

BESREMI

alfaropeginterferona 2b

Pint Pharma

500 mcg/mL

Solução injetável

BULA PROFISSIONAL DA SAÚDE

Besremi
alfarropoginterferona 2b

APRESENTAÇÃO:

Besremi 250mcg/0,5mL: Cartucho contendo 1 seringa preenchida com 0,5 mL de solução injetável e 1 agulha para injeção.

Besremi 500mcg/mL: Cartucho contendo 1 seringa preenchida com 1,0 mL de solução e 1 agulha para injeção.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Besremi 250mcg em seringa preenchida com 0,5mL de solução

Cada 0,5 mL de solução da seringa preenchida contém 250mcg de alfarropoginterferona 2b, medida em uma base de proteína, que corresponde a 500 mcg/mL

Besremi 500mcg em seringa preenchida com 1,0mL de solução

Cada mL de solução da seringa preenchida contém 500 mcg de alfarropoginterferona 2b, medida em uma base de proteína, que corresponde a 500 mcg/mL.

A concentração indica a quantidade da porção de alfa interferona 2b do alfarropoginterferona 2b sem considerar a peguilação.

A alfarropoginterferona 2b é um conjugado covalente da proteína alfa interferona 2b, produzida em células de *Escherichia coli* por tecnologia de DNA recombinante, com uma porção de metoxipolietilenoglicol (mPEG).

A potência desse medicamento não deve ser comparada à de outra proteína peguilada ou não peguilada da mesma classe terapêutica.

Excipientes: Cada seringa preenchida contém 10 mg de álcool benzílico por mL. Cloreto de sódio, acetato de sódio, ácido acético, álcool benzílico, polissorbato 80, água para injetáveis.

AVISO: RISCO DE DISTURBIOS GRAVES

Risco de distúrbios graves: Os produtos de interferon alfa podem causar ou agravar distúrbios neuropsiquiátricos, autoimunes, isquêmicos e infecciosos fatais ou com risco de vida. Os pacientes devem ser monitorados de perto com avaliações clínicas e laboratoriais periódicas. A terapia deve ser suspensa em pacientes com sinais ou sintomas persistentemente graves ou agravados dessas condições. Em muitos casos, mas não em todos, esses distúrbios desaparecem após a interrupção da terapia. Consultar item 5. Advertências e precauções e item 9. Reações adversas.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÃO

O Besremi é indicado para tratamento em adultos com Policitemia Vera.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e segurança do Besremi foram avaliadas no estudo PEGINVERA, um estudo prospectivo, multicêntrico e de braço único com duração de 7,5 anos. O estudo incluiu 51 adultos com Policitemia vera. A idade média no início do estudo foi de 56 anos (variação de 35 a 82 anos) com 20 (39%) mulheres e 31 (61%) homens. Todos os pacientes tinham a mutação JAK2V617F, com 16% dos pacientes diagnosticados recentemente; 84% tinham doença conhecida com duração média de 2,2 anos. Um terço (33%) dos

pacientes estava em tratamento com hidroxiureia (HU) no início do estudo. No início do estudo, a média \pm hematócrito, plaquetas e leucócitos foi de $45\% \pm 4,0\%$, $457 \times 10^9 / L \pm 187 \times 10^9 / L$ e $11,8 \times 10^9 / L \pm 5,2 \times 10^9 / L$, respectivamente. O tamanho médio do baço foi de 13,2 cm, com 16 (31%) apresentando esplenomegalia (definida como um diâmetro longitudinal de >12 cm para mulheres e >13 cm para homens). Onze pacientes (22%) tinham história prévia de evento cardiovascular importante, incluindo embolia pulmonar (6), acidente vascular cerebral (2), infarto do miocárdio (2) e trombose da veia porta (1).

Na fase I, a dose máxima tolerada, definida como a dose mais elevada administrada sem toxicidades limitantes da dose, foi determinada em 540 mcg. No estágio II, um escalonamento de dose intra-paciente começou em 150 mcg, ou 100 mcg se titulando a partir da hidroxiureia, ou na dose mais alta alcançada nos pacientes incluídos durante o estágio I. A titulação com Besremi ocorreu a cada duas semanas nas doses de 225 mcg, 300 mcg, 400 mcg e 450 mcg, com o escalonamento da dose parando quando os parâmetros hematológicos estavam estabilizados. Para pacientes em transição de hidroxiureia, a dose de hidroxiureia foi reduzida nas primeiras 12 semanas de tratamento para evitar toxicidade. Após pelo menos um ano de terapia e em um tempo médio de 21,5 meses, 28 pacientes elegíveis no estudo PEGINVERA aumentaram o intervalo de dosagem para uma vez a cada 4 semanas. Devido a alterações na formulação, a dose inicial recomendada, as quantidades de titulação e a dose máxima de Besremi diferem ligeiramente daquelas usadas no estudo [veja item 8. Posologia e modo de usar].

A duração média da exposição ao tratamento foi de 61 meses e 53% dos pacientes completaram pelo menos 60 meses de tratamento. Trinta e seis pacientes completaram um ano de tratamento, com onze pacientes interrompendo após um ano de tratamento, principalmente devido a eventos adversos emergentes do tratamento. A dose média de Besremi foi de 237 mcg (± 110) durante o período de tratamento.

A eficácia do Besremi foi avaliada no estudo PEGINVERA avaliando a resposta hematológica completa (RHC) definida como hematócrito $<45\%$ e ausência de flebotomia nos últimos 2 meses, plaquetas $\leq 400 \times 10^9/L$ e leucócitos $\leq 10 \times 10^9/L$, tamanho normal do baço (diâmetro longitudinal ≤ 12 cm para mulheres e ≤ 13 cm para homens) avaliado por ultrassonografia e ausência de eventos tromboembólicos.

