República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-3192-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 9 de Abril de 2019

Referencia: 1-0047-1110-000429-18-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-1110-000429-18-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOGEN IDEC ARGENTINA S.R.L. solicita la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada AVONEX - AVONEX PEN / INTERFERON BETA 1A RECOMBINANTE, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 47.380.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16463, Decreto N° 150/92.

Que a fojas 305 a 307 obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma BIOGEN IDEC ARGENTINA S.R.L. los nuevos prospectos e información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada AVONEX - AVONEX PEN / INTERFERON BETA 1A RECOMBINANTE, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 47.380.

ARTÍCULO 2°.- Acéptese el texto de prospectos e información para el paciente (AVONEX PEN) que consta en el Anexo IF-2019-00667208-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptese el texto de prospectos e información para el paciente (AVONEX) que consta en el Anexo IF-2019-00666479-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 4°- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-1110-000429-18-7

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.04.09 17:01:53 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.09 17:01:55 -03'00'

AVONEX PEN®

(Interferón beta-1a recombinante)

30 µg/0,5 ml (6 Millones UI)

Solución inyectable - IM

En cartucho prellenado

Venta Bajo Receta Archivada **Industria Alemana**

COMPOSICIÓN

Cada cartucho prellenado de uso único de 0,5 ml contiene 30 µg (6 millones de UI) de interferón beta-1a recombinante.
La concentración es de 30 microgramos cada 0,5 ml.

Utilizando el Estándar Internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para Interferón, 30 microgramos de AVONEX contienen 6 millones UI de actividad antiviral. La actividad contra otros estándares no es conocida.

Excipientes: Acetato de sodio trihidratado, Ácido acético glacial, Clorhidrato de arginina, Polisorbato 20, Agua para inyección c.s.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Inmunomodulador.

INDICACIONES

AVONEX está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple recurrente (EM). En ensayos clínicos esto se caracterizó por dos o más exacerbaciones agudas (recaídas) durante los tres años anteriores sin evidencia de una progresión continua entre recaídas: AVONEX retrasa la progresión de discapacidad y disminuye la frecuencia de recaídas.

- Pacientes con un solo episodio de desmielinización con un proceso inflamatorio activo, si su severidad justifica un tratamiento con corticosteroides intravenosos, si no ha habido un diagnóstico alternativo, y si se determina que están en riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definitivo (Ver la sección de Propiedades Farmacodinámicas).

AVONEX debe discontinuarse en pacientes que desarrollan EM progresivo.

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Interferones, Código ATC: L03 AB07.

Los interferones constituyen una familia de proteínas que son producidas por las células eucarióticas en respuesta a la infección viral y a otros inductores biológicos. Los interferones son citoquinas que median la actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora. Se han identificado tres tipos de interferones principales: alfa, beta y gamma. Los interferones alfa y beta integran la clase de interferones de Tipo I y el interferón gamma es un interferón de Tipo II. Las actividades biológicas de estos interferones se superponen pero están claramente diferenciadas. Estos también pueden diferir en relación a sus sitios celulares de síntesis. El Interferón beta es producido por varios tipos celulares que incluye a los fibroblastos y los macrófagos. El Interferón beta natural y AVONEX (Interferón beta-1a recombinante) son glicosilados y tienen una sola fracción carbohidratada unida a nitrógeno. Se sabe que la glicosilación de otras proteínas afecta su estabilidad, actividad, biodistribución y vida media en sangre. Sin embargo, los efectos del Interferón beta que dependen de la glicosilación no están completamente definidos.

Mecanismo de Acción

AVONEX ejerce sus efectos biológicos uniéndose a los receptores específicos en la superficie de las células humanas. Esta unión desencadena una compleja cascada de episodios intracelulares que conducen a la expresión de numerosos marcadores y productos del gen inducidos por el Interferón. Estos incluyen la clase I MHC, 2'/5'-oligoadenilato sintetasa, la ß2-microglobulina y la neopterina. Estos productos se midieron en las fracciones celulares y séricas de sangre recolectada de pacientes tratados con AVONEX. Luego de una dosis única intramuscular de AVONEX, los niveles séricos de estos productos permanecen elevados al menos durante cuatro días y hasta por una semana. No ha sido bien establecido si el mecanismo de acción de AVONEX en la EM es mediado mediante la misma vía como los efectos biológicos descriptos anteriormente, debido a que la fisiopatología de la EM no está bien establecida.

