Pelletier J., Liu S., Zhu Y., Seddighzadeh A., Hung S., Deykin A. e cols. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*; 13(7):657-65, 2014.

Hu X., Cui Y., White J., Zhu Y., Deykin A., Nestorov I., Hung S. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Peginterferon Beta-1a in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in the Randomised ADVANCE Study. *Br J Clin Pharmacol*, doi: 10.1111/bcp.12521, 2014.

3) CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) é uma betainterferona 1a conjugada com uma molécula única, linear de 20.000 Da de metoxi poli(etilenoglicol)-O-2-metilpropionaldeído (mPEG-O-2-metilpropionaldeído de 20 kDa) em um nível de substituição de 1 mol de polímero/mol de proteína. A massa molecular média é aproximadamente 44 kDa dos quais a fração proteica constitui aproximadamente 23 kDa.

- Mecanismo de ação:

Não se conhece o mecanismo de ação definitivo de betainterferona 1a na esclerose múltipla (EM). PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) se liga ao receptor de interferona tipo I na superfície das células e inicia a cascata intracelular de eventos levando à regulação da expressão do gene que responde à interferona. Os efeitos biológicos que podem ser mediados por PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) incluem aumento da expressão de citocinas anti-inflamatórias (por exemplo: IL-4, IL-10, IL-27), redução de citocinas pró-inflamatórias (exemplo: IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α) e inibição da migração de células T ativadas através da barreira hematoencefálica, entretanto, mecanismos adicionais podem estar envolvidos. Não é conhecido se o mecanismo de ação de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) na EM é mediado pela mesma via que os efeitos biológicos descritos acima, uma vez que a fisiopatologia da esclerose múltipla é apenas parcialmente compreendida.

- Efeitos farmacodinâmicos:

PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) é uma betainterferona 1a conjugada a uma molécula única, linear de 20 kDa de metoxi poli(etilenoglicol) no grupo alfa-amino do resíduo de aminoácido N-terminal.

Interferonas são uma família de proteínas de ocorrência natural, induzidas por células em resposta a estimulação química e biológica e atuam como mediadores em inúmeras respostas celulares que foram classificadas como antivirais, antiproliferativas e imunomoduladoras em sua natureza. As propriedades farmacológicas de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) são consistentes com as de betainterferona 1a e acredita-se que são mediadas pela porção proteica da molécula.

Respostas farmacodinâmicas foram avaliadas pela medida da indução de genes responsivos à interferona, incluindo aqueles que codificam a 2',5'-oligoadenilatosintetase (2',5'-OAS), a proteína A resistente ao mixovírus (MxA) e muitas quimiocinas e citocinas, assim como a neopterinina (D-eritro-1, 2, 3,-trihidroxipropilpterina), um produto da enzima induzível pela interferona, GTP ciclohidrolase I. A indução gênica em indivíduos humanos saudáveis foi maior em termos de nível do pico e exposição (área sob a curva de efeito) para PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) comparado a betainterferona 1a não peguilada (IM) quando ambos foram administrados na mesma dose por atividade (6 MUI). A duração desta resposta foi sustentada e prolongada para PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a), com elevações detectadas até 15 dias em comparação com 4 dias para a betainterferona 1a não peguilada. O aumento nas concentrações de neopterinina foi observado em pacientes saudáveis e em

pacientes com esclerose múltipla tratados com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a), com uma elevação sustentada e prolongada ao longo de 10 dias, comparado com 5 dias observados para a betainterferona 1a não peguilada. As concentrações de neopterina retornaram ao nível basal após intervalo de administração de 2 semanas.

Propriedades farmacocinéticas

A meia-vida plasmática de betapeginterferona 1a é prolongada quando comparada com a betainterferona 1a não peguilada. A concentração plasmática de betapeginterferona 1a foi proporcional à dose no intervalo de 63 a 188 microgramas como se observou em um estudo de dose única e doses múltiplas em indivíduos saudáveis. Os parâmetros farmacocinéticos de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a), incluindo C_{max} e AUC, não diferenciaram significativamente entre indivíduos saudáveis e pacientes com esclerose múltipla ou entre administrações de dose única e de doses repetidas. No entanto, o coeficiente de variação entre os pacientes para AUC, C_{max} e meia-vida foi alto (41% a 68%, 74% a 89% e 45% a 93%, respectivamente).

- **Absorção:**

Após a administração subcutânea de betapeginterferona 1a em pacientes com esclerose múltipla, o pico de concentração foi atingido entre 1 a 1,5 dias após a dose. A C_{max} observada (média±erro padrão) foi 280 ± 79 pg/mL após repetição da dose de 125 microgramas, em intervalos de duas semanas.