A resposta hematológica completa na população tratada durante o período de administração foi de 61% (31/51) (IC 95%: 46, 74). A duração média da resposta foi de 14,3 meses (IC 95%: 5,5, 30,1).

Entre os pacientes da população tratada que alcançaram uma RHC, o tempo médio de resposta foi de 7,8 meses de tratamento com Besremi. Foram necessários 1,2 anos de tratamento com Besremi para 50% dos pacientes (sem tratamento prévio de hidroxiureia) para atingir uma RHC e 1,4 anos para 50% dos pacientes com uso prévio de hidroxiureia para atingir um RHC.

Uma resposta hematológica baseada apenas em hematócrito, plaquetas e leucócitos foi alcançada entre 80% dos pacientes tratados com Besremi (41/51) (IC 95%: 67, 90). A duração média dessa resposta foi de 20,8 meses (IC 95%: 13,0, 43,8).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

- **Propriedades farmacodinâmicas**

Mecanismo de ação

A alfarropeginterferona 2b pertence à classe de interferons de tipo I que exibem os seus efeitos celulares, através da ligação a um receptor transmembrana denominado receptor de interferon alfa (IFNAR). A ligação ao IFNAR inicia uma cascata de sinalização a jusante através da ativação de quinases, particularmente da Janus quinase 1 (JAK1) e da tirosina quinase 2 (TYK2) e do transdutor de sinal e ativador das proteínas de transcrição (STAT). A translocação nuclear das proteínas STAT controla diferentes programas de expressão de genes e exibe vários efeitos celulares. Foi demonstrado que o interferon alfa tem um efeito inibidor sobre a proliferação das células hematopoiéticas e precursoras de fibroblastos da medula óssea e é antagonizado pela ação dos fatores de crescimento e outras citocinas que desempenham um papel no desenvolvimento da mielofibrose. Estas ações podem estar envolvidas nos efeitos terapêuticos da alfarropeginterferona 2b na Policitemia vera.

Além disso, foi demonstrado que o interferon alfa consegue diminuir a carga de alelos *JAK2V617F* com

mutação em pacientes com Policitemia vera (uma mutação pontual V617F na quinase JAK2 é uma indicação de Policitemia vera que está presente em aproximadamente 95% dos pacientes).

A alfarropeginterferona 2b, como outros interferons alfa, suprime o clone maligno que causa a policitemia vera e, subsequentemente, pode adiar o início ou evitar sequelas a longo prazo da policitemia vera.

Efeitos farmacodinâmicos

Eletrofisiologia Cardíaca

Nos estudos de Fase 3/3b combinados, a maioria dos pacientes nos grupos de tratamento com alfarropeginterferona 2b e controle apresentou intervalos QTcF máximos pós-basais ≤ 480 msec. Seis pacientes no grupo de tratamento com alfarropeginterferona 2b tinham intervalos QTcF > 480 msec (variação: 485 a 501 msec) e 2 pacientes no grupo controle tinham intervalos QTcF > 480 msec (484 e 550 msec). Os dados gerados nos estudos clínicos não indicam o potencial da alfarropeginterferona 2b para prolongar o intervalo QTc em uma extensão clinicamente significativa.

Eficácia

A eficácia da alfarropeginterferona-2b depende da estabilização dos parâmetros hematológicos (hematócrito $< 45\%$, plaquetas $< 400 \times 10^9/L$ e leucócitos $< 10 \times 10^9/L$). Análises farmacocinético-farmacodinâmicas demonstraram que a redução dos parâmetros hematológicos individuais é dependente das concentrações da alfarropeginterferona 2b. A resposta hematológica completa (RHC, definida como um paciente que atinge hematócrito $< 45\%$ sem flebotomia [pelo menos 3 meses desde a última flebotomia], plaquetas $< 400 \times 10^9/L$ e leucócitos $< 10 \times 10^9/L$) aumentou com o aumento da área sob a curva da alfarropeginterferona 2b em um intervalo de dosagem.

Segurança

A ocorrência de trombocitopenia de qualquer grau e elevação da gama-glutamil transferase de qualquer grau está significativamente relacionada às concentrações mínimas (C_{min}) da alfarropeginterferona 2b.

- **Propriedades farmacocinéticas**

Absorção

A absorção da alfarropeginterferona 2b mantém-se em pacientes, sendo o pico das concentrações séricas alcançado após 3 a 6 dias.

A biodisponibilidade absoluta da alfarropeginterferona 2b administrada por via subcutânea não foi investigada em humanos. Assim, não é possível fazer uma estimativa válida da biodisponibilidade absoluta. Com base em dados de macacos, é de aproximadamente 80%, o que é semelhante à observada para o interferon alfa-2a peguilado.

Distribuição

A alfarropeginterferona 2b é encontrada principalmente na corrente sanguínea e no líquido extracelular, conforme observado pelo volume de distribuição no estado estacionário (V_d) de 6,6 a 17 litros em pacientes após administração subcutânea (intervalo de dose de 50–450 microgramas). A C_{max} média foi de 2,4 ng/ml (com uma dose de 50–80 microgramas) a 49 ng/ml (com uma dose de 450 microgramas) e a AUC_{0-t} variou de 28,5 ng.h/ml (com uma dose de 50–80 microgramas) a 552,6 ng.h/ml (com uma dose de 450 microgramas) em doentes após administração subcutânea de múltiplas doses. Em voluntários saudáveis observou-se uma variabilidade interindividual de 25% e 35% para AUC e C_{max} , respectivamente.