Eficacia clínica y Seguridad

Los efectos del tratamiento con AVONEX liofilizado en el tratamiento de EM se demostraron en un único ensayo controlado con placebo en 301 pacientes (AVONEX, n = 158; placebo, n = 143) con EM recidivante caracterizada por al menos 2 exacerbaciones en los últimos 3 años o al menos una exacerbación por año antes de ingresar al paciente en el ensayo, cuando la duración de la enfermedad era inferior a 3 años. En el ensayo clínico se incluyeron pacientes con un EDSS entre 1,0 y 3,5 al momento de ingreso. Debido al diseño del estudio, el seguimiento de los pacientes se realizó en periodos de tiempo variables. 150 pacientes tratados con AVONEX completaron un año en estudio y 85 completaron dos años en estudio. En el estudio, el porcentaje acumulado de pacientes que desarrollaron progresión de la incapacidad (según el análisis de la tabla de vida de Kaplan-Meier) al final del periodo de dos años fue del 35 % en los pacientes tratados con placebo y del 22 % en los pacientes tratados con AVONEX. La progresión de la incapacidad se midió como un incremento en la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) de 1,0 punto, sostenido durante al menos seis meses. También se demostró una reducción de un tercio del índice anual de recaída. Este último efecto clínico fue observado después de más de un año de tratamiento.

Tras un estudio doble ciego aleatorizado y de comparación de dosis con 802 pacientes con EM recidivante (AVONEX 30 microgramos n= 402, AVONEX 60 microgramos n= 400) no mostró

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

diferencias estadísticamente significativas o tendencias entre las dosis de AVONEX de 30 microgramos y de 60 microgramos en cuanto a los parámetros clínicos y generales por IRM.

Los efectos de AVONEX en el tratamiento de la EM también se demostraron en un ensayo doble ciego aleatorizado con 383 pacientes (AVONEX n= 193, placebo n= 190) con un único acontecimiento desmielinizante asociado con al menos dos lesiones cerebrales compatibles en la IRM. En el grupo de tratamiento con AVONEX se observó una reducción del riesgo de experimentar un segundo acontecimiento. También se observó un efecto sobre los parámetros medidos por IRM. El riesgo estimado de un segundo acontecimiento fue del 50 % en tres años y del 39 % en dos años en el grupo de placebo y del 35 % (tres años) y 21 % (dos años) en el grupo de AVONEX. En un análisis post-hoc, aquellos pacientes con una RM basal con al menos una lesión realzada con Gd y nueve lesiones en T2 tuvieron un riesgo de sufrir un segundo acontecimiento del 56 % en el grupo de placebo y del 21 % en el grupo tratado con AVONEX. Sin embargo, el impacto del tratamiento temprano con AVONEX se desconoce incluso en este subgrupo de alto riesgo, ya que el estudio fue principalmente diseñado para evaluar el tiempo hasta el segundo acontecimiento, en lugar de la evolución a largo plazo de la enfermedad. Además, por ahora no hay una definición bien establecida de un pacientes de alto riesgo, aunque un planteamiento más conservador es aceptar al menos nueve lesiones hiperintensas en T2 en el estudio inicial y al menos una nueva en T2 o una nueva lesión realzada con Gd sobre una resonancia de seguimiento recogida al menos tres meses después de la inicial. En cualquier caso, el tratamiento debe considerarse solamente para pacientes clasificados como de alto riesgo.

Población pediátrica

Los datos limitados sobre la eficacia/seguridad de AVONEX 15 microgramos por vía intramuscular una vez a la semana (n=8) en comparación con ningún tratamiento (n=8) con un seguimiento durante 4 años mostraron resultados acordes con los observados en adultos, aunque las puntuaciones de EDSS aumentaron en el grupo tratado durante el seguimiento de 4 años, lo que indica una progresión de la enfermedad. No hay comparación directa con la dosis actualmente recomendada en adultos.

Propiedades farmacocinéticas

El perfil farmacocinético de AVONEX se ha investigado indirectamente mediante un análisis que mide la actividad antiviral del interferón. Este análisis es limitado, pues es sensible para el interferón pero carece de especificidad para el interferón beta. Las técnicas de análisis alternativas no son lo suficientemente sensibles.

Tras la administración intramuscular de AVONEX, el pico de los niveles de actividad antiviral sérica ocurre entre 5 y 15 horas después de la administración y disminuye con una vida media de aproximadamente 10 horas. Con un ajuste adecuado de la tasa de absorción desde el punto de inyección, la biodisponibilidad calculada es de aproximadamente 40%. La biodisponibilidad calculada es mayor sin dichos ajustes. La administración subcutánea no puede suplir la administración intramuscular.

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis: no se dispone de datos sobre carcinogenicidad del interferón beta-1a en animales o humanos.

Toxicidad crónica: no se observó respuesta inmune al interferón beta-1a en un estudio de toxicidad con dosis repetidas de 26 semanas de duración, administrado a monos Rhesus por vía

BIOQUIMICA
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

intramuscular una vez a la semana, en combinación con otro agente inmunomodulador, un anticuerpo monoclonal ligando CD40, como así tampoco se demostraron signos de toxicidad.