A administração de betapeginterferona 1a subcutânea resultou em uma exposição de aproximadamente 4, 9 e 13 vezes superior em valores (AUC_{168h}) e aproximadamente 2, 3,5 e 5 vezes superior em C_{max} , após doses únicas de 63 (6 MUI), 125 (12 MUI) e 188 (18 MUI) microgramas respectivamente, quando comparada a administração intramuscular de 30 (6 MUI) microgramas de betainterferona 1a não peguilada.

- **Distribuição:**

Após doses repetidas de 125 microgramas, em intervalos de duas semanas, por administração subcutânea, o volume de distribuição não corrigido para biodisponibilidade (média±erro padrão) foi 481 ± 105 L.

- **Biotransformação e eliminação:**

A depuração urinária (renal) é tida como a via principal de excreção de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a). O processo de conjugar covalentemente a fração PEG a uma proteína pode alterar as propriedades in vivo da proteína não modificada, incluindo a diminuição da depuração renal e diminuição da proteólise, ampliando assim a meia-vida de circulação. Sendo assim, a meia-vida ($t_{1/2}$) de betapeginterferona 1a é aproximadamente 2 vezes mais longa do que a betainterferona 1a não peguilada em voluntários saudáveis. Em pacientes com esclerose múltipla, o $t_{1/2}$ (média±erro padrão) da betapeginterferona 1a foi 78 ± 15 horas, no estado de equilíbrio. A depuração média, no estado de equilíbrio da betapeginterferona 1a foi $4,1 \pm 0,4$ L/h.

Populações especiais

Comprometimento renal:

Um estudo de dose única em indivíduos saudáveis e indivíduos com vários graus de comprometimento renal (comprometimento renal leve, moderado e grave, assim como pacientes com doença renal em fase terminal) demonstrou um aumento fracional na AUC

(13-62%) e C_{max} (42-71%) em indivíduos com comprometimento renal leve (taxa de filtração glomerular estimada 50 a ≤ 80 mL/min/1,73m²), moderado (taxa de filtração glomerular estimada 30 a < 50 mL/min/1,73m²) e grave (taxa de filtração glomerular estimada < 30 mL/min/1,73m²), comparativamente a indivíduos com função renal normal (taxa de filtração glomerular estimada > 80 mL/min/1,73m²). Os participantes com doença renal em fase terminal, que precisavam de hemodiálise 2-3 vezes por semana, demonstraram AUC e C_{max} semelhantes quando comparados a participantes com função renal normal. Cada hemodiálise reduziu a concentração de betapeginterferona 1a em aproximadamente 24%, sugerindo que a hemodiálise remove parcialmente a betapeginterferona 1a da circulação sistêmica.

Função hepática:

A farmacocinética de betapeginterferona 1a não foi avaliada em pacientes com insuficiência hepática.

Pacientes idosos:

A experiência clínica em pacientes com idade superior a 65 anos é limitada. No entanto, os resultados da análise farmacocinética da população (em pacientes até 65 anos) sugerem que a idade não tem impacto na depuração da betapeginterferona 1a.

População pediátrica

A segurança e eficácia de PLEGRIDY[®] (betapeginterferona 1a) em crianças e adolescentes com idades entre 0 e 18 anos não foram estabelecidas na esclerose múltipla. Não existem dados disponíveis.

Gênero:

Não foram encontrados efeitos sobre a farmacocinética da betapeginterferona 1a na análise farmacocinética da população.

Raça:

A raça não teve efeito sobre a farmacocinética da betapeginterferona 1a na análise farmacocinética da população.

Dados de segurança pré-clínica

- Toxicidade:

Após administração repetida por via subcutânea de betapeginterferona 1a em macacos rhesus em doses até 400 vezes (com base na exposição, AUC) a dose terapêutica recomendada; não se observaram outros efeitos além das respostas farmacológicas conhecidas em macacos rhesus ao betainterferona 1a após a primeira e segunda doses semanais. Os estudos de toxicologia de dose repetida foram limitados a 5 semanas, pois a exposição diminuiu muito a partir das 3 semanas, devido à formação de anticorpos anti-betainterferona 1a humano pelos macacos rhesus. Portanto, a segurança a longo prazo da administração crônica de PLEGRIDY[®] (betapeginterferona 1a) a pacientes não pode ser avaliada com base nestes estudos.

