



Betaferon®
betainterferona 1b

APRESENTAÇÃO:

Cartucho com 15 cartuchos, cada um contendo 1 frasco-ampola com pó liofilizado injetável + 1 seringa preenchida com solução diluente + 1 adaptador com agulha + 2 envelopes com lenço.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Princípio ativo: betainterferona 1b

Excipientes: albumina humana e manitol

Diluente: solução de cloreto de sódio 0,54%

Após a reconstituição, cada mL da solução contém 0,25 mg (8 milhões de UI) de betainterferona 1b recombinante.

Cada frasco-ampola com o liofilizado é formulado de maneira a conter 0,3 mg (9,6 milhões de UI) de betainterferona 1b recombinante mais os excipientes albumina humana e manitol. Cada seringa preenchida com diluente contém 1,2 mL de solução de cloreto de sódio 0,54% para a reconstituição de Betaferon® (betainterferona 1b).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

Antes de iniciar o uso de um medicamento, é importante ler as informações contidas na bula, verificar o prazo de validade e a integridade da embalagem. Mantenha a bula do produto sempre em mãos para qualquer consulta que se faça necessária.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Betaferon® é indicado para:

- Pacientes com um único evento clínico sugestivo de Esclerose Múltipla (Síndrome Clinicamente Isolada) - para retardar a progressão à Esclerose Múltipla definida.
- Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente (EMRR), aquela em que há surtos e depois diminuição da intensidade da doença (remissões).

Redução da frequência e gravidade das exacerbações clínicas em pacientes ambulatoriais (p. ex., pacientes que podem andar por seus próprios meios) portadores de Esclerose Múltipla por surtos de exacerbação-remissão, caracterizada pela ocorrência de, pelo menos, dois episódios de disfunção neurológica durante o período precedente de 2 anos, seguidos de recuperação completa ou incompleta.

- Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP)

Redução da frequência e gravidade das exacerbações clínicas e diminuição da progressão da doença.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?



A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença do Sistema Nervoso Central (SNC) (i.e. cérebro e medula espinhal) e a sua causa exata é desconhecida. É suposto que uma resposta anormal do sistema imune desempenha um importante papel no processo que danifica o SNC.

Foi demonstrado que a betainterferona 1b modifica a resposta do sistema imune.

O tratamento com Betaferon® (betainterferona 1b) deve ser realizado com a supervisão de um médico experiente no tratamento da Esclerose Múltipla. Siga cuidadosamente as orientações do seu médico. Qualquer reação inesperada deve ser comunicada imediatamente ao médico.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Betaferon® (betainterferona 1b) é contraindicado em pacientes com história de hipersensibilidade (alergia) à betainterferona natural ou recombinante ou a qualquer excipiente do produto.

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

➤ Distúrbios psiquiátricos

Podem ocorrer distúrbios depressivos e ideias suicidas como efeitos secundários do tratamento (ver “Quais os males que este medicamento pode me causar?”), devendo-se comunicar imediatamente ao médico a ocorrência desses sintomas. Em casos raros, esses sintomas podem resultar em tentativa de suicídio.

Como não se pode excluir, mesmo através de estudos clínicos, que o tratamento com Betaferon® (betainterferona 1b) possa estar associado à ocorrência de depressão e ideias suicidas em determinados pacientes, o medicamento deve ser administrado com cuidado caso você possua histórico ou diagnóstico de distúrbios depressivos ou com ideias suicidas. Deve-se considerar a interrupção do tratamento com Betaferon® (betainterferona 1b) se esses eventos se desenvolverem durante a terapia.

Este produto contém albumina humana (derivado do sangue humano) e, portanto, existe um risco extremamente remoto de transmissão de doenças virais. O risco teórico para a transmissão da doença de Creutzfeld-Jacob (demência rapidamente progressiva e fatal) é considerado também extremamente remoto. Nenhum caso de transmissão de doença viral ou doença de Creutzfeld-Jacob foi identificado para a albumina.

Betaferon® (betainterferona 1b) deve ser administrado com cautela se você possui histórico de convulsões.

➤ Testes laboratoriais

Seu médico pode solicitar, além dos exames de laboratório requeridos normalmente para o monitoramento da Esclerose Múltipla, a realização dos seguintes exames antes do início do tratamento, no período durante o tratamento em intervalos regulares e depois periodicamente na ausência de sintomas (ver “Quais os males que este medicamento pode



me causar?”): hemograma completo e leucograma diferencial, contagem de plaquetas e bioquímica do sangue, incluindo testes de função hepática (para mais informações, consulte seu médico).

Caso você possua histórico de disfunção da tireoide ou com indicação clínica, seu médico pode solicitar testes periódicos da função tireoidiana.

Se você está com anemia, trombocitopenia (diminuição das plaquetas no sangue), leucopenia (diminuição dos glóbulos brancos no sangue) isolada ou em conjunto com outras alterações, seu médico pode requerer monitoramento mais intenso da contagem diferencial de células sanguíneas e da contagem de plaquetas.

➤ **Distúrbios hepatobiliares**

Existem casos muito frequentes de elevações assintomáticas de transaminases no sangue, na maior parte das vezes leve e transitória, em pacientes tratados com Betaferon® (betainterferona 1b) (ver “Quais os males que este medicamento pode me causar?”). Assim como para outras betainterferonas, foram relatados casos de lesão hepática grave, incluindo falência hepática. Os eventos mais graves frequentemente ocorreram em pacientes que utilizavam outros medicamentos ou substâncias que comprometem as funções do fígado ou na presença de doenças clínicas graves simultâneas (p. ex.: doença maligna com metástase, abuso de bebidas alcoólicas, infecção grave e septicemia). O seu médico deve monitorá-lo quanto aos sinais de lesão no fígado. A ocorrência de elevação dos níveis de transaminases no sangue deve ser investigada e monitorada minuciosamente pelo seu médico. Se os níveis se tornarem significativamente elevados ou se existirem sintomas clínicos associados, como desenvolvimento de icterícia, o seu médico deve considerar a interrupção do tratamento com Betaferon® (betainterferona 1b). Na ausência de evidência clínica de lesão no fígado e após a normalização das enzimas do fígado, seu médico pode considerar a reintrodução do tratamento com acompanhamento apropriado da função do fígado.