Tolerancia local: la irritación intramuscular no ha sido evaluada en animales luego de repetidas administraciones en el mismo sitio de inyección.

Mutagénesis: se han llevado a cabo pruebas de mutagénesis limitadas pero relevantes. Los resultados han sido negativos.

Alteración de la fertilidad: Se han llevado a cabo estudios de fertilidad y desarrollo en el mono Rhesus con una forma relacionada del interferón beta-1a. A dosis muy altas, se observaron efectos anovulatorios y abortivos en animales de ensayo. También se han observado efectos reproductivos similares relacionados con la dosis con otras formas de interferones alfa y beta. No se han observado efectos teratogénicos ni efectos en el desarrollo fetal, pero la información disponible sobre los efectos del interferón beta-1a en los periodos perinatal y posnatal es limitada.

No se cuenta con información disponible sobre los efectos de interferón beta-1a sobre la fertilidad masculina.

POSOLOGÍA - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento deberá iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la enfermedad.

Posología

Adultos: la dosis recomendada para el tratamiento de la EM recidivante es de 30 microgramos (0,5 ml de solución) administrados en inyección intramuscular (IM) una vez por semana (ver sección Precauciones especiales para su eliminación y otras manipulaciones). No se ha observado ningún beneficio adicional mediante la administración de una dosis más alta (60 microgramos) una vez a la semana.

Ajuste de la dosis: A fin de ayudar al paciente a reducir la incidencia y severidad de los síntomas seudogripales (ver sección Reacciones Adversas), se puede realizar una titulación al inicio del tratamiento. Se puede iniciar la terapia con ¼ de la dosis contenida en la jeringa prellenada, con dosis de aumento semanales hasta lograr la dosis completa (30 microgramos/semana) a la cuarta semana.

Puede lograrse un ajuste alternativo iniciando la terapia con aproximadamente con ½ dosis de AVONEX una vez por semana antes del aumentar a la dosis completa. A fin de obtener una eficacia adecuada, se deberá lograr una dosis de 30 microgramos una vez a la semana y se deberá mantener luego del periodo de ajuste inicial.

Una vez que se alcanza la dosis completa, los pacientes pueden comenzar a utilizar AVONEX PEN.

Antes de la inyección y durante 24 horas más después de la inyección, se aconseja tomar un analgésico antipirético a fin de disminuir los síntomas seudogripales asociados con la administración de AVONEX. Estos síntomas se hacen presentes generalmente durante los primeros meses de tratamiento.

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA BIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Población pediátrica: La seguridad y eficacia de AVONEX en adolescentes de 12 a 16 años no ha sido establecida. Los datos disponibles actualmente se describen en la sección Reacciones Adversas y Propiedades Farmacodinámicas pero no puede realizarse una recomendación sobre su posología.

La seguridad y eficacia de AVONEX en niños menores de 12 años de edad no ha sido establecida. No se cuenta con disponibilidad de datos.

Pacientes de edad avanzada: los ensayos clínicos no han incluido un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de forma distinta que los más jóvenes. Sin embargo, teniendo en cuenta el modo de eliminación del principio activo, no hay motivos teóricos para ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Forma de administración

En la actualidad, se desconoce por cuánto tiempo los pacientes deben ser tratados. Los pacientes deben ser clínicamente evaluados luego de dos años de tratamiento y se deberá decidir sobre la continuidad del tratamiento por más tiempo en base a un análisis individual realizado por el médico tratante. El tratamiento deberá discontinuarse si el paciente desarrolla EM crónica progresiva.

AVONEX PEN es un cartucho prellenado, diseñado para un solo uso, y debe utilizarse únicamente luego de haber sido adecuadamente capacitado para ello.

El sitio de aplicación recomendado para la inyección intramuscular de AVONEX PEN es la parte alta, externa del muslo. El sitio de inyección debe cambiarse cada semana.

Para la administración de AVONEX PEN, se deberán seguir las instrucciones del prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES

- Inicio del tratamiento en el embarazo (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia).
- Pacientes con un antecedente de hipersensibilidad al interferón beta natural recombinante o a cualquiera de los excipientes listados en la sección de excipientes.
- Pacientes con depresión severa activa y/o ideas suicidas (Ver Advertencias Especiales y Precauciones de uso y Reacciones Adversas).

Advertencias especiales y Precauciones de uso

AVONEX debe administrarse con precaución a pacientes con trastornos depresivos anteriores o activos, en particular aquellos con antecedentes de ideas suicidas (ver sección Contraindicaciones). La depresión y las ideas suicidas son conocidas por aparecer con mayor frecuencia en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe advertir a los pacientes que reporten inmediatamente cualquier síntoma de depresión y/o ideas suicidas a sus médicos tratantes.