A partir de estudos do equilíbrio de massa, da distribuição nos tecidos e de auto-radioluminografia de todo o corpo realizados em ratos, foi demonstrado que um medicamento com interferon alfa similar (interferon alfa-2a peguilado) foi distribuído para o fígado, rins e medula óssea além de se encontrar em elevada concentração no sangue.

Biotransformação

O metabolismo da alfarropeginterferona 2b não está totalmente caracterizado. A ligação do interferon alfa-2b a uma metade de polietilenoglicol ramificada de elevado peso molecular (40 kDa) é considerada a principal razão para as diferenças na eliminação em comparação com interferons não peguilados. Estudos realizados em ratos com um medicamento com interferon alfa similar (interferon alfa-2a peguilado)

demonstraram que a eliminação decorre principalmente através do metabolismo hepático. A mesma via de eliminação é considerada para a alfarropeginterferona 2b.

Estudos de interação farmacocinéticos realizados em humanos com o interferon alfa-2a peguilado indicaram um efeito inibidor moderado em substratos metabolizados pelo CYP1A2 e CYP2D6 (ver item 6. Interações Medicamentosas).

Eliminação

A eliminação da alfarropeginterferona 2b não está totalmente caracterizada. Estudos realizados com um medicamento com interferon alfa similar (interferon alfa-2a peguilado) indicaram que os rins são um órgão importante para a excreção de produtos metabólicos radiomarcados (estudo em ratos) e que a depuração sistêmica do interferon alfa-2a peguilado em humanos é cerca de 100 vezes inferior quando comparado com o interferon alfa-2a não peguilado nativo.

Após administração subcutânea de várias doses (intervalo de doses de 50 –500 microgramas), a meia vida terminal da alfarropeginterferona 2b em pacientes é de aproximadamente 6 a 10 dias e a depuração da alfarropeginterferona 2b é de 0,023 a 0,061 L/h.

O envolvimento de proteínas de transporte na absorção, na distribuição e na eliminação da alfarropeginterferona 2b não é conhecido.

Linearidade/não linearidade

Num intervalo de dose de 24 microgramas a 270 microgramas, a $C_{\text{máx}}$ da alfarropeginterferona 2b aumentou proporcionalmente com a dose num estudo farmacocinético com participantes saudáveis. Foi observado um aumento mais elevado que proporcional na exposição. A variabilidade entre participantes para a alfarropeginterferona 2b foi de 35% ($C_{\text{máx}}$) e de 25% (AUC).

• Dados de segurança não clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

O interferon alfa demonstrou ser abortivo em primatas e a alfarropeginterferona 2b demonstrou ter um efeito semelhante. Os efeitos na fertilidade não foram avaliados.

O potencial carcinogênico não foi avaliado.

Não se sabe se a substância ativa é excretada no leite animal ou humano (ver item 5. Advertências e Precauções).

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes;
- Existência ou história de transtornos psiquiátricos graves, particularmente depressão grave, ideação suicida ou tentativa de suicídio;
- Cirrose hepática descompensada (Child-Pugh B ou C);
- História ou presença de doença autoimune;
- Receptores de transplante imunossuprimidos.
- Doença tireoidiana preexistente, exceto se puder ser controlada com tratamento convencional;
- Doença cardiovascular grave preexistente (ou seja, hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva \geq classe 2 NYHA), arritmia cardíaca grave, estenose significativa das artérias coronárias, angina instável) ou acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio recentes;
- Combinação com telbivudina (ver item 6. Interações Medicamentosas);
- Estágio final de doença renal (TFG < 15 ml/min).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Rastreabilidade

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

Fase de titulação de dose

A posologia recomendada para a fase de titulação da alfarropeginterferona 2b (ver item 8. Posologia e Modo de Usar) resulta num tempo prolongado para atingir a dose ótima individual em comparação com a hidroxycarbamida. Em um estudo clínico em policitemia vera, a fase final média de titulação individual para a alfarropeginterferona 2b foi atingida após aproximadamente 3,7 meses, enquanto para a hidroxycarbamida, foi após aproximadamente 2,6 meses de tratamento.

Durante a fase de titulação, a eficácia para reduzir o risco cardiovascular e tromboembólico da doença subjacente pode não ficar totalmente estabelecida. Os pacientes devem ser monitorizados de perto, particularmente durante a fase de titulação; a contagem sanguínea completa, incluindo a determinação do nível de hematócrito e a contagem de leucócitos e de plaquetas, deve ser realizada regularmente, mesmo após a dose ótima individual ter sido determinada. Uma flebotomia como tratamento de resgate para normalizar a hiperviscosidade sanguínea pode ser necessária.

Sistema endócrino

Antes de iniciar a terapia com a alfarropeginterferona 2b, qualquer doença tireoidiana pré-existente deve ser tratada e controlada com terapia convencional. Pacientes que desenvolvam sintomas indicativos de disfunção da tiroide durante a terapêutica com alfarropeginterferona 2b devem ser avaliados em relação aos níveis de hormônio estimulante da tiroide (TSH). Se os níveis de TSH puderem ser controlados dentro do intervalo normal, é possível continuar o tratamento.

Foi observada diabetes mellitus com outros medicamentos com interferon alfa (ver item 9. Reações Adversas). Pacientes com esta condição que não podem ser controlados com medicação de forma eficaz não devem iniciar a terapia com a alfarropeginterferona 2b. Pacientes que desenvolverem esta condição durante o tratamento e não possam ser controlados por medicamentos devem descontinuar a terapia com a alfarropeginterferona 2b.