➤ **Distúrbios cardíacos**

Este medicamento deve ser utilizado com cuidado se você possui doenças do coração preexistentes, como insuficiência cardíaca congestiva, doença coronária arterial ou arritmias. Enquanto não há evidência de que Betaferon® (betainterferona 1b) compromete diretamente o coração, seu médico deve monitorá-lo em relação ao agravamento de suas condições cardíacas. Isso se aplica no início do tratamento com Betaferon® (betainterferona 1b), quando sintomas parecidos com os da gripe, geralmente associados às betainterferonas, demandam maior esforço do coração por meio de febre, calafrios e aceleração da frequência cardíaca. Isto pode agravar os sintomas cardíacos em pacientes que possuem doenças do coração preexistentes.

Durante o período de pós-comercialização, foram recebidos relatos muito raros sobre o agravamento das condições cardíacas em pacientes com doenças cardíacas significativas preexistentes, temporariamente associados ao início da terapia com Betaferon® (betainterferona 1b).



Foram relatados casos de cardiomiopatia (doença do músculo cardíaco): caso isto ocorra e haja suspeita de que esteja relacionado com o uso de Betaferon[®] (betainterferona 1b), o tratamento deve ser interrompido.

➤ **Distúrbios gastrintestinais**

Foram relatados casos de inflamação do pâncreas, frequentemente associada ao aumento de triglicérides no sangue, com o uso de Betaferon[®] (betainterferona 1b) (ver “Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

➤ **Investigações / Imunogenicidade**

Consulte seu médico para mais esclarecimentos.

➤ **Distúrbios no sistema imunológico**

A administração de citocinas aos pacientes com gamopatia monoclonal (doença do grupo do mieloma múltiplo, um câncer que se desenvolve na medula óssea) preexistente associou-se ao desenvolvimento de síndrome de extravasamento capilar sistêmico, com sintomas que se assemelham ao choque (colapso cardiovascular) e desfecho fatal.

➤ **Distúrbios gerais e reações no local de aplicação**

Podem ocorrer reações graves de alergia (reações agudas e graves tais como fechamento dos brônquios, reação anafilática e urticária).

Foi observada necrose (morte de tecido) no local da injeção em pacientes tratados com Betaferon[®] (betainterferona 1b) (ver “Quais os males que este medicamento pode me causar?”). Esta necrose pode ser extensa e pode envolver a capa dos músculos, assim como tecido gorduroso e, portanto, pode resultar em formação de cicatriz.

Ocasionalmente, é necessária limpeza cirúrgica do local e, menos frequentemente, enxerto de pele; o restabelecimento pode levar até 6 meses.

Consulte seu médico antes de continuar com as injeções de Betaferon[®] (betainterferona 1b) se apresentar qualquer ruptura na pele que possa estar associada com inchaço ou drenagem do líquido no local da injeção.

Caso haja lesões múltiplas, o seu médico deve orientá-lo a interromper o tratamento com Betaferon[®] (betainterferona 1b) até que o restabelecimento tenha ocorrido. Consulte seu médico para mais esclarecimentos.

Para minimizar o risco de necrose no local da injeção orienta-se a:

- utilizar técnica asséptica de injeção;
- alternar os locais de injeção a cada aplicação.

O procedimento de autoadministração deve ser revisto periodicamente pelo seu médico, especialmente se houver ocorrido reações no local da injeção.



Este medicamento contém menos que 1 mmol de sódio (23 mg) por mL, ou seja, é essencialmente livre de sódio.

➤ **Microangiopatia Trombótica e Anemia Hemolítica**

Durante o tratamento pode ocorrer formação de coágulos em pequenos vasos sanguíneos. Estes coágulos podem afetar seus rins. Isto pode ocorrer depois de semanas a anos após iniciar o uso de Betaferon® (betainterferona 1b). Se necessário, o médico poderá solicitar exames de sangue (contagem de plaquetas), da função dos seus rins e verificar sua pressão sanguínea. Caso você note sangramentos ou hematomas (manchas roxas), diminuição na quantidade de urina, inchaço nas pernas, ou desenvolvimento de pressão sanguínea alta, reporte imediatamente estes sintomas ao seu médico.

Informe o seu médico se notar palidez, pele amarelada ou urina de cor escura que pode ser acompanhada por tonturas incomuns, cansaço e dificuldade de respirar. Estes podem ser sintomas de um problema dos glóbulos vermelhos do sangue. Isso pode acontecer várias semanas a vários anos após o início com Betaferon® (betainterferona 1b). Informe o seu médico também sobre outros medicamentos que você está tomando.

➤ **Efeitos na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas**

Os efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas não foram investigados. Em pacientes suscetíveis, os efeitos adversos relacionados ao SNC (Sistema Nervoso Central) associados com o uso de Betaferon® (betainterferona 1b) podem influenciar a capacidade de dirigir e utilizar máquinas.

➤ **Gravidez e lactação**

- Gravidez

Não é conhecido se Betaferon® (betainterferona 1b) pode causar lesão fetal quando administrado às mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva humana. Em estudos clínicos controlados, foram observados abortamentos espontâneos em pacientes com Esclerose Múltipla. Mulheres em idade fértil devem adotar medidas contraceptivas apropriadas. Caso ocorra a gravidez ou planeja-se engravidar durante a administração de Betaferon® (betainterferona 1b), deve-se consultar um médico sobre os riscos potenciais e o mesmo deve recomendar a suspensão do tratamento.

- Lactação

Não se sabe se a betainterferona 1b é excretada com o leite materno humano. Devido à ocorrência potencial de reações adversas graves nos lactentes (crianças sendo amamentadas), seu médico vai decidir entre a interrupção da amamentação ou do tratamento com Betaferon® (betainterferona 1b).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica



ou do cirurgião-dentista. (Categoria C)

➤ **Interações medicamentosas**

Não foram realizados estudos sistematizados de interação de Betaferon® (betainterferona 1b) com outros medicamentos.

Não se conhece o efeito de Betaferon® (betainterferona 1b) no metabolismo de medicamentos em pacientes com Esclerose Múltipla.