Los pacientes que exhiben depresión deben ser monitoreados de cerca durante el tratamiento y tratados adecuadamente. Se deberá considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con AVONEX (ver además las secciones Contraindicaciones y Reacciones Adversas).

BIOGEN ARGENTINA SRL
IF-2019-00667208-APN-DNPM#ANMAT
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

FOLIO Nº 43

AVONEX debe administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de crisis epilépticas, a los que reciben tratamiento con anti-epilépticos, en especial si su epilepsia no está adecuadamente controlada con anti-epilépticos (ver secciones Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción y Reacciones Adversas).

Se deberá tener precaución y se deberá monitorear de cerca cuando se administre AVONEX a pacientes con insuficiencia renal y hepática severa y a pacientes con mielosupresión grave.

Microangiopatía Trombótica (MAT): Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, manifestada como púrpura trombócitopénica trombótica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), que incluye casos fatales con productos con interferón beta. Los eventos se reportaron en distintos puntos de control durante el tratamiento y pueden ocurrir de varias semanas hasta varios años después de haber iniciado el tratamiento con interferón beta. Las primeras características clínicas incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (ej., confusión, paresis) e insuficiencia de la función renal. Los hallazgos de laboratorio que sugieren MAT incluyen disminución en el recuento de plaquetas, aumento sérico de lactato deshidrogenasa (LDH) debido a hemólisis y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en sangre periférica. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de MAT, se recomienda realizar más pruebas para controlar los niveles de plaquetas en sangre, LDH sérico, sangre periférica y función renal. Si se diagnostica MAT, se recomienda iniciar un tratamiento de inmediato (considerar intercambio de plasma) e interrumpir el tratamiento con AVONEX.

Síndrome Nefrótico: Se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes que incluyen gromeruloesclerosis segmentaria y focal colapsante (GESFC), enfermedad con cambios mínimos (ECM), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) y glomerulopatía membranosa (GNM) durante el tratamiento con medicamentos que contienen interferón beta. Los acontecimientos se notificaron en varios puntos de control durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con interferón beta. Se recomienda vigilar periódicamente para detectar signos o síntomas incipientes, por ej., edema, proteinuria e insuficiencia renal, especialmente en pacientes con mayor riesgo de enfermedad renal. Es necesario tratar rápidamente el síndrome nefrótico y se debe considerar la suspensión del tratamiento con AVONEX.

Se han reportado casos de elevación de los niveles séricos de las enzimas hepáticas, hepatitis, hepatitis autoinmune e insuficiencia hepática con interferón beta posterior en estudios postcomercialización (ver sección Reacciones Adversas). En algunos casos estas reacciones han ocurrido en presencia de otros productos medicinales que han sido asociadas con daño hepático. El potencial de mayores efectos derivados de múltiples productos médicos u otros agentes hepatotóxicos (ej., alcohol) no se han determinado. Se deberá monitorear a los pacientes para observar signos de daño hepático y se deberá tener precaución cuando se usa interferones de manera concomitante con otros productos medicinales asociados con daño hepático.

Los pacientes con enfermedad cardíaca, tales como angina, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmia, deben monitorearse de cerca para observar empeoramiento de su condición clínica durante el tratamiento con AVONEX. Los síntomas seudogripales asociados con el tratamiento con AVONEX pueden estresar a los pacientes con afecciones cardíacas subyacentes.

Las alteraciones de laboratorio se encuentran asociadas con el uso de interferones. Por lo tanto, además de las pruebas de laboratorio que se realizan normalmente para controlar a los

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA PESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

pacientes con EM, se recomienda llevar a cabo un recuento completo y diferencial de glóbulos blancos, recuento de plaquetas y química sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática durante la terapia con AVONEX. Los pacientes con mielosupresión pueden requerir un monitoreo más intenso de recuento completo de células sanguíneas, con recuento diferencial y de plaquetas.

Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos al AVONEX. Los anticuerpos de algunos de estos pacientes reducen la actividad de interferón beta-1a *in vitro* (anticuerpos neutralizantes). Los anticuerpos neutralizantes se encuentran asociados con una reducción en los efectos biológicos *in vivo* de AVONEX y pueden estar potencialmente asociados con una reducción de la eficacia clínica. Se estima que la estabilización para esta incidencia de formación de anticuerpo neutralizante se alcanza luego de 12 meses de tratamiento. Recientes estudios clínicos con pacientes tratados por hasta tres años con AVONEX sugieren que aproximadamente del 5% al 8% desarrolla anticuerpos neutralizantes.