- Mutagênese:

A betapeginterferona 1a não apresentou atividade mutagênica quando testada in vitro em um teste de mutação reversa bacteriana (Ames) e não foi clastogênica em um ensaio in vitro em linfócitos humanos.

- **Carcinogênese:**

A betapeginterferona 1a não foi testada para carcinogenicidade em animais. Com base na farmacologia conhecida de betainterferona 1a e experiência clínica com betainterferona, espera-se que o potencial para carcinogenicidade seja baixo.

- **Toxicidade reprodutiva:**

A betapeginterferona 1a não foi testada para toxicidade reprodutiva em animais fêmea grávidas. Realizaram-se estudos de fertilidade e de desenvolvimento em macacos rhesus com betainterferona 1a não peguilada. Em doses muito elevadas, observaram-se efeitos anovulatórios e abortivos em animais. Não há informação disponível sobre os efeitos potenciais de betapeginterferona 1a na fertilidade masculina. Após repetição de doses com betapeginterferona 1a em macacas sexualmente maduras, observou-se efeitos sobre a duração do ciclo menstrual e sobre os níveis de progesterona. Demonstrou-se a reversibilidade dos efeitos sobre a duração do ciclo menstrual. Desconhece-se a validade da extrapolação destes dados não-clínicos em seres humanos.

Os dados dos estudos com outros compostos de betainterferona não mostraram potencial teratogênico. A informação disponível sobre os efeitos de betainterferona 1a nos períodos peri- e pós-natal é limitado.

4) CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à betainterferona 1a natural ou recombinante ou a peginterferona ou a qualquer um dos excipientes da fórmula.
- Início do tratamento durante a gravidez
- Pacientes com depressão grave e/ou ideação suicida

5) ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Lesão hepática

Foram relatados níveis séricos elevados de transaminases hepáticas, hepatite, hepatite autoimune e casos raros de falência hepática grave com medicamentos de betainterferona 1a. Observaram-se aumentos das enzimas hepáticas com a utilização de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a). Os pacientes devem ser monitorados em relação a sinais de lesão hepática (ver item “9. Reações Adversas”).

Depressão

PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) deve ser administrado com precaução a pacientes com patologias depressivas anteriores (ver item “4. Contraindicações”). A depressão ocorre com maior frequência na população com esclerose múltipla e em associação com o uso de interferona. Os pacientes devem ser aconselhados a comunicar imediatamente ao seu médico prescritor quaisquer sintomas de depressão e/ou de ideação suicida.

Os pacientes que apresentarem depressão devem ser monitorados atentamente durante a terapia e tratados de forma apropriada. Deve considerar-se a suspensão do tratamento com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) (ver item “9. Reações Adversas”).

Reações de hipersensibilidade

Foram relatadas reações graves de hipersensibilidade como uma complicação rara do tratamento com betainterferona, incluindo PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a). A betapeginterferona 1a deve ser suspensa se ocorrerem reações graves de hipersensibilidade (ver item “9. Reações Adversas”).

Reações no local de injeção

Foram relatadas reações no local de injeção, incluindo necrose no local de injeção, com a utilização subcutânea de betainterferona. Para minimizar o risco de reações no local de injeção, os pacientes devem receber instruções sobre técnicas assépticas de injeção. O procedimento para autoadministração pelo paciente deve ser revisto periodicamente especialmente se tiverem ocorrido reações no local de injeção. Se o paciente apresentar alguma fenda na pele, que possa ser acompanhado por edema ou drenagem de líquido do local de injeção, o paciente deve ser aconselhado a conversar com o seu médico. Um paciente tratado com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) nos ensaios clínicos apresentou necrose no local de injeção. A suspensão da terapia após um único local de necrose depende da extensão da mesma (ver item “9. Reações adversas”).

Diminuição das contagens sanguíneas periféricas

Foi relatada diminuição na contagem do sangue periférico em todas as linhagens celulares, incluindo casos raros de pancitopenia e trombocitopenia grave em pacientes que receberam betainterferona 1a. Observaram-se citopenias, incluindo casos raros de neutropenia e trombocitopenia graves, em pacientes tratados com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a). Os pacientes devem ser monitorados em relação a sintomas ou sinais de contagens sanguíneas periféricas diminuídas (ver item “9. Reações adversas”).