Sistema nervoso central (SNC)

Foram observados efeitos no SNC, particularmente depressão, em alguns pacientes tratados com a alfarropeginterferona 2b durante o programa de desenvolvimento clínico (ver item 9. Reações Adversas). Foram observados com outros medicamentos com interferon alfa outros efeitos no SNC, incluindo ideação suicida, tentativa de suicídio, agressão, transtorno bipolar, mania e confusão. Os pacientes devem ser monitorizados atentamente em relação a sintomas de doenças do foro psiquiátrico, devendo o médico responsável considerar o controle do tratamento caso tais sintomas surjam. Se os sintomas psiquiátricos se agravarem, recomenda-se a descontinuação do tratamento com a alfarropeginterferona 2b. A alfarropeginterferona 2b não pode ser administrada em pacientes com antecedentes ou que apresentem atualmente doenças do foro psiquiátrico graves, sobretudo depressão grave, ideação suicida, ou tentativa de suicídio (ver item 4. Contraindicações).

Sistema cardiovascular

Efeitos cardíacos, que incluem cardiomiopatia, infarte do miocárdio, fibrilação auricular e doença isquêmica das artérias coronárias foram associados ao tratamento com interferon alfa (ver item 9. Reações Adversas). Pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes ou com antecedentes destas doenças devem ser atentamente monitorizados durante o tratamento com a alfarropeginterferona 2b. Este medicamento é contraindicado em pacientes com doença cardiovascular grave preexistente ou em pacientes que tenham recentemente sofrido um acidente vascular cerebral ou infarte do miocárdio.

Diminuição da contagem de sangue periférico

Ocorreram contagens sanguíneas periféricas diminuídas em pacientes que receberam produtos com interferon alfa, incluindo Besremi. Essas toxicidades podem incluir trombocitopenia (aumentando o risco de sangramento), anemia e leucopenia (aumentando o risco de infecção), e também pancitopenia (níveis baixos de glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas). Trombocitopenia de grau 3 (contagem de plaquetas <50.000 – 25.000/mm³) ou superior ocorreu em 2% dos pacientes tratados com Besremi. Anemia de grau 3 (Hgb < 8 g/dL) ou superior ocorreu em 1% dos pacientes tratados com Besremi. Leucopenia de grau 3

(contagem de leucócitos $<2.000 - 1.000/\text{mm}^3$) ou superior ocorreu em 2% dos pacientes tratados com Besremi. A infecção ocorreu em 48% dos pacientes tratados com Besremi, enquanto infecções graves ocorreram em 8% dos pacientes tratados com Besremi. Monitore o hemograma completo na linha de base, durante a titulação e a cada 3-6 meses durante a fase de manutenção. Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas de infecção ou sangramento.

Sistema respiratório

Doenças respiratórias tais como infiltração pulmonar, pneumonite, pneumonia, ou hipertensão arterial pulmonar foram raramente observadas em pacientes tratados com interferon alfa (ver item 9. Reações Adversas). Alguns eventos resultaram em insuficiência respiratória ou morte. Os pacientes que desenvolvam sintomas respiratórios devem ser monitorizados atentamente e, se necessário, o tratamento com a alfarropeginterferona 2b deverá ser descontinuado.

Desordens Oftalmológicas

Raramente foram observadas doenças oftalmológicas graves tais como retinopatia, hemorragia da retina, exsudato da retina, descolamento da retina e oclusão de artéria ou veia da retina, que podem resultar em cegueira, em pacientes tratados com interferon alfa (ver item 9. Reações Adversas). Os pacientes devem ser submetidos a exames oculares antes e durante o tratamento com alfarropeginterferona 2b, especialmente pacientes com retinopatia associada a doença, como a diabetes mellitus ou a hipertensão. Qualquer paciente que apresente diminuição ou perda de visão ou que tenha outros sintomas oculares deve realizar exame oftalmológico imediatamente. A descontinuação da alfarropeginterferona 2b deve ser considerada em pacientes que desenvolvam novas doenças oculares ou que apresentem agravamento de doenças oculares existentes.

Hipersensibilidade aguda

Raramente foram observadas reações de hipersensibilidade agudas graves (por exemplo, urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia) com outros medicamentos com interferon alfa. Se isto ocorrer, deve se descontinuar o tratamento com alfarropeginterferona 2b e deve ser imediatamente iniciado um tratamento médico adequado. Erupções cutâneas transitórias não requerem interrupção do tratamento.

Pancreatite

Ocorreu pancreatite em pacientes recebendo produtos com interferon alfa, incluindo Besremi. Pancreatite foi relatada em 2,2% dos pacientes que receberam Besremi. Os sintomas podem incluir náuseas, vômitos, dor abdominal superior, distensão abdominal e febre. Os pacientes podem apresentar níveis elevados de lipase, amilase, contagem de glóbulos brancos ou alteração da função renal/hepática. Interrompa o tratamento com Besremi em pacientes com possível pancreatite e avalie imediatamente. Considere a descontinuação de Besremi em pacientes com pancreatite confirmada.

Colite

Ocorreu colite ulcerativa ou hemorrágica/isquêmica fatal e grave em pacientes recebendo produtos com interferon alfa, alguns casos ocorrendo 12 semanas após o início do tratamento. Os sintomas podem incluir dor abdominal, diarreia com sangue e febre. Suspenda o Besremi em pacientes que desenvolverem estes sinais ou sintomas. A colite pode desaparecer dentro de 1 a 3 semanas após a interrupção do tratamento.