El uso de varios ensayos para detectar anticuerpos séricos a los interferones limita la capacidad para comparar la antigenicidad entre los diferentes productos.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

No se han llevado a cabo estudios formales en humanos.

La interacción de AVONEX con corticosteroides o con hormona adrenocorticotropa (ACTH) no se ha estudiado sistemáticamente. Los estudios clínicos indican que los pacientes con EM pueden recibir AVONEX y corticosteroides o ACTH durante las recaídas.

Se ha reportado que los interferones reducen la actividad de las enzimas dependientes del citocromo P450 hepático en humanos y animales. Se evaluó el efecto de la administración de altas dosis de AVONEX sobre el metabolismo dependiente de P450 en monos, y no se observaron cambios en la capacidad de metabolización hepática. Se debe tener precaución cuando se administre AVONEX en combinación con otras especialidades farmacéuticas de índice terapéutico estrecho y que dependan en su mayor parte del sistema citocromo P450 hepático para su aclaramiento, tales como algunos tipos de antiepilépticos y antidepresivos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Es limitada la información sobre el uso de AVONEX durante el embarazo. Los datos disponibles indican que puede haber un mayor riesgo de abortos espontáneos. Se encuentra contraindicado el inicio del tratamiento durante el embarazo (ver sección Contraindicaciones).

Las mujeres en edad fértil deben tomar medidas anticonceptivas adecuadas. Si la paciente queda embarazada o planifica quedar embarazada mientras toma AVONEX debe ser informada sobre los riesgos potenciales y se deberá considerar la posibilidad de discontinuar el tratamiento (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). En los pacientes con una elevada tasa de recaídas antes del inicio del tratamiento, el riesgo de recaídas severas luego de discontinuar AVONEX en caso de embarazo debe sopesarse contra un posible riesgo aumentado de aborto espontáneo.

Lactancia

Se desconoce si AVONEX se excreta por la leche materna humana. Dada la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, debe decidirse entre la suspensión de la lactancia materna o la interrupción del tratamiento con AVONEX.

Fertilidad

Se han llevado a cabo estudios de fertilidad y desarrollo en monos Rhesus con formas relacionadas de interferón beta-1a. Con dosis bien elevadas, se observaron efectos anovulatorios y abortivos (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

No se dispone de información sobre los efectos de interferón beta-1a en la fertilidad masculina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios de los efectos de AVONEX sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Las reacciones adversas relacionadas con el sistema nervioso central pueden tener una menor influencia sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas en pacientes susceptibles (ver Reacciones Adversas).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas con mayor incidencia asociadas con la terapia de AVONEX están relacionadas con los síntomas seudogripales. Los síntomas seudogripales más frecuentemente reportados son mialgias, fiebre, escalofríos, sudoración, astenia, dolor de cabeza y náusea. El ajuste de la dosis de AVONEX al inicio de la terapia ha demostrado una reducción en la severidad e incidencia de síntomas seudogripales. Los síntomas seudogripales tienden a ser más importantes al inicio del tratamiento y disminuyen en frecuencia con el tratamiento a largo plazo.

Los síntomas neurológicos transitorios que pueden imitar las exacerbaciones de EM pueden ocurrir después de las inyecciones. Los episodios transitorios de hipertonía y/o debilidad muscular severa que dificulta movimientos voluntarios pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Estos episodios son de corta duración, temporalmente relacionados con las inyecciones y pueden repetirse con las inyecciones subsecuentes. En algunos casos, estos síntomas son asociados con síntomas seudogripales.

Las frecuencias de las reacciones adversas se expresaron en paciente-años, de acuerdo con las siguientes categorías:
Muy frecuente (≥1/10 paciente-años);
Frecuente (≥1/100 a <1/10 paciente-años);
Poco frecuente (≥1/1.000 a <1/100 paciente-años);
Raro (≥1/10.000 a <1/1.000 paciente-años);
Muy raro (<1/10.000 paciente-años);
Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
El paciente-tiempo es la suma de las unidades individuales del tiempo que el paciente en el estudio fue expuesto a AVONEX antes de experimentar una reacción adversa. Por ejemplo, 100 personas-años pudieron observarse en 100 pacientes que estuvieron en tratamiento durante un año o en 200 pacientes que estuvieron en tratamiento por medio año.
En la tabla a continuación, se presentan las reacciones adversas identificadas de los estudios (ensayos clínicos y ensayos observacionales, con un periodo de seguimiento que promedia de

dos a seis años) y otras reacciones adversas identificadas a través de reportes espontáneos provenientes del mercado, con frecuencia desconocida.
Con cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad.