Doenças renais e urinárias

Síndrome nefrótica:

Foram relatados casos de síndrome nefrótica com diferentes nefropatias subjacentes, incluindo glomeruloesclerose segmentar e focal com colapso (GESF), nefropatia por lesão mínima (NLM), glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e glomerulopatia membranosa (GM), durante o tratamento com produtos de betainterferona. Foram notificados eventos em vários momentos durante o tratamento, podendo ocorrer após vários anos de tratamento com betainterferona. Recomenda-se monitoramento periódico dos sinais ou sintomas precoces, por exemplo, edema, proteinúria e alteração da função renal, especialmente em pacientes com maior risco de doença renal. É necessário o tratamento imediato da síndrome nefrótica e a suspensão do tratamento com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) deve ser considerada.

Comprometimento renal grave:

Deve-se ter precaução ao administrar PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) a pacientes com comprometimento renal grave.

Microangiopatia trombótica (MAT)

Foram relatados casos de MAT, manifestados como púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) ou síndrome hemolítico-urêmica (SHU), incluindo casos fatais com produtos de betainterferona. Foram notificados eventos em vários momentos durante o tratamento,

podendo ocorrer várias semanas ou vários anos após o início do tratamento com betainterferona. As características clínicas iniciais incluem trombocitopenia, aparecimento de hipertensão e comprometimento renal. As alterações laboratoriais sugestivas de MAT incluem diminuição das contagens plaquetárias, aumento da lactato desidrogenase (LDH) plasmática e presença de esquizócitos (fragmentação de eritrócitos) em esfregaço de sangue. Portanto, se forem observadas características clínicas de MAT, é recomendada a realização de testes adicionais dos níveis de plaquetas no sangue, LDH plasmática, esfregaços de sangue e função renal. Se for diagnosticada MAT, é necessário o tratamento imediato com plasmaférese e recomenda-se a suspensão imediata de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a).

Alterações laboratoriais

As alterações laboratoriais estão associadas com a utilização de interferonas. Além dos exames laboratoriais que são normalmente necessários para monitorar pacientes com esclerose múltipla, recomendam-se contagens sanguíneas completas e diferenciais, contagem de plaquetas e análise de bioquímica sanguínea, incluindo testes de função hepática (por exemplo, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), antes do início do tratamento e em intervalos regulares após a introdução do tratamento com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a), e depois periodicamente, mesmo na ausência de sintomas clínicos.

Pacientes com mielossupressão podem necessitar de um monitoramento mais intenso da contagem de células sanguíneas com contagens diferenciais e de plaquetas.

Foram observados casos de hipotireoidismo e hipertireoidismo com a utilização de produtos de betainterferona. Recomenda-se proceder a análises regulares de função da tireoide em pacientes com antecedentes de disfunção da tireoide ou conforme for clinicamente indicado.

Convulsão

PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) deve ser administrado com precaução a pacientes com histórico de convulsões, aos que estão recebendo tratamento com anticonvulsivantes, particularmente se a epilepsia não estiver devidamente controlada com anticonvulsivantes (ver item “9. Reações adversas”).

Doença cardíaca

Foi relatado agravamento de doença cardíaca em pacientes que receberam betainterferona. A incidência de reações cardiovasculares foi semelhante entre o grupo de tratamento com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) (125 microgramas em intervalos de 2 semanas) e o grupo placebo (7% em cada grupo). Não foram relatadas reações cardiovasculares graves em pacientes que receberam PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) no estudo ADVANCE. No entanto, pacientes com doença cardíaca preexistente e significativa, como insuficiência cardíaca congestiva, doença das artérias coronárias ou arritmias devem ser monitorados para avaliar o agravamento do seu estado cardíaco, particularmente durante o início do tratamento.

Imunogenicidade

Os pacientes podem desenvolver anticorpos contra PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a). Os dados de pacientes tratados por até 2 anos com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) sugerem que menos de 1% (5/715) desenvolveram anticorpos neutralizantes contra a porção betainterferona 1a da betapeginterferona 1a. Os anticorpos neutralizantes têm o potencial de reduzir a eficácia clínica. Contudo, o desenvolvimento de anticorpos contra a porção de interferona da betapeginterferona 1a não teve um impacto perceptível na segurança ou eficácia clínica, embora a análise seja limitada devido à baixa incidência de imunogenicidade.

3% dos pacientes (18/681) desenvolveram anticorpos persistentes à porção PEG de betapeginterferona 1a. No estudo clínico realizado, o desenvolvimento de anticorpos contra a porção PEG da betapeginterferona 1a não teve um impacto perceptível na segurança ou eficácia clínica (incluindo a taxa anual de surtos, lesões na ressonância magnética e progressão da incapacidade).