Hiperlipidemia

Ocorreu hiperlipidemia em pacientes tratados com produtos de interferon alfa, incluindo Besremi. Hiperlipidemia, hipertrigliceridemia ou dislipidemia ocorreram em 3% dos pacientes que receberam Besremi. Triglicérides elevados podem resultar em pancreatite. Monitore os triglicérides séricos antes do tratamento com Besremi e intermitentemente durante a terapia e controle quando elevados. Considere a descontinuação de Besremi em pacientes com triglicérides persistentemente e acentuadamente elevados.

Função hepática

A terapia com interferon alfa tem sido associada a hepatotoxicidade caracterizada por aumentos potencialmente significativos das enzimas hepáticas. Foi notificada insuficiência hepática em pacientes infectados pelo vírus da hepatite C em tratamento com outros medicamentos contendo interferon alfa (ver item 9. Reações Adversas).

Foram observados aumentos nos níveis de ALT (≥ 3 vezes o limite superior normal), AST (≥ 3 vezes o limite

superior normal), GGT (≥ 3 vezes o limite superior normal) e bilirrubina (> 2 vezes o limite superior normal) nos pacientes em tratamento com alfarropeginterferona 2b. Estes aumentos foram geralmente transitórios e ocorreram durante o primeiro ano de tratamento.

Foram notificadas doenças hepáticas em pacientes após terapia prolongada com alfarropeginterferona 2b (ver item 9. Reações Adversas). As enzimas hepáticas e a função hepática devem ser regularmente controladas em pacientes em terapia prolongada com alfarropeginterferona 2b. O tratamento com alfarropeginterferona 2b deve ser descontinuado quando, apesar da redução da dose, o aumento das enzimas hepáticas for progressivo e clinicamente significativo. Em pacientes que desenvolvam evidências de descompensação hepática durante o tratamento, a alfarropeginterferona 2b deve ser descontinuada. A alfarropeginterferona 2b é contraindicada em pacientes com cirrose hepática descompensada (ver item 4. Contraindicações).

Toxicidade Renal

Ocorreu toxicidade renal em pacientes recebendo produtos com interferon alfa, incluindo Besremi. Durante a terapia com Besremi, foi relatado que $< 1\%$ dos pacientes desenvolveram insuficiência renal e $< 1\%$ dos pacientes tiveram nefropatia tóxica. Monitore a creatinina sérica no início e durante a terapia. Evite o uso de Besremi em pacientes com TFG < 30 mL/min. Interrompa o Besremi se ocorrer insuficiência renal grave durante o tratamento [ver item 8. Posologia e modo de usar (Populações especiais)].

Função renal

Independentemente da dose inicial ou do grau de comprometimento renal, os pacientes devem ser monitorizados. Se a função renal diminuir durante o tratamento, a terapia com alfarropeginterferona 2b deve ser descontinuada.

A alfarropeginterferona 2b é contraindicada em pacientes com doença renal em estágio terminal.

Doenças dentárias e periodontais

Foram notificadas doenças dentárias e periodontais, que podem levar à perda de dentes, com outros medicamentos com interferon alfa (ver item 9. Reações Adversas). Além disso, a boca seca pode ter um efeito deletério nos dentes e nas membranas mucosas bucais durante o tratamento a longo prazo com alfarropeginterferona 2b. Os doentes devem escovar os dentes minuciosamente duas vezes por dia e serem regularmente submetidos a exames dentários.

Doenças cutâneas

A utilização da alfarropeginterferona 2b está associada a doenças cutâneas (prurido, alopecia, erupção cutânea, eritema, psoríase, xerodermia, dermatite acneiforme, hiperqueratose, hiperidrose). Em caso de aparecimento ou agravamento destas doenças cutâneas, a interrupção do tratamento deve ser considerada.

Fertilidade, gravidez e amamentação

- Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em mulheres

O teste de gravidez antes do tratamento é recomendado para mulheres com potencial para engravidar.

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com alfarropeginterferona 2b, salvo se discutido de outra forma com o médico.

- Gravidez

Os dados sobre a utilização do interferon alfa em gestantes são limitados. Estudos em animais não demonstram toxicidade reprodutiva. Foi reportado um efeito abortivo em primatas que receberam alfarropeginterferona 2b e outros produtos de interferon alfa.

O uso de Besremi não é recomendado durante a gravidez.

- Amamentação

Desconhece-se se a alfarropeginterferona 2b é excretada no leite humano. Não pode ser excluído um risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem de ser tomada uma decisão em relação à descontinuação da amamentação ou à descontinuação/abstenção da terapia com Besremi, levando em consideração o benefício da amamentação para o bebê e os benefícios terapêuticos para a mulher.

- Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito terapêutico com alfarropeginterferona 2b na fertilidade de mulheres e de homens.

Categoria de gravidez – B - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Este medicamento contém álcool benzílico, que pode ser tóxico, principalmente para recém-nascidos e crianças de até 3 anos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Os efeitos de Besremi sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Pacientes que sintam tonturas, sonolência ou alucinações (ver item 9. Reações Adversas) durante o tratamento com Besremi devem evitar conduzir ou utilizar máquinas.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação com a alfarropeginterferona 2b.

Em concentrações clinicamente relevantes, a alfarropeginterferona 2b não inibe a enzima CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4 *in vitro*. A alfarropeginterferona 2b não é um indutor das enzimas humanas CYP1A2, 2B6 e 3A4 *in vitro*. Nenhum ajuste de dosagem é necessário para medicamentos que são metabolizados por estas enzimas CYP450. A alfarropeginterferona 2b é um inibidor fraco dependente do tempo do CYP2A6 *in vitro*. Os medicamentos com índice terapêutico estreito metabolizados pelo CYP2A6 devem ser administrados com precaução e são necessários ajustes posológicos adequados com base na monitorização dos níveis sanguíneos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

Besremi deve ser armazenado sob refrigeração entre 2°C e 8°C na sua embalagem original para proteger da luz. Não congelar.