A terapêutica das recidivas com corticosteroides ou ACTH, por períodos de até 28 dias, tem sido bem tolerada no tratamento com Betaferon® (betainterferona 1b).

Não foi estudada a administração simultânea de Betaferon® (betainterferona 1b) com outros imunomoduladores além dos corticosteroides ou ACTH.

Deve-se ter cautela caso a betainterferona 1b seja administrada em combinação com outros medicamentos que dependem do metabolismo realizado por certo sistema enzimático do fígado (conhecido como sistema do citocromo P450). Converse com seu médico para mais esclarecimentos.

Deve-se ter cautela caso a betainterferona 1b seja administrada em combinação com medicamentos que tenham efeito sobre a produção de células do sangue.

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

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

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

O medicamento, antes de ser reconstituído, deve ser guardado em sua embalagem original e mantido sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C). Não congelar. Variações na temperatura de armazenagem, que estejam dentro do intervalo de 2°C a 25°C também são permitidas, o que pode facilitar a utilização pelo paciente quando for necessário, como por exemplo, para transportar o medicamento, pois o produto é estável em temperatura de até 25°C durante seu prazo de validade (24 meses).

“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.”



“Se após a reconstituição Betaferon® (betainterferona 1b) não for injetado imediatamente, a solução reconstituída pode ser guardada em refrigerador (não congelar) por até 3 horas.”

Betaferon® (betainterferona 1b) é formulado como um liofilizado, branco a quase branco, estéril. O diluente é composto por um líquido límpido e incolor.

Não utilize Betaferon® (betainterferona 1b) se houver presença de material particulado ou alteração de cor após reconstituição.

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

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A aplicação do produto pode ser feita pelo médico, por um assistente, ou pelo próprio paciente, desde que este tenha sido cuidadosa e suficientemente orientado e treinado.

Para a autoadministração de Betaferon® (betainterferona 1b), siga as instruções detalhadas, em anexo, para a preparação da solução e para a autoinjeção subcutânea.

➤ Instruções de uso

- Incompatibilidade

Na ausência de estudos de incompatibilidade, a solução de Betaferon® (betainterferona 1b) não deve ser misturada com outros medicamentos.

- Reconstituição

Para reconstituição do liofilizado, injetar 1,2 mL do diluente fornecido (cloreto de sódio 0,54%) no frasco-ampola de Betaferon® (betainterferona 1b). Dissolver completamente o liofilizado sem agitar.

- Inspeção antes do uso

Não utilize frascos-ampola que apresentarem rachaduras. Inspeccionar visualmente a solução antes do uso. Se apresentar material particulado ou alteração de cor, a solução deve ser descartada.

➤ Posologia

O tratamento com Betaferon® (betainterferona 1b) deve ser iniciado com a supervisão de um médico experiente no tratamento da Esclerose Múltipla.

A dose recomendada de Betaferon® (betainterferona 1b) é de 0,25 mg (8 milhões de UI), contida em 1 mL da solução reconstituída (ver, em anexo, instruções detalhadas para



preparação e administração), devendo ser injetada por via subcutânea, em dias alternados.

Geralmente, recomenda-se ajuste da dose no início do tratamento.

Deve-se iniciar o tratamento com 0,0625 mg (0,25 mL), por via subcutânea, em dias alternados, e aumentar a dose gradualmente para 0,25 mg (1,0 mL), em dias alternados. O período de ajuste tem duração de acordo com a tolerabilidade individual.

No estudo em pacientes com um único evento clínico, a dose foi aumentada como mostra a Tabela A.

Tabela A: Esquema posológico de ajuste da dose*

Dia de Tratamento	Dose	Volume
1, 3, 5	0,0625 mg	0,25 mL
7, 9, 11	0,125 mg	0,5 mL
13, 15, 17	0,1875 mg	0,75 mL
≥ 19	0,25 mg	1,0 mL

* Esquema de ajuste da dose como usado no estudo em pacientes com um único evento clínico sugestivo de Esclerose Múltipla. O período de ajuste pode ser modificado de acordo com a tolerabilidade de cada paciente.

Dose máxima diária recomendada: 0,25 mg.

- Duração do Tratamento

Até o momento, não se sabe por quanto tempo o tratamento com Betaferon® (betainterferona 1b) deve durar. A eficácia do tratamento para períodos de até 3 anos foi demonstrada em um ensaio clínico controlado. Existem dados de acompanhamento de estudos clínicos realizados sob condições controladas em pacientes com Esclerose Múltipla recorrente-remitente de até 5 anos e em pacientes com Esclerose Múltipla secundária progressiva de até 3 anos. Existem dados de acompanhamento não-controlado de pacientes com Esclerose Múltipla secundária progressiva de até 4,5 anos.

Para Esclerose Múltipla recorrente-remitente, os dados disponíveis de até 5 anos sugerem que a eficácia é mantida durante todo o período de tratamento com Betaferon® (betainterferona 1b).

Para Esclerose Múltipla secundária progressiva, a eficácia do tratamento durante um período de 2 anos, com dados limitados para um período de até 3 anos de tratamento, foi demonstrada em estudos clínicos sob condições controladas.

Em pacientes com um único evento clínico sugestivo de Esclerose Múltipla, a eficácia foi demonstrada por um período de 5 anos.

A duração do tratamento será decidida por seu médico.



- Crianças e adolescentes

A eficácia e a segurança de Betaferon® (betainterferona 1b) não foram investigadas sistematicamente em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Portanto, Betaferon® (betainterferona 1b) não deve ser administrado a este grupo etário.

“Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.”

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

Se ocorrer esquecimento da aplicação de uma injeção, deve-se aplicá-la tão logo o fato seja lembrado. A injeção seguinte deve ser administrada 48 horas mais tarde.

Não administre uma dose dobrada para compensar doses individuais esquecidas.

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

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

Frequentemente foram observados sintomas semelhantes aos gripais (febre, calafrios, dores nas articulações, indisposição, suor excessivo, dor de cabeça ou dores musculares). **A incidência destes sintomas diminuiu com o passar do tempo.**

É recomendado, de modo geral, um ajuste gradual da dose a ser tomada no início do tratamento, a fim de que o Betaferon® (betainterferona 1b) seja mais bem tolerado (ver “Como devo usar este medicamento? - Posologia”). Sintomas semelhantes aos gripais também podem ser reduzidos com a administração de um anti-inflamatório que não seja da classe dos corticosteroides.