Comprometimento hepático

Recomenda-se precaução e cuidadoso monitoramento ao administrar PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) a pacientes com comprometimento hepático grave. Os pacientes devem ser monitorados em relação a sinais de lesão hepática e devem ser tomadas precauções na utilização simultânea de interferonas e outros medicamentos associados à lesão hepática (ver itens “9. Reações adversas” e “3. Características farmacológicas”).

Teor em sódio

Cada seringa contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio e é, portanto, considerado praticamente "isento de sódio".

Fertilidade, gravidez e amamentação

Mulheres com potencial para engravidar:

As mulheres em idade fértil devem tomar as medidas contraceptivas adequadas. Se a paciente engravidar ou planeja engravidar enquanto está utilizando PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a), ela deve ser informada dos potenciais riscos, devendo considerar-se a hipótese de interrupção do tratamento (ver “Dados de segurança pré-clínica” no item “3. Características farmacológicas”). Em pacientes com uma elevada taxa de surtos antes do início do tratamento, o risco de um surto grave após a interrupção de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a), no caso de uma gravidez, deve ser ponderado contra um possível aumento do risco de aborto espontâneo.

Gravidez:

As informações sobre a utilização de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) durante a gravidez são limitadas. Os dados disponíveis indicam que pode haver um risco aumentado de aborto espontâneo. O início do tratamento é contraindicado durante a gravidez (ver item “4. Contraindicações”).

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

Amamentação:

Não se sabe se a betapeginterferona 1a é excretada no leite humano. Dado o potencial para reações adversas graves em lactentes, deve-se optar entre suspender a amamentação ou o tratamento com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a).

Fertilidade:

Não há dados sobre os efeitos de betapeginterferona 1a sobre a fertilidade humana. Em animais, observaram-se efeitos anovulatórios em doses muito elevadas (ver “Dados de segurança pré-clínica” no item “3. Características farmacológicas”). Nenhuma informação está disponível sobre os efeitos da betainterferona 1a na fertilidade masculina em animais.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas



As reações adversas relacionadas com o sistema nervoso central, associadas à utilização de betainterferona (por exemplo, náusea) podem influenciar a capacidade do paciente em dirigir veículos ou utilizar máquinas (ver item “9. Reações adversas”).

6) INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa. Os estudos clínicos indicam que os pacientes com esclerose múltipla podem receber PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) e corticosteróides durante os surtos. Foi relatado que as interferonas reduzem a atividade das enzimas hepáticas dependentes do citocromo P450 no ser humano e nos animais. Recomenda-se precaução quando PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) é administrado em combinação com medicamentos que apresentam um índice terapêutico estreito e são muito dependentes do sistema do citocromo P450 hepático para a depuração, como por exemplo, anticonvulsivantes e algumas classes de antidepressivos.

7) CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) deve ser conservado sob refrigeração (2°C a 8°C). Não congelar. O produto deve ser armazenado na embalagem original para protegê-lo da luz.

PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) pode ser armazenado em temperatura ambiente (até 30°C) durante um período máximo de 7 dias, desde que seja mantido ao abrigo da luz. Se PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) estiver a temperatura ambiente durante um total de 7 dias, deve ser utilizado ou descartado. Se não houver certeza se PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) foi armazenado à temperatura ambiente por 7 dias ou mais, o produto deve ser descartado.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação, desde que observados os cuidados de conservação de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a).

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

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

PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) é uma solução injetável límpida e incolor com pH 4,5-5,1.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8) POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de esclerose múltipla.

A eficácia de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) foi demonstrada em relação ao placebo. Não estão disponíveis dados comparativos diretos entre PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) e betainterferona 1a não peguilada ou dados de eficácia de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) após troca do tratamento a partir de uma betainterferona 1a não peguilada. Isto deve ser considerado na troca entre interferonas peguiladas e não peguiladas no tratamento dos pacientes (ver item “2. Resultados de eficácia”).

Posologia

A dose recomendada de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) é de 125 microgramas, via injeção subcutânea, administrada em intervalos de 2 semanas (14 dias).

Início do tratamento:

Em geral recomenda-se que os pacientes comecem o tratamento com 63 microgramas na 1ª dose (no dia 0), aumentando para 94 microgramas na 2ª dose (no dia 14), atingindo a dose total de 125 microgramas na 3ª dose (no dia 28) e, a partir daí, continuar com a dose total (125 microgramas) em intervalos regulares de 2 semanas (14 dias) em diante (ver Tabela 3). Uma embalagem para início do tratamento é disponibilizada, contendo as 2 primeiras doses (63 microgramas e 94 microgramas).