Este medicamento tem o prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Características físicas e organolépticas:

Besremi é uma solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

- **Posologia**

Fase de titulação

A dose é titulada individualmente com uma dose inicial recomendada de 100 mcg (ou 50 mcg em pacientes sob terapia citorrredutora prévia). A dose deve ser aumentada gradualmente em 50 mcg a cada duas semanas até a dose alvo de 500 mcg até que a resposta ideal seja alcançada ou intolerância (a resposta ideal é definida como hematócrito < 45% sem flebotomia nos últimos 3 meses, plaquetas < 400 x 10⁹/L e leucócitos < 10 x 10⁹/L. Para pacientes atualmente outra terapia citorrredutora, a dose dessa terapia citorrredutora deve ser diminuída gradualmente conforme apropriado, enquanto a dose da alfarropeginterferona 2b está sendo aumentada. A dose alvo máxima recomendada é de 500 microgramas injetadas a cada duas semanas. Pode

ser necessária flebotomia como tratamento de resgate para normalizar a hiperviscosidade sanguínea

Fase de Manutenção

Uma vez alcançada, a dose ideal deve ser mantida num intervalo de administração de duas semanas durante pelo menos 1,5 anos. Após esse período, a dose pode ser adaptada e/ou o intervalo de administração prolongado até um intervalo de quatro semanas, conforme for adequado para o paciente.

Caso ocorra eventos adversos durante o tratamento, a dose administrada deve ser reduzida ou o tratamento deve ser temporariamente descontinuado até os eventos adversos diminuírem; além disso, o tratamento deve ser reiniciado com uma dose mais baixa do que a dose que causou eventos adversos.

Caso se observe um aumento dos parâmetros hematológicos (hematócrito, plaquetas e/ou leucócitos), a dose e/ou os intervalos posológicos têm de ser adaptados individualmente.

- **Modo de usar**

Uso somente através da via subcutânea.

O local de injeção recomendado é ao redor da pele abdominal, mas não a menos de 5 cm do umbigo. A coxa também pode ser usada como local de injeção. Não injete em uma área onde a pele está irritada, avermelhada, machucada, infectada ou com cicatrizes.

- **Populações especiais**

Pacientes com insuficiência renal

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) ≥ 30 mL/min. Evite o uso de alfarropeginterferona 2b em pacientes com eGFR < 30 mL/min. (leia item “4. Contraindicações”).

Pacientes com insuficiência hepática

As enzimas hepáticas e a função hepática devem ser monitoradas regularmente em pacientes com terapia a longo prazo com alfarropeginterferona 2b. Em pacientes com cirrose compensada (ou seja, Child-Pugh A), outro interferon alfa peguilado (interferon alfa 2a peguilado) mostrou-se seguro. Não é necessário ajuste da dose de alfarropeginterferona 2b em pacientes adultos com comprometimento hepático leve.

A utilização de interferon alfa não foi avaliada em pacientes com cirrose descompensada (ou seja, Child-Pugh B ou C) e é contraindicada para estes pacientes (ver item 4. Contraindicações). Em pacientes que desenvolvam evidência de descompensação hepática durante o tratamento, a alfarropeginterferona 2b deve ser descontinuada.

Foram observados níveis aumentados de enzimas hepáticas em pacientes em tratamento com Besremi. Quando o aumento dos níveis de enzimas hepáticas é progressivo e persistente, a dose deve ser reduzida. Se o aumento das enzimas hepáticas for progressivo e clinicamente significativo apesar da redução da dose, ou se houver evidência de descompensação hepática, o tratamento deve ser descontinuado (ver item 5. Advertências e Precauções).

Idosos

Não são necessários ajustes na dose recomendada de alfarropeginterferona 2b quando se inicia o tratamento em pacientes idosos (ver item 3. Características Farmacológicas).

População pediátrica

A segurança e a eficácia do alfarropeginterferona 2b em crianças e adolescentes não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes são leucopenia (20,2%), trombocitopenia (18,5%), artralgia (13,5%), fadiga (12,4%), aumento da gama-glutamilttransferase (11,2%), síndrome gripal (11,2%), mialgia (10,7%), anemia (9,6%), aumento da alanina aminotransferase (8,4%), neutropenia (7,9%), pirexia (7,9%), aumento

da aspartato aminotransferase (7,3%), prurido (6,8%), dor nas extremidades (6,7%), alopecia (6,7%), cefaleias (6,2%), diarreia (5,7%), reação no local de injeção (5,6%), arrepios (5,1%) e tonturas (5,1%).

As reações adversas graves são a depressão (1,1%), fibrilação auricular (1,1%) e transtorno de stress agudo (0,6%).

Lista de reações adversas em tabela

Foram notificadas as seguintes reações adversas relacionadas com o tratamento com alfarropeginterferona 2b em estudos clínicos realizados em 178 pacientes com Policitemia vera. As reações adversas são mencionadas por classe de sistema de órgãos e por frequência [muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10\ 000$) ou desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)].