Reações no local de injeção (p. ex.: vermelhidão, inchaço, alteração de cor, inflamação, dor, alergia, necrose e reações não específicas) ocorreram frequentemente após a administração de Betaferon® (betainterferona 1b).

De modo geral, a incidência de reações no local de injeção diminuiu com o passar do tempo. A incidência de reações no local de injeção pode ser reduzida com o uso de um autoinjeter.

As reações adversas mais sérias relatadas são microangiopatia trombótica (coágulos nos pequenos vasos sanguíneos, os quais podem afetar os seus rins) e anemia hemolítica (problema dos glóbulos vermelhos do sangue).



As frequências das reações adversas ao medicamento (RAMs)* reportadas com Betaferon® (betainterferona 1b) estão resumidas abaixo.

As frequências são classificadas como muito comum ($\geq 10\%$) e comum ($\geq 1\%$ a $< 10\%$). As reações adversas identificadas somente durante a vigilância na pós-comercialização, e para as quais uma frequência não pode ser estimada, estão listadas a seguir em “frequência desconhecida”.

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): contagem diminuída de linfócitos (um tipo de glóbulo branco) ($< 1500/\text{mm}^3$)^x, contagem diminuída de células brancas ($< 3000/\text{mm}^3$)^x, contagem absoluta diminuída de neutrófilos (um tipo de glóbulo branco) ($< 1500/\text{mm}^3$)^x, dor de cabeça, insônia, falta de coordenação, dor abdominal, aumento de alanina aminotransferase (enzima relacionada com a função do fígado - ALAT (TGP) > 5 vezes o valor basal)^x, erupção cutânea, distúrbio na pele, dores musculares, contração muscular, perda involuntária de urina, reações no local de injeção (vários tipos^o), sintomas semelhantes aos gripais (complexo^s), dor, febre, calafrios, inchaço das extremidades, falta de ânimo.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): aumento dos linfonodos (antigamente chamados gânglios), que também podem ser dolorosos, hipertensão, falta de ar, aumento de aspartato aminotransferase (enzima relacionada com a função do fígado - ASAT (TGO) > 5 vezes o valor basal)^x, impotência^b, metrorragia^a (sangramento menstrual prolongado), necrose no local de injeção, dor no peito, indisposição.

Reação de frequência desconhecida: anemia, diminuição das plaquetas, diminuição dos glóbulos brancos, microangiopatia trombótica** (coágulos nos pequenos vasos sanguíneos, os quais podem afetar os seus rins), anemia hemolítica** (problema dos glóbulos vermelhos do sangue), reações alérgicas (anafiláticas), síndrome do extravasamento capilar sistêmico em gamopatia monoclonal preexistente, distúrbios na tireoide, hipertireoidismo (excesso de funcionamento da tireoide), hipotireoidismo (diminuição da função da tireoide), aumento de triglicérides no sangue, perda grave de apetite levando a perda de peso (anorexia), redução de peso, aumento de peso, depressão, tentativa de suicídio, confusão, ansiedade, instabilidade emocional, convulsão, tontura, cardiomiopatia (doença do músculo cardíaco), aumento da frequência cardíaca, palpitação, dilatação dos vasos, broncoespasmo (fechamento dos brônquios), náusea, vômito, pancreatite, diarreia, aumento de bilirrubina no sangue, aumento da gamaglutamiltransferase, lesão no fígado (incluindo hepatite), falência do fígado, urticária, queda de cabelos, coceira, alteração de cor na pele, dor nas articulações, lúpus eritematoso induzido pelo medicamento, distúrbio menstrual, menstruação longa e intensa, suor excessivo.



* “Reações adversas ao medicamento” foram definidas baseadas em incidências comparativas: qualquer evento adverso que ocorreu em pacientes tratados com Betaferon® (betainterferona 1b) com uma frequência de pelo menos 2% acima do observado em pacientes tratados com placebo foi considerado possivelmente relacionado ao Betaferon® (betainterferona 1b), independente da causalidade originalmente associada nos relatórios de caso individuais.

** foram relatados casos com risco para a vida e/ou casos fatais.

^x anormalidade laboratorial

^a mulheres na pré-menopausa

^b homens

^o “Reação no local de injeção (vários tipos)” compreende todos os eventos adversos que ocorrem no local de injeção (exceto necrose no local de injeção), p. ex. os seguintes termos: reação no local de injeção, hemorragia no local de injeção, reação alérgica no local de injeção, inflamação no local de injeção, intumescimento no local de injeção, dor no local de injeção, edema no local de injeção e atrofia no local de injeção.

[§] “Complexo de sintomas semelhantes aos gripais” denota a síndrome gripal e/ou uma combinação de pelo menos duas reações adversas de febre, calafrios, dores musculares, indisposição e transpiração excessiva.

➤ Investigações / Imunogenicidade

Como ocorre com todas as proteínas com finalidade terapêutica, o seu corpo pode produzir anticorpos neutralizantes contra o princípio ativo de Betaferon® (betainterferona 1b). Em estudos clínicos controlados, foram coletadas amostras de soro a cada 3 meses (no estudo com pacientes com um único evento clínico sugestivo de Esclerose Múltipla, a cada 6 meses) para monitorar o desenvolvimento de anticorpos contra o Betaferon® (betainterferona 1b), e isto precisa ser monitorado pelo seu médico. Em diferentes estudos clínicos controlados, observou-se que entre 23% e 41% dos pacientes desenvolveram atividade neutralizante à betainterferona 1b do soro, confirmada ao menos por dois títulos positivos consecutivos; destes pacientes, entre 43% e 55% foram convertidos, de maneira estável, ao status negativo para anticorpo (baseado em dois títulos negativos consecutivos) durante o período de observação subsequente do respectivo estudo.