Tabela 3: Cronograma de titulação no início do tratamento

Dose	Tempo*	Quantidade (microgramas)	Rótulo da seringa
Dose 1	Dia 0	63	Laranja
Dose 2	Dia 14	94	Azul
Dose 3	Dia 28	125 (dose total)	Cinza

*Dosado em intervalos de 2 semanas (14 dias)

A titulação da dose no início do tratamento pode ajudar a atenuar os sintomas semelhantes à gripe que podem ocorrer no início do tratamento com interferonas. A utilização profilática e concomitante de tratamentos anti-inflamatórios, analgésicos e/ou antipiréticos pode prevenir ou atenuar os sintomas de tipo gripal que ocorrem algumas vezes durante o tratamento com interferona (ver item “9. Reações Adversas”).

Se uma dose for esquecida ou perdida, esta deve ser administrada o mais depressa possível:

- Se faltam 7 dias ou mais para a próxima dose prevista: os pacientes devem administrar a dose esquecida imediatamente. O tratamento pode depois continuar com a próxima dose marcada, conforme planejado.
- Se faltam menos de 7 dias para a próxima dose prevista: os pacientes devem iniciar um novo cronograma de administração de duas semanas, a partir do momento em que for administrada a dose esquecida. O paciente não deve administrar duas doses de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) com intervalo inferior a 7 dias entre cada uma.

Populações especiais

Idosos:

A segurança e eficácia de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) em pacientes com idade superior a 65 anos, não foram suficientemente estudadas devido ao número limitado deste tipo de pacientes incluídos em ensaios clínicos.

Comprometimento Renal:

Não são necessários ajustes de dose em pacientes com comprometimento renal, com base em dados de um estudo em insuficiência renal leve, moderada e grave e doença renal em fase terminal (Ver item “5. Advertências e Precauções” e “Propriedades farmacocinéticas” no item “3. Características Farmacológicas”).



Comprometimento Hepático:

O uso de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática (ver item “5. Advertências e Precauções”).

População pediátrica:

A segurança e eficácia de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) em crianças e adolescentes com idades entre 0 e 18 anos não foram estabelecidas na esclerose múltipla. Não existem dados disponíveis.

Modo de usar

PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) deve ser administrado por via subcutânea.

Recomenda-se que um profissional de saúde treine os pacientes com a técnica correta de autoadministração de injeções subcutâneas utilizando a seringa preenchida. Os pacientes devem ser aconselhados a alternarem os locais de injeções subcutâneas. Os locais habituais para injeções subcutâneas incluem o abdômen, o braço e a coxa.

Cada seringa preenchida de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) é fornecida com a agulha pré-encaixada. As seringas preenchidas destinam-se a uma única utilização e devem ser descartadas após o uso.

Precauções a serem tomadas antes de manusear ou administrar o medicamento

Uma vez retirado do refrigerador, deve-se deixar PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) atingir a temperatura ambiente (cerca de 30 minutos) antes da injeção. Fontes de calor externas, como água quente, não devem ser utilizadas para aquecer PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a).

A seringa preenchida de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) não deve ser utilizada se o líquido apresentar coloração, estiver turvo ou apresentar partículas em suspensão. O líquido na seringa deve ser límpido e incolor.

9) REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas ao medicamento mais frequentes (com uma incidência mais elevada do que o placebo) para PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) 125 microgramas, administrado por via subcutânea em intervalos de 2 semanas, foram: eritema no local de injeção, sintomas semelhantes a gripe, febre, cefaleia, mialgia, calafrios, dor no local de injeção, astenia, prurido no local de injeção e artralgia.

As reações adversas mais comumente reportadas que levaram à suspensão do tratamento com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) 125 microgramas, administrado por via subcutânea em intervalos de 2 semanas, foram os sintomas de tipo gripal (<1%).

Lista tabulada de reações adversas

Em estudos clínicos, um total de 1468 pacientes receberam PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) por até 278 semanas com uma exposição geral equivalente a 4217 pessoa-anos. 1285 pacientes receberam pelo menos 1 ano de tratamento, 1124 pacientes receberam pelo menos 2

anos, 947 pacientes receberam pelo menos 3 anos, e 658 pacientes receberam pelo menos 4 anos de tratamento com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a). A experiência na fase randomizada, não controlada (ano 2) do estudo ADVANCE e no estudo de extensão ATTAIN (tratamento recebido por até 4 anos) foi consistente com a experiência da fase de um ano, controlada por placebo do estudo ADVANCE.