Tabela 1: Lista de Reações Adversas

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	frequentes	infecção do trato respiratório, influenza, rinite, infecção fúngica cutânea
	pouco frequentes	herpes oral, herpes zóster, candidíase oral, sinusite, candidíase esofágica, infecção micótica vulvovaginal, hordéolo, onicomicose
Doenças do sangue e do sistema linfático	muito frequentes	leucopenia, trombocitopenia
	frequentes	pancitopenia, neutropenia, anemia
Doenças do sistema imunológico	pouco frequentes	sarcoidose
	muito raras	púrpura trombocitopênica idiopática ou trombótica [#]
	desconhecidos	doença de Vogt-Koyanagi-Harada [#] , reações de hipersensibilidade aguda ^{***}
Doenças endócrinas	frequentes	hipotireoidismo, hipertireoidismo, tiroidite
	pouco frequentes	doença de Basedow, diabetes mellitus [#]
Doenças do metabolismo e da nutrição	frequentes	hipertrigliceridemia, diminuição do apetite
Doenças do foro psiquiátrico	frequentes	depressão, agressão [#] , insónias, ansiedade, humor alterado, mudanças de humor, perturbações do humor
	pouco frequentes	tentativa de suicídio [#] , ideação suicida [#] , estado de confusão [#] , transtorno do stress agudo, alucinações, perturbações emocionais, nervosismo, pesadelos, irritabilidade
	raros	doença bipolar [#] , mania [#]
Doenças do sistema nervoso	frequentes	cefaleias, tonturas, hipoestesia, sonolência, parestesia
	pouco frequentes	polineuropatia, neuropatia motora periférica, radiculopatia, cefaleias, compromisso mental, tremores, aura
Afeções oculares	frequentes	secura ocular
	pouco frequentes	hemorragia da retina [#] , exsudado da retina [#] , alterações visuais, redução da acuidade visual, visão turva, desconforto ocular, eczema palpebral
	raros	retinopatia [#] , neuropatia ótica [#] , oclusão de artéria da retina [#] , oclusão de veia da retina [#]
	muito raras	cegueira [#]
	desconhecido	descolamento da retina [#]

Afecções do ouvido e do labirinto	pouco frequentes	surdez, tinido, vertigens
Cardiopatias	frequentes	fibrilação auricular
	pouco frequentes	enfarte do miocárdio [#] , bloqueio auriculoventricular, trombo intracardíaco, incompetência da válvula aórtica, doença cardiovascular
	raros	cardiomiopatia [#] , angina de peito [#]
	muito raras	isquemia do miocárdio [#]
Vasculopatias	frequentes	microangiopatia
	pouco frequentes	fenômeno de Raynaud, hipertensão, hematoma, rubores
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	frequentes	dispneia
	pouco frequentes	pneumonite, tosse, epistaxe, dor de garganta
	muito raras	infiltração pulmonar [#]
	desconhecido	fibrose pulmonar [#] , pneumonia [#] , hipertensão arterial pulmonar ^{#*}
Doenças gastrointestinais	frequentes	diarreia, náuseas, dor abdominal, obstipação, distensão abdominal, boca seca
	pouco frequentes	gastrite, distúrbios da parede abdominal, flatulência, defecações frequentes, odinofagia, sangramento gengival
	desconhecido	distúrbios dentários [#] , doença periodontal [#]
Afecções hepatobiliares	muito frequentes	aumento da gama-glutamyltransferase
	frequentes	distúrbios hepáticos, aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento do nível sanguíneo da fosfatase alcalina
	pouco frequentes	hepatotoxicidade, hepatite tóxica, hepatomegalia, porfiria não aguda
	raros	insuficiência hepática [#]
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	frequentes	prurido, alopecia, erupção cutânea, eritema, psoríase, xeroderma, dermatite acneiforme, hiperqueratose, hiperidrose, pele seca
	pouco frequentes	reação de fotossensibilidade, esfoliação da pele, distrofia ungueal
	desconhecido	despigmentação cutânea [#]
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	muito frequentes	artralgia, mialgia
	frequentes	síndrome de Sjögren, artrite, dor nos membros, dor musculoesquelética, dor óssea, espasmos musculares
	pouco frequentes	fraqueza muscular, dor no pescoço, dor nas virilhas
Distúrbios renais e urinários	pouco frequentes	cistite hemorrágica, disúria, urgência de micção, retenção urinária
Doenças dos órgãos genitais e da mama	pouco frequentes	disfunção erétil, hemoespermia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	muito frequentes	síndrome de tipo gripal, fadiga
	frequentes	pirexia, reação no local de injeção, astenia, arrepios, agravamento do estado físico geral, eritema no local de injeção
	pouco frequentes	dor no local de injeção, prurido no local de injeção, sensibilidade a alterações climáticas
	desconhecidos	hiperpigmentação da língua [#]

Exames complementares de diagnóstico	frequentes	anticorpos antitireoide positivos, aumento do nível sanguíneo da hormona de estimulação da tireoide, aumento da temperatura corporal, anticorpos antinucleares positivos, aumento do nível sanguíneo da lactato desidrogenase, diminuição do peso
	pouco frequentes	aumento da contagem de plaquetas, aumento do nível sanguíneo de ácido úrico, teste de Coombs positivo

#Notificadas como reações adversas durante o tratamento com outros medicamentos com interferon alfa.

*Identificação da classe para medicamentos com interferon, consultar hipertensão arterial pulmonar abaixo.

**p. ex., urticária, angioedema, broncoconstrição ou anafilaxia.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações adversas mais frequentes

As reações adversas mais frequentes (incluindo o número de doentes, a taxa de incidência, o grau de gravidade, a necessidade de adaptação da dose e o desfecho) notificadas durante o programa de desenvolvimento clínico do alfarropeginterferona 2b são resumidas na Tabela 2.

Tabela 2: Reações adversas mais frequentes durante o tratamento com alfarropeginterferona 2b.