Em estudo com pacientes com um único evento clínico sugestivo de Esclerose Múltipla, a atividade neutralizante medida a cada 6 meses foi observada pelo menos uma vez em 32% (89 pacientes) dos pacientes imediatamente tratados com Betaferon® (betainterferona 1b); destes, 60% (53 pacientes) retornaram ao status negativo baseado na última análise disponível dentro do período de 5 anos. Dentro do período de estudo de 5 anos, o desenvolvimento da atividade neutralizante não foi associado com redução da eficácia clínica (no que diz respeito ao tempo para chegar a Esclerose Múltipla clinicamente definida – EMCD, tempo para a progressão confirmada da escala expandida do grau de incapacidade – EDSS e índice de remissão).

Não foi demonstrado qualquer efeito atenuador consistente nos resultados clínicos, relacionado à presença de anticorpos neutralizantes no decorrer dos estudos, parâmetros



de eficácia, diferentes abordagens estatísticas e diversas definições de status positivo para o anticorpo neutralizante. Os eventos adversos não foram associados com o desenvolvimento da atividade neutralizante.

A decisão de continuar ou interromper o tratamento deve ser tomada pelo seu médico.

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

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

A betainterferona 1b foi administrada em pacientes adultos com câncer, em doses individuais de até 5,5 mg (176 milhões de UI), por via IV, 3 vezes por semana, sem que fossem observados eventos adversos graves que comprometessem as funções vitais.

Caso ocorra superdose acidental, deve-se consultar o médico.

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

DIZERES LEGAIS:

MS-1.7056.0053

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura

CRF-SP nº 16532

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co. KG

Viena – Áustria

e

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Biberach An Der Riss – Alemanha

Embalado por:

Embalagem primária:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Biberach An Der Riss – Alemanha

Embalagem secundária:

Bayer AG

Berlim – Alemanha

Diluyente fabricado por:



Bayer AG
Berlim - Alemanha

Importado por:

Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1100
04779-900 – Socorro – São Paulo – SP
C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15
www.bayerhealthcare.com.br

SAC 0800 7021241

sac@bayer.com

Uso sob prescrição médica.
Venda proibida ao comércio.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 23/04/2021.

VE0121-CCDS15(15c)





INSTRUÇÃO PARA AUTOADMINISTRAÇÃO:

Estas instruções destinam-se a explicar como preparar Betaferon® (betainterferona 1b) para a administração e como proceder para injetá-lo em si próprio(a). Leia as instruções cuidadosamente e siga-as passo a passo. Seu médico(a) ou o(a) assistente devem instruí-lo(a) e auxiliá-lo(a) na aprendizagem do procedimento e da técnica de autoadministração. Não tente fazer a autoadministração antes de se certificar de ter entendido corretamente como preparar a solução injetável e como injetá-la em si mesmo(a).

As instruções incluem as seguintes etapas principais:

- Como usar Betaferon® (betainterferona 1b);
 - Preparação para aplicação;
 - Processo de reconstituição, passo a passo;
 - Preparação da injeção;
 - Revisão do processo;
 - Escolha e preparação do local para a injeção e administração da solução de Betaferon® (betainterferona 1b) (1 mL) por via subcutânea (debaixo da pele);
 - Rotação dos locais de aplicação;
 - Registro de aplicação de Betaferon® (betainterferona 1b).
-
- **Como usar Betaferon® (betainterferona 1b)**

Passos para aplicação de Betaferon® (betainterferona 1b):

- Reconstituição de Betaferon® (betainterferona 1b) com o diluente;
- Escolha do local de injeção;
- Preparação da injeção;
- Injeção da solução de Betaferon® (betainterferona 1b).

Dentro de poucas semanas, a terapia irá tornar-se parte natural da sua rotina. Assim que iniciada, siga as seguintes recomendações:

- Manter o produto armazenado sempre no mesmo local de maneira adequada, fora do alcance das crianças. Assim, Betaferon® (betainterferona 1b) e os demais itens necessários estarão sempre fáceis de encontrar (para detalhes da condição de armazenagem ver “Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?”).
- Tentar administrar a injeção sempre no mesmo horário. Isso facilitará lembrar e programar um período de tempo em que você não será interrompido.
- Preparar cada dose apenas quando você estiver pronto para a injeção. Após reconstituir Betaferon® (betainterferona 1b), deve-se administrar a injeção imediatamente. Se Betaferon® (betainterferona 1b) não for utilizado imediatamente, ver “Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?”.



- Dicas importantes

- Utilizar Betaferon® (betainterferona 1b) conforme orientação de seu médico. Verificar sempre a dosagem.
- Manter as seringas e o descarte de seringa fora do alcance de crianças; manter o acesso restrito, se possível.
- Nunca reutilizar seringas e agulhas.
- Utilizar sempre as técnicas descritas para assepsia.
- Descartar as seringas usadas somente em unidades de descarte apropriado.

➤ **Preparação para aplicação**

- Escolha do local de aplicação

Decidir o local de aplicação que será usado antes de preparar a injeção. Betaferon® (betainterferona 1b) deve ser injetado na camada gordurosa entre a pele e o músculo (ou seja, por via subcutânea, aproximadamente 8 a 12 mm abaixo da pele). Os melhores locais de injeção são onde a pele é frouxa e macia, e afastado das articulações, nervos, ossos e outras estruturas importantes ou sensíveis.

O local de aplicação deve ser trocado a cada injeção. Se algumas áreas forem muito difíceis de alcançar, você pode precisar de alguém para ajudá-lo com as aplicações. Seguindo a sequência descrita no esquema abaixo, você irá voltar ao primeiro local de injeção após 8 aplicações (16 dias). Isso dará chance de recuperação completa da área de aplicação antes de receber a próxima injeção.

Consultar o esquema de rotação apresentado no diagrama abaixo para aprender como escolher o local de aplicação.

- Medicação

Você vai precisar de:

- 1 frasco de Betaferon® (betainterferona 1b) (com pó liofilizado);
- 1 seringa preenchida com diluente (solução de cloreto de sódio 0,54% (p/v)) para Betaferon® (betainterferona 1b);
(certifique-se que o protetor da agulha está firmemente preso à seringa diluente)
- 1 adaptador de frasco com uma agulha acoplada;
- 2 envelopes com lenço com álcool para limpeza da pele e frasco.