A tabela resume as reações adversas ao medicamento (incidência superior ao placebo e com uma possibilidade razoável de causalidade) de 512 pacientes tratados com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) 125 microgramas administrado por via subcutânea em intervalos de 2 semanas e de 500 pacientes que receberam placebo por até 48 semanas.

As reações adversas ao medicamento são apresentadas de acordo com os termos MedDRA das classes de sistemas de órgãos MedDRA. A frequência das reações adversas apresentadas abaixo, é expressa de acordo com as seguintes categorias:

- Muito comum ($\geq 1/10$)
- Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
- Muito rara ($< 1/10.000$)
- Desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Classe de Sistemas de Órgãos MedDRA	Reação adversa	Categoria de frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia	Incomum
	Microangiopatia trombótica incluindo púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome hemolítico-urêmica*	Rara
Doenças do sistema imunitário	Reação de hipersensibilidade	Incomum
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Muito comum
	Convulsão	Incomum
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Hipertensão arterial pulmonar [†]	Desconhecida
Doenças gastrointestinais	Náusea	Comum
	Vômitos	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia [§]	Comum
	Prurido	
	Urticária	Incomum
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia	Muito comum
	Artralgia	

Doenças renais e urinárias	Síndrome nefrótica, glomeruloesclerose	Rara
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Eritema no local de injeção	Muito comum
	Sintomas do tipo gripal	
	Febre	
	Calafrios	
	Dor no local de injeção	
	Astenia	
	Prurido no local de injeção	
	Hipertemia	Comum
	Dor	
	Edema no local da injeção	
	Calor no local da injeção	
	Hematoma no local da injeção	
	Erupção cutânea no local da injeção	
	Edema no local da injeção	
	Descoloração no local da injeção	
	Inflamação no local da injeção	
Necrose no local da injeção	Rara	
Exames complementares de diagnóstico	Temperatura corporal aumentada	Comum
	Alanina aminotransferase aumentada	
	Aspartato aminotransferase aumentada	
	Gama-glutamilttransferase aumentada	
	Hemoglobina diminuída	
	Contagem de plaquetas diminuída	Incomum
	Contagem de glóbulos brancos diminuída	Comum
Distúrbios psiquiátricos	Depressão	Comum

*Classificação para produtos de betainterferona.

†Classificação para produtos de betainterferona, vide abaixo Hipertensão arterial pulmonar.

§ Classificação para produtos de interferona.

Descrição de reações adversas selecionadas

Sintomas do tipo gripal:

47% dos pacientes que receberam PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) 125 microgramas em intervalos de 2 semanas e 13% dos pacientes que receberam placebo, apresentaram sintomas do tipo gripal. A incidência de sintomas do tipo gripal (por exemplo, sintomas gripais, calafrios, hiperpirexia, dor musculoesquelética, mialgia, dor, febre) foi mais elevada no início do tratamento e, em geral, diminuiu durante os primeiros 6 meses. Dos pacientes que apresentaram sintomas de tipo gripal, 90% relataram sintomas de leve ou moderada gravidade. Nenhum foi considerado de natureza grave. Menos de 1% dos pacientes que receberam PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) durante a fase controlada por placebo do estudo ADVANCE suspenderam o tratamento devido a sintomas do tipo gripal. Um estudo aberto em pacientes que migraram da terapia com betainterferonas para PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) avaliou o início e duração de sintomas semelhantes aos da gripe com o tratamento profilático. Em pacientes que apresentam sintomas semelhantes aos da gripe, o tempo mediano para o seu início foi de 10 horas (intervalo interquartil, 7 a 16 horas) após a injeção, e a duração mediana foi de 17 horas (intervalo interquartil, 12 a 22 horas).

Reações no local de injeção:

As reações no local de injeção (por exemplo, eritema no local de injeção, dor, prurido ou edema) foram relatadas por 66% dos pacientes que receberam PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) 125 microgramas em intervalos de 2 semanas, em comparação a 11% dos pacientes que receberam placebo. A reação mais frequentemente reportada foi eritema no local de injeção. Dos pacientes que apresentaram reações no local de injeção, 95% reportaram como sendo de gravidade leve ou moderada. Um paciente, do total de 1468 pacientes que receberam PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) nos estudos clínicos, apresentou necrose no local de injeção, que foi resolvida com tratamento médico padrão.