Investigaciones	
Frecuente	Disminución del recuento de linfocitos, disminución del recuento de glóbulos blancos, disminución en el recuento de neutrófilos, disminución en hematocritos, aumento de potasio en sangre, aumento de nitrógeno ureico en sangre.
Poco frecuente	Disminución del recuento de plaquetas.
Desconocido	Disminución de peso, aumento de peso, análisis anormal de función hepática
Trastornos cardíacos	
Desconocido	Cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso), palpitaciones, arritmia, taquicardia
Trastornos del sistema linfático y de sangre	
Desconocido	Pancitopenia, trombocitopenia
Raro	Microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica / síndrome urémico hemolítico*
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente	Dolor de cabeza[2]
Frecuente	Espasticidad muscular, hipostesia
Desconocido	Síntomas neurológicos, síncope[3], hipertonía, mareos, parestesia, crisis epilépticas, migraña

BIOGENARG ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Frecuente	Rinorrea
Raro	Disnea
Desconocido	Hipertensión arterial pulmonar †
Trastorno gastrointestinal	
Frecuente	Vómitos, diarrea, náusea[2]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuente	Exantema, aumento de la sudoración, contusión
Poco frecuente	Alopecia
Desconocido	Edema angioneurótico, prurito, exantema vesicular, urticaria, agravamiento de la psoriasis
Trastorno músculo-esquelético y del tejido conectivo	
Frecuente	Calambre muscular, dolor de cuello, mialgia[2], artralgia, dolor en extremidades, dolor de espalda, rigidez muscular, rigidez osteoarticular
Desconocido	Lupus sistémico eritematoso, debilidad muscular, artritis
Trastorno renal y urinario	
Raro	Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso)
Trastornos endócrinos	
Desconocidos	Hipotiroidismo, hipertiroidismo
Trastorno del metabolismo y la nutrición	
Frecuente	Anorexia

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Infecciones e infestaciones	
Desconocido	Abscesos en el sitio de la inyección[1]
Trastorno vascular	
Frecuente	Rubor facial
Desconocido	Vasodilatación
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la inyección	
Muy frecuente	Síntomas seudogripales, pirexia[2], escalofríos[2], sudor[2]
Frecuente	Dolor en el sitio de inyección, eritema en el sitio de inyección, moretón en el sitio de inyección, astenia[2], dolor, fatiga[2], malestar, sudoración nocturna
Poco frecuente	Ardor en el sitio de inyección
Desconocido	Reacción en el sitio de inyección, inflamación en el sitio de inyección, celulitis en el sitio de inyección[1], necrosis en el sitio de inyección, sangrado en el sitio de inyección, dolor en el pecho
Trastorno en el sistema inmunológico	
Desconocido	Reacción anafiláctica, shock anafiláctico, reacciones de hipersensibilidad (angioedema, disnea, urticaria, exantema, exantema pruriginoso)
Trastorno hepatobiliar	
Desconocido	Insuficiencia hepática (ver Advertencias especiales y precauciones de uso), hepatitis, hepatitis autoinmune
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	
Poco frecuente	Metrorragia, menorragia

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA GIESCO
DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Trastornos psiquiátricos	
Frecuente	Depresión (ver sección Advertencias *especiales y precauciones de uso*), insomnio
Desconocidos	Suicidio, psicosis, ansiedad, confusión, labilidad emocional

*Tipo declarado para los productos con interferón beta (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso).

+ Tipo declarado para los productos con interferón, ver más abajo *Hipertensión arterial pulmonar*

[1] Se han reportado reacciones en el sitio de inyección que incluyen dolor, inflamación y casos muy raros de abscesos o celulitis que pueden requerir intervención quirúrgica.

[2] La frecuencia de aparición es mayor al inicio del tratamiento.

[3] Puede presentarse un episodio de síncope luego de la inyección de AVONEX, por lo general se trata de un único episodio que usualmente aparece al inicio del tratamiento y no vuelve a repetirse con las inyecciones subsiguientes.

Hipertensión arterial pulmonar

Se han reportado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con productos de interferón beta. Los eventos se reportaron en varios puntos de control que incluye hasta varios años después de iniciado en tratamiento con interferón beta.

Población pediátrica: Los pocos datos publicados sugieren que el perfil de seguridad en adolescentes a partir de 12 hasta los 16 años de edad que reciben AVONEX 30 microgramos IM una vez por semana es similar a la observada en adultos.