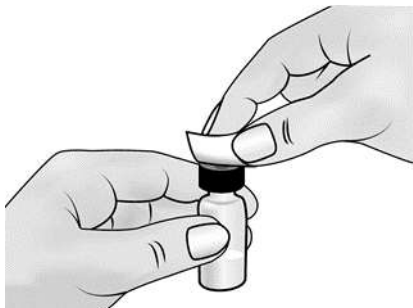
Adicionalmente você irá precisar de uma unidade de descarte para as seringas e agulhas utilizadas.



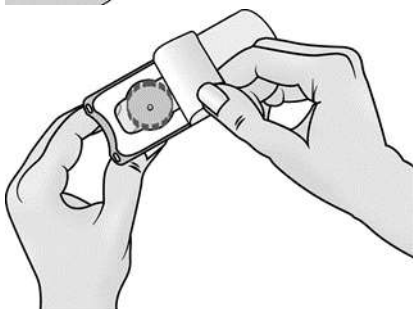
➤ **Processo de reconstituição, passo a passo**

1 - Lave cuidadosamente as mãos com água e sabão antes de começar.

2 - Abra o frasco de Betaferon® (betainterferona 1b) e coloque-o sobre a mesa. É melhor não utilizar suas unhas, pois elas podem quebrar – use os dedos.

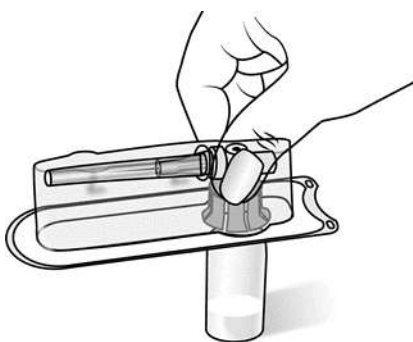


3 - Limpe o topo do frasco com o lenço com álcool, movendo o lenço apenas em uma direção e deixe-o no topo do frasco.



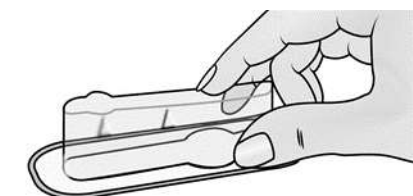
4 - Abra a embalagem do adaptador de frasco, sem retirá-lo de dentro da embalagem. **Não remova o adaptador do frasco de dentro da embalagem.**

Tenha cuidado para não tocar no adaptador do frasco. Isto é importante para mantê-lo estéril.

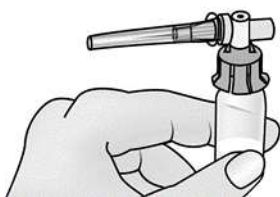


5 - Apoie o frasco numa superfície plana enquanto o adaptador é acoplado.

6 - Remova o lenço com álcool de cima do frasco de Betaferon® (betainterferona 1b). Coloque a embalagem contendo o adaptador de frasco, em cima do frasco. Pressione com o polegar e o indicador ou a palma da mão até que se perceba que o adaptador foi encaixado.

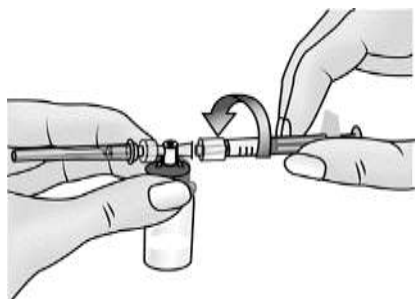


7 - Remova a embalagem do adaptador, segurando-a pelas laterais. Agora pode acoplar a seringa preenchida com diluente ao adaptador.





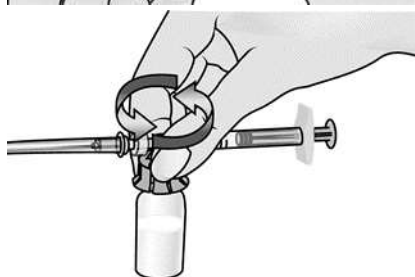
8 - Pegue a seringa. Remova a tampa laranja da seringa preenchida, girando-a. Descarte a tampa.



9 - Conecte a seringa na abertura lateral do adaptador inserindo a ponta da seringa e apertando cuidadosamente, girando-a no sentido horário (ver a seta) para encaixar a seringa no adaptador.



10 - Segure a seringa montada por baixo do frasco. Pressione lentamente o êmbolo de toda a seringa para transferir todo o diluente ao frasco. Solte o êmbolo. O êmbolo deve retornar à sua posição original.



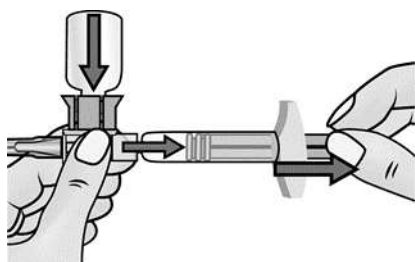
11 - Com a seringa ainda encaixada, movimente o frasco gentilmente para dissolver completamente o pó liofilizado de Betaferon® (betainterferona 1b). **Não agite o frasco.**



12 - Examine a solução cuidadosamente. Deve ser límpida e não deve conter partículas. Se a solução contiver partículas ou apresentar alteração de cor, descarte-a e inicie novamente o processo com uma nova seringa e um novo frasco retirados da embalagem.

Se o frasco apresentar espuma, o que pode acontecer se for agitado ou misturado vigorosamente, deixe-o em repouso até que a espuma desapareça.

➤ **Preparação da Injeção**

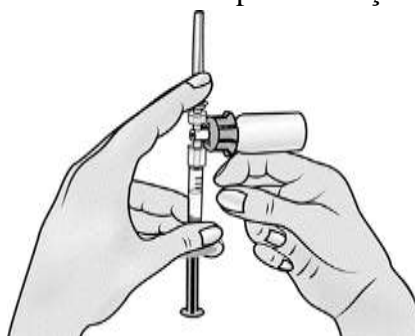


1 - No caso do êmbolo voltar à sua posição original, pressione-o novamente e mantenha-o assim. Para preparar a injeção, vire o conjunto seringa-adaptador-frasco de forma que o frasco fique em cima. Isso faz com que a solução flua para dentro da seringa.

Mantenha a seringa na horizontal.