RAM > 10% TP	N (%) N = 178	TI	Grau de intensidade CTCAE ≥ 3 N (%)	Redução da dose N (%)	Interrupção do medicamento N (%)	Descontinuação do medicamento N (%)	Recuperaram N (%)
Leucopenia	36 (20,2%)	21,2	3 (8,3)	5 (13,9)	4 (11,1)	n.n.	8 (22,2)
Trombocitopenia	33 (18,5%)	11,2	4 (12,1)	3 (9,1)	2 (6,1)	n.n.	6 (18,2)
Artralgia	24 (13,5%)	5,2	1 (4,2)	4 (16,7)	3 (12,5)	1 (4,2)	15 (62,5)
Fadiga	22 (12,4%)	6,6	n.n.	3 (13,6)	1 (4,5)	1 (4,5)	11 (50,0)
Aumento da gama-glutamil transferase	20 (11,2%)	7,9	7 (35,0)	3 (15,0)	n.n.	n.n.	4 (20,0)
Síndrome de tipo gripal	20 (11,2%)	4,9	n.n.	4 (20,0)	2 (10,0)	n.n.	10 (50,0)
Mialgia	19 (10,7%)	3,5	n.n.	2 (10,5)	1 (5,3)	n.n.	9 (47,4)

Nenhuma reação adversa de grau 5 CTCAE (morte) notificada para estes termos preferenciais; 1 EA de grau 4 (potencialmente fatal ou incapacitante) notificado para o aumento da gama-glutamilttransferase. Abreviaturas: CTCAE, Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos; n.n., não notificado; RAM, reação adversa a medicamento; TP, termo preferido; TI, taxa de incidência de acontecimentos adversos médios por 100 doentes por ano; N, número de doentes.

N (%) número e percentagem de doentes com determinado EA.

Doenças gastrointestinais

Foram notificadas doenças gastrointestinais com outros medicamentos com interferon alfa e em 15,7% dos doentes tratados com o alfarropeginterferona 2b. As doenças gastrointestinais mais frequentes descritas nestes estudos foram diarreia (5,1%; taxa de incidência: 2,8 acontecimentos/100 doentes por ano) e náuseas (4,5%; taxa de incidência: 1,2 acontecimentos/100 doentes por ano).

SNC

No programa de desenvolvimento clínico do alfarropeginterferona 2b, ocorreram dois casos de depressão grave (1,1%; taxa de incidência: 0,4 acontecimento/100 doentes por ano). Os doentes recuperaram

totalmente após a descontinuação permanente do medicamento. Um doente com transtorno de stress agudo grave (0,6%; taxa de incidência: 0,2 acontecimento/100 doentes por ano) com intensidade moderada recuperou totalmente após redução da dose de alfarropeginterferona 2b. Foram notificados efeitos no SNC, que incluíram tentativa de suicídio, ideação suicida, agressão, doença bipolar, mania e confusão, com interferon alfa (ver item 5. Advertências e Precauções).

Sistema cardiovascular

Durante a terapêutica com alfarropeginterferona 2b, ocorreram três casos de fibrilação auricular (1,1%; taxa de incidência: 0,3 acontecimento/100 doentes por ano) com intensidade de grau 1 a 3 em dois doentes. O tratamento com alfarropeginterferona 2b prosseguiu e os doentes receberam medicamentos adequados para tratar estes acontecimentos. Os doentes recuperaram de dois acontecimentos; um deles ainda se mantinha no momento da avaliação.

Sistema respiratório

Foram notificados casos de hipertensão arterial pulmonar (HAP) com interferon alfa, notavelmente em doentes com fatores de risco para HAP (tais como hipertensão portal, infeção por VIH e cirrose). Os acontecimentos foram notificados em vários momentos, tipicamente vários meses após o início do tratamento com interferon alfa.

Sistema visual

Foram notificados distúrbios oculares graves com interferon alfa, tais como retinopatia, hemorragia da retina, exsudado da retina, descolamento da retina e oclusão de artéria ou veia da retina (ver item 5. Advertências e Precauções).

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 imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Durante o programa de estudos clínicos, foi relatado um caso acidental de superdosagem com a alfarropeginterferona 2b. O paciente recebeu uma dose inicial 10 vezes maior do que a recomendada e desenvolveu sintomas semelhantes aos da gripe por três dias, que foram classificados como não graves. O paciente se recuperou completamente após a interrupção temporária da terapia com alfarropeginterferona 2b e a administração de paracetamol. Não existe antídoto para superdosagem com a alfarropeginterferona 2b.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: **1.3900.0006**

Produzido por:

PharmaEssentia Corp.

Taichung, Taiwan

Importado e Registrado por:

Pint Pharma Produtos Médico-Hospitalares e Farmacêuticos Ltda

Rua Nelson Pontes, 125, Bloco 03, Jardim Margarida

CEP 06739-024,

Vargem Grande Paulista – SP

CNPJ nº 21.896.000/0001-91

SAC 0800 306 0686

sac.brasil@pint-pharma.com

Venda Sob Prescrição



A marca Besremi é usada sob licença da PharmaEssentia Corp

BES_BR_02_CCDS_1.1

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
18/03/2025	0364689/25-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2024	0392610/24-9	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	17/03/2025	Submissão inicial dos textos de bula	VP/VPS	250 MGC/0,5ML SOL INJ SC CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5ML + AGU 500 MGC/ML SOL INJ SC CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1,0ML + AGU
-	-	Notificação de alteração de texto de bula	-	-	-	-	Instruções de uso ao paciente	VP	250 MGC/0,5ML SOL INJ SC CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5ML + AGU 500 MGC/ML SOL INJ SC CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1,0ML + AGU