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Es importante reportar sospecha de reacciones adversas después de la autorización del producto medicinal. Esto permite un monitoreo continuo del equilibrio beneficio/riesgo del producto medicinal. Se solicita a los profesionales de la salud que reporten cualquier sospecha de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia en la página web de ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp

SOBREDOSIS

No se han reportado casos de sobredosis. Sin embargo, en caso de sobredosis, los pacientes deben ser hospitalizados para observación y deben recibir un tratamiento de soporte adecuado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

BIOGEN ARGENTINA SRL
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

❖ Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez - Ciudad de Buenos Aires- Teléfono: (011) 4962-6666 / 2247
❖ Hospital A. Posadas – Provincia de Buenos Aires - Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658- 7777
❖ Hospital de Niños Pedro Elizalde - Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4300-2115
❖ Hospital de Niños Sor María Ludovica – La Plata – Teléfono: (0221) 451-5555
❖ Sanatorio de Niños – Rosario – Teléfono: (0341) 448-0202
❖ Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ALMACENAMIENTO
Conservar en heladera (2°C y 8°C).
NO CONGELAR.
AVONEX PEN contiene una jeringa precargada de AVONEX y debe conservarse en la heladera.
En caso de no contar con una heladera, AVONEX PEN puede conservarse a temperatura ambiente (entre 15° C y 30° C) durante hasta una semana.
Conservar AVONEX PEN dentro de su estuche a fin de protegerlo de la luz (ver sección Naturaleza y contenido del envase)

Naturaleza y contenido del envase

Una jeringa de AVONEX se encuentra dentro de un cartucho inyector para un solo uso, descartable, con sistema de resorte denominado AVONEX PEN. La jeringa dentro del cartucho es una jeringa prellenada de 1 ml de vidrio (Tipo I) con una tapa con precinto de seguridad y un tapón del embolo (bromobutilo) que contiene 0,5 ml de solución.

Presentaciones: Cada AVONEX PEN para un solo uso se encuentra empacado en un estuche individual, con una aguja para inyección y un cobertor del cartucho. AVONEX PEN se encuentra disponible en tamaños de cuatro o doce estuches.

Puede ocurrir que no todas las presentaciones se comercialicen.

Precauciones especiales para su eliminación y otras manipulaciones

Para un único uso: La solución inyectable en la jeringa prellenada se encuentra dentro de AVONEX PEN.

Una vez retirado de la heladera, se debe permitir que AVONEX PEN alcance temperatura ambiente (15°C a 30°C) por alrededor de 30 minutos.

No use fuentes externas de calor tales como agua caliente para entiviar AVONEX 30 microgramos solución inyectable.

Cada cartucho prellenado, descartable para un solo uso contiene una única dosis de AVONEX. La solución inyectable puede observarse a través de una ventanita oval que muestra la medicación ubicada en el AVONEX PEN. Si la solución para inyección contiene partículas o si se observa un color que no sea claro incoloro, el cartucho prellenado no debe usarse. Se proporciona una aguja para inyección. La formulación no contiene conservantes.

Cualquier remanente del producto no utilizado o material sobrante debe descartarse de acuerdo con los requerimientos locales.

FOLIO N° 51

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Producto medicinal autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.380

Elaborado por Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co., KG, Eisenbahnstrasse 2-4, D-88085 Langenargen, Alemania.

Importado y Distribuido por: BIOGEN (ARGENTINA) S.R.L. – Av. Libertador 352 – Piso 7 – (1638) – Vicente López – Buenos Aires

Laboratorio: Avenida Castañares 3222 – (C1407IHS) CABA

Director Técnico: Ma. Natalia Riesco Murúa - Farmacéutica

BIOGEN ARGENTINA S.R.L.
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TECNICA
APODERADA

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

AVONEX PEN®

Solución inyectable en cartucho prellenado

30 µg/0, 5 ml (6 millones UI)

(INTERFERON BETA-1A RECOMBINANTE)

Venta bajo receta – Industria Alemana

Prospecto: Información para el usuario

Lea todo el contenido de este prospecto atentamente antes de comenzar a utilizar este medicamento ya que contiene información importante para usted.
Aunque ya haya usado Avonex antes, parte de la información pudo haber cambiado.

- Conserve este prospecto. Puede necesitar volver a leerlo.
- Si tiene alguna otra duda, consulte con su médico o farmacéutico.
- Este medicamento ha sido recetado para usted. No se lo pase a otras personas. Las puede dañar, aun cuando los signos de enfermedad que ellos presenten sean iguales a los suyos.
- Si sufre cualquier efecto adverso hable con su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no listado en este prospecto. Ver sección 4.

Qué contiene este prospecto

1. Qué es AVONEX y para qué se usa
2. Qué necesita saber antes de usar AVONEX
3. Cómo usar AVONEX PEN
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar AVONEX PEN
6. Contenido del envase y otra información
7. Cómo inyectar AVONEX PEN

1. Qué es AVONEX y para qué se usa?

Qué es AVONEX
Avonex Pen se usa para inyectar Avonex. El principio activo en Avonex es una proteína denominada interferón beta-1a. Los interferones son sustancias que su cuerpo genera naturalmente a fin de ayudar a protegerlo de infecciones y enfermedades. La proteína en Avonex está hecha exactamente de los mismos ingredientes que el interferón beta que se encuentra en el cuerpo humano.