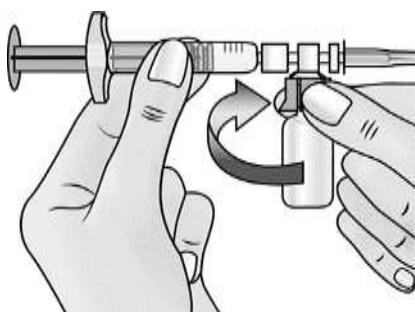
Puxe lentamente o êmbolo para trás, a fim de encher a seringa com a solução.

2 - Vire a seringa de forma que a agulha aponte para cima. Isso faz com que as bolhas de ar subam ao topo da solução.



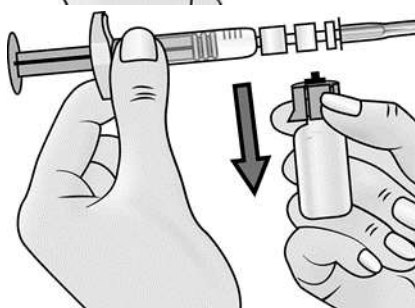
3 - Remova as bolhas de ar batendo gentilmente na seringa e empurrando o êmbolo até a marca de 1 mL, ou o volume receitado pelo seu médico. Se a solução for expelida para dentro do frasco junto com as bolhas de ar, puxe o êmbolo um pouco para trás para voltar a solução do frasco para dentro da seringa. Faça isso até que as bolhas sumam e contenha 1 mL de solução na seringa, ou o volume prescrito por seu médico.

Importante: retorne a seringa encaixada à posição horizontal com o frasco no topo quando for retirar a solução novamente.



4 - Então, segure o adaptador azul do frasco e remova-o da seringa **girando-o** na direção de seu corpo e puxando-o no sentido contrário da seringa.

Segure apenas o adaptador plástico azul para remover. Mantenha a seringa na posição horizontal com o frasco abaixo da seringa.



5 - A remoção do frasco e do adaptador da seringa garante que a solução fluirá pela agulha quando for aplicada.

6 - Agora a solução de Betaferon® (betainterferona 1b) está pronta para ser aplicada. Se por alguma razão você não aplicar Betaferon® (betainterferona 1b) imediatamente, você pode manter sob refrigeração a solução reconstituída na seringa por até 3 horas antes do uso. Tenha certeza que o protetor da agulha está adequadamente fixado enquanto a seringa é armazenada na geladeira. Não congele a solução e não espere mais



de 3 horas para aplicá-la. Se passar mais de 3 horas, descarte a medicação e prepare uma nova injeção. É melhor aquecer em suas mãos antes de aplicá-la para evitar dor.

➤ **Revisão do processo**

1. Retirar os materiais de dentro da embalagem;
2. Encaixar o adaptador ao frasco;
3. Encaixar a seringa ao adaptador do frasco;
4. Pressionar o êmbolo da seringa para transferir o diluente;
5. Virar a seringa encaixada, então puxar o êmbolo;
6. Remover o frasco da seringa – a solução de Betaferon® (betainterferona 1b) está pronta para a aplicação;

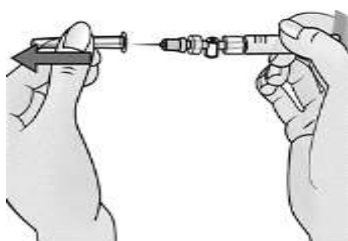
Nota: A injeção deve ser administrada imediatamente após a mistura (se houver demora, a solução deve ser mantida sob refrigeração e injetada dentro do intervalo máximo de 3 horas). A solução não deve ser congelada.

➤ **Escolha e preparação do local de injeção e aplicação da solução de Betaferon® (betainterferona 1b) (1,0 mL) por via subcutânea (debaixo da pele)**

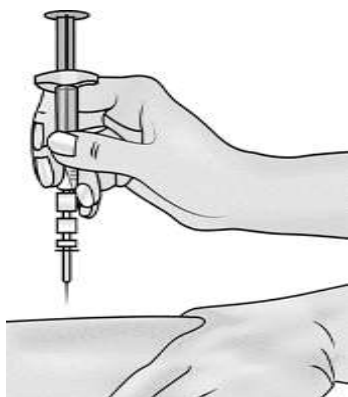
1 - Escolha um local para aplicação (ver diagrama abaixo).

Importante: Não aplique em áreas que apresentem inchaços, protuberâncias, nódulos sólidos, dor, alteração de cor, depressões, formação de crostas ou rachaduras. Converse com seu médico(a) ou o(a) profissional de saúde sobre estas ou qualquer outra anormalidade encontrada.

2 - Use um lenço com álcool para limpar a pele no local da aplicação. Deixe secar. Descarte o lenço.



3 - Retire o protetor da agulha: puxe-o, não torça.



4 - Suavemente, aperte entre os dedos a pele ao redor do local desinfetado (para levantá-la um pouco).

5 - Introduza a agulha na pele em um ângulo de 90°, com um gesto rápido e firme. Segure a seringa como se fosse um lápis ou um dardo.

6 - Injete o produto, pressionando o êmbolo lenta e continuamente, até a seringa ficar vazia.

7 - Descarte a seringa em uma unidade de descarte.

➤ **Rotação dos locais de aplicação (veja o desenho abaixo)**

A mudança dos locais ajuda a prevenir infecções, pois assim o local tem tempo para recuperar-se da última injeção. É conveniente saber, antes da preparação da sua seringa, qual será o local da aplicação. O esquema apresentado no diagrama abaixo irá auxiliá-lo a variar os locais adequadamente. Por exemplo, se você administrar a primeira aplicação no lado direito do abdômen, escolha o lado esquerdo do abdômen para a segunda aplicação, alterne para a coxa direita para a terceira aplicação e assim por diante, de acordo com o esquema, até que todas as possíveis áreas adequadas do corpo tenham sido utilizadas. Mantenha um registro de quando e onde você aplicou cada injeção. Uma maneira de realizar esta operação é anotar essas informações em um calendário.