Anomalias das transaminases hepáticas:

A incidência de aumento das transaminases hepáticas foi superior em pacientes que receberam PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) em comparação com placebo. A maioria dos aumentos nas enzimas foi <3 vezes o limite superior normal (LSN). Elevações da alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase (>5 vezes LSN), foram relatadas em 1% e <1% dos pacientes tratados com placebo e 2% e <1% dos pacientes tratados com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a), respectivamente. A elevação plasmática das transaminases hepáticas, combinada com o aumento da bilirrubina, foi observada em dois pacientes com alterações de testes hepáticos pré-existentes, antes de receberem PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) nos ensaios clínicos. Ambos os casos foram resolvidos após suspensão do tratamento com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a).

Alterações hematológicas:

Foram observadas diminuições nas contagens de glóbulos brancos no sangue de $3,0 \times 10^9/L$ em 7% dos pacientes que receberam PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) e em 1% dos pacientes que receberam placebo. As contagens médias de glóbulos brancos permaneceram dentro dos limites normais em pacientes tratados com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a). As diminuições nas contagens de glóbulos brancos não foram associadas a um maior risco de



infecções ou infecções graves. A incidência de diminuições com potencial significado clínico nas contagens de linfócitos ($<0,5 \times 10^9/L$) ($<1\%$), contagens de neutrófilos ($\leq 1,0 \times 10^9/L$) ($<1\%$) e contagens plaquetárias ($\leq 100 \times 10^9/L$) ($\leq 1\%$) foi semelhante em pacientes tratados com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a), em comparação com pacientes tratados com placebo. Dois casos graves foram relatados em pacientes tratados com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a): um paciente ($<1\%$) sofreu trombocitopenia grave (contagem plaquetária $<10 \times 10^9/L$), outro paciente ($<1\%$) sofreu neutropenia grave (contagem de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/L$). Em ambos os pacientes, as contagens celulares recuperaram após a suspensão de PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a). Observaram-se ligeiras diminuições nas contagens médias de glóbulos vermelhos em pacientes tratados com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a). A incidência de diminuições com potencial significado clínico nas contagens de glóbulos vermelhos ($<3,3 \times 10^{12}/L$) foi semelhante em pacientes tratados com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) e pacientes tratados com placebo.

Reações de hipersensibilidade:

Foram relatadas reações de hipersensibilidade em 16% dos pacientes tratados com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) 125 microgramas em intervalos de 2 semanas e em 14% dos pacientes que receberam placebo. Menos de 1% dos pacientes tratados com PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) apresentaram uma reação grave de hipersensibilidade (por exemplo, angioedema, urticária) e recuperaram prontamente após o tratamento com anti-histamínicos e/ou corticosteróides.

Depressão e ideação suicida:

A incidência geral de reações adversas relacionadas com depressão e ideação suicida foi de 8%, tanto para PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) 125 microgramas em intervalos de 2 semanas, quanto para o grupo placebo. A incidência de reações graves relacionadas com depressão e ideação suicida foi semelhante e baixa ($<1\%$) tanto para PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) 125 microgramas em intervalos de 2 semanas, quanto para os pacientes tratados com placebo.

Convulsão:

A incidência de convulsão foi baixa e comparável em pacientes que receberam PLEGRIDY® (betapeginterferona 1a) (125 microgramas em intervalos de 2 semanas) e placebo ($<1\%$ em cada grupo).

Hipertensão arterial pulmonar:

Foram notificados casos de hipertensão arterial pulmonar (HAP) com medicamentos contendo betainterferona. Os acontecimentos foram notificados em diferentes pontos temporais, incluindo até vários anos após o início do tratamento com o betainterferona.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10) SUPERDOSE



Em caso de superdosagem, os pacientes podem ser hospitalizados para observação e deve ser realizado tratamento de suporte adequado.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.6993.0007

Farmacêutico Resp.: Milton Castro - CRF GO nº 8070

Fabricado e embalado por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG - Ravensburg, Alemanha

Embalado por (embalagem secundária):

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS - Hillerød, Dinamarca

Registrado por:

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Avenida Doutor Cardoso de Melo, 1184 - 17º andar - Vila Olímpia

CEP 04548-004 - São Paulo - SP

CNPJ 07.986.222/0001-74

Importado e Comercializado por:

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia BR-153, s/n, Km 42 - Parte B, Subparte R - Zona Urbana - Parque Calixtópolis

CEP 75135-040 - Anápolis - GO

CNPJ 07.986.222/0003-36

Biogen Atendimento ao Cliente: 0800 7240055

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº de lote, data de fabricação e validade: vide rótulo e cartucho.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/02/2018.