Seguindo este esquema, você retornará à primeira área utilizada (por exemplo, o lado direito do abdômen) após 8 aplicações (16 dias). Isso é chamado de um Ciclo de Rotação. No exemplo de esquema abaixo cada área é dividida novamente em 6 locais de aplicação (todos juntos totalizam 48 locais de aplicação), parte esquerda, direita, superior, central e inferior da respectiva área. Se você voltar para uma área depois de um Ciclo de Rotação, escolha a área de aplicação mais distante da anteriormente utilizada. Se alguma área começar a ficar sensível, fale com o seu médico ou enfermeira sobre escolher outro local de aplicação.

- Esquema de Rotação

Para ajudá-lo a alternar o local de aplicação, recomendamos que você mantenha um registro da data e local da sua aplicação. Você pode usar o esquema de rotação a seguir:

Ciclo de Rotação 1: as primeiras 8 aplicações devem seguir a sequência da área 1 para a área 8, utilizando apenas a seção esquerda superior de cada área.

Ciclo de Rotação 2: as próximas 8 aplicações devem iniciar novamente na área 1 mas devem ser aplicadas na seção direita inferior de cada área.



Ciclo de Rotação 3: as seguintes 8 aplicações das próximas séries devem iniciar na área 1 e alternar para o centro esquerdo de cada área.

Seguindo esta sequência, cada área terá a oportunidade de se recuperar totalmente antes de receber uma nova aplicação.

➤ **Registro das aplicações de Betaferon® (betainterferona 1b)**

- Instruções para manter registro dos locais e datas de aplicação

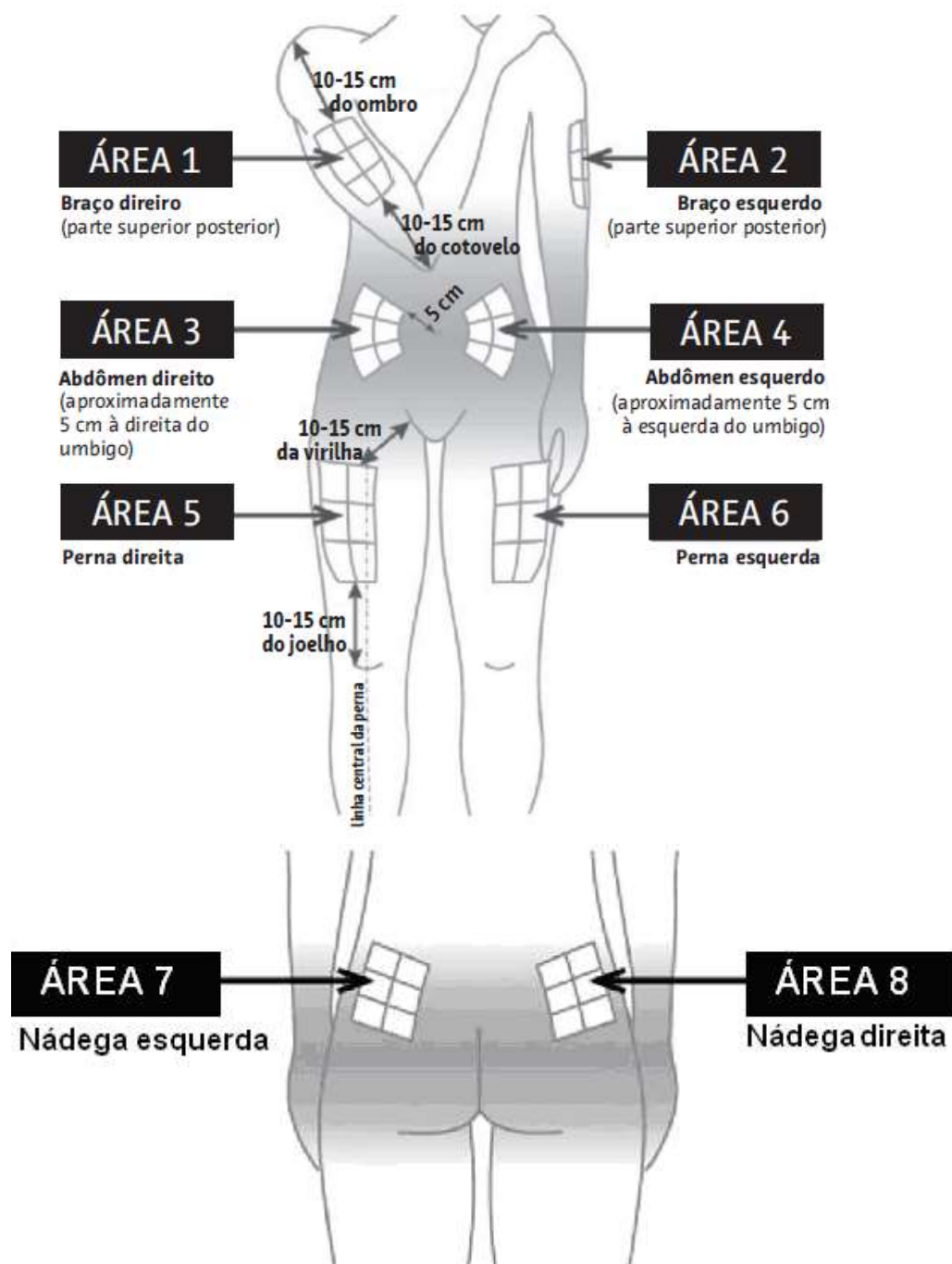
Comece com a primeira aplicação (ou a última se você já for usuário de Betaferon® (betainterferona 1b)).

Selecione a área de aplicação. Se você já está utilizando Betaferon® (betainterferona 1b) comece com a área que não foi utilizada durante o último Ciclo de Rotação (por exemplo, nos últimos 16 dias).

Depois da aplicação, preencha em seu registro de medicação a área utilizada e a data (ver exemplo de registro das aplicações de Betaferon® (betainterferona 1b)).

VE0121-CCDS15(15c)

Locais de aplicação:





Exemplo de registro das aplicações de Betaferon® (betainterferona 1b):

Braço direito

04/12	
	20/12

Braço esquerdo

06/12	

Abdômen direito

08/12	

Abdômen esquerdo

10/12	

Perna direita

12/12	

Perna esquerda

14/12	

Nádega esquerda

18/12	

Nádega direita

16/12	

10-15 cm do ombro

10-15 cm do cotovelo

5 cm

10-15 cm da virilha

10-15 cm do joelho

linha central da perna