Para qué se usa AVONEX
Avonex se usa en la Esclerosis Múltiple (EM). El tratamiento con Avonex puede ayudarlo a prevenir que su situación no empeore, aunque no curará la EM.

Cada individuo tiene sus propios síntomas de EM. Estos pueden incluir:

- Sentirse inestable o mareado, problemas para caminar, rigidez y espasmos musculares, cansancio, hormigueo en rostro, brazos o piernas
- Dolor agudo o crónico, problemas vesicales o intestinales, problemas sexuales y problemas para ver las cosas

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

- Dificultad para pensar y concentrarse, depresión.

La EM tiende a aparecer repentinamente de tanto en tanto: a esto se lo llama recidiva.

Avonex puede ayudar a reducir la cantidad de recidivas que usted tiene y a disminuir los efectos incapacitantes de la EM. Su médico le indicará por cuánto tiempo usted puede usar Avonex o cuando dejar de usarlo.

Cómo funciona AVONEX

La Esclerosis Múltiple se encuentra relacionada con el daño nervioso (cerebro o columna vertebral). En la EM, el sistema de defensa de su organismo reacciona contra su propia mielina – el "aislante" que rodea las fibras nerviosas. Cuando la mielina se daña, los mensajes entre el cerebro y otras partes del cuerpo se desconectan. Esto es lo que causa los síntomas de la EM. Avonex parece trabajar para prevenir que el sistema de defensa de su organismo ataque la mielina.

2. Qué necesita saber antes de usar AVONEX

No use AVONEX:

- **Si es alérgico** al interferón beta o a cualquiera de los otros ingredientes de este medicamento (listados en la sección 6)
- **Si está embarazada** no comience a usar Avonex
- **Si sufre de depresión grave** o piensa en cometer suicidio.

Consulte a su médico de inmediato si cualquiera de estos síntomas le sucede a usted.

Advertencias y precauciones

Hable con su médico antes de usar Avonex si tiene o ha tenido en el pasado:

- **Depresión** o problemas que afectan su estado de ánimo
- **Pensamientos sobre cometer suicidio.**

Debe comunicarse con su médico de inmediato si siente cambios de humor, pensamientos suicidas, sentimiento inusual de tristeza, ansiedad o desesperanza.

- **Epilepsia** u otros trastornos convulsivos no controlados con medicación
- **Problemas graves de riñón o hígado**
- **Un número bajo de glóbulos blancos o plaquetas,** los que pueden causar un mayor riesgo de infección, sangrado o anemia.
- **Problemas cardíacos,** que pueden causar síntomas tales como dolor en el pecho (*angina*), particularmente después de cualquier actividad; hinchazón de tobillos, dificultad respiratoria (*insuficiencia cardíaca coronaria*); o pulsación irregular (*arritmia*).

Hable con su médico si sufre cualquiera de estas afecciones, o si empeoran mientras toma Avonex.

Durante su tratamiento pueden formarse coágulos de sangre en los pequeños vasos sanguíneos. Estos coágulos pueden afectar a sus riñones. Esto puede suceder varias semanas después o hasta varios años después de haber iniciado Avonex.

Su médico posiblemente quiera controlar su presión sanguínea, la sangre (recuento de plaquetas) y la función de sus riñones.

Informe a su médico que está usando Avonex:

- **Si le van a hacer un análisis de sangre.** Avonex puede interferir con los resultados.

Otros medicamentos y AVONEX

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA TRESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Informe a su médico si está usando, ha usado recientemente o puede llegar a usar otros medicamentos, especialmente aquellos usados para la epilepsia o la depresión. Avonex puede afectar otros medicamentos o puede ser afectado por esos otros medicamentos. Esto incluye cualquier medicamento obtenido sin receta médica.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada no comience a usar Avonex.
- **Si puede quedar embarazada**, necesita usar anticonceptivos mientras usa Avonex.
- **Si está planificando quedar embarazada o queda embarazada** mientras usa Avonex, informe a su médico. Usted y su médico pueden conversar para ver si sigue adelante con el tratamiento.
- **Si ya está embarazada**, o piensa que puede estarlo, hable con su médico lo antes posible.
- **Si desea amamantar** hable primero con su médico.

Conducir y usar máquinas
Si se siente mareado, no maneje. Algunas personas se marean con Avonex. Si esto le sucede a usted, o si padece cualquier otro efecto secundario que pudiera afectar su capacidad, no conduzca ni use máquinas.

Información importante sobre algunos ingredientes de Avonex
Este medicamento es 'libre de sodio. Contiene menos de 23 mg (1 mmol) sodio en cada dosis semanal.

3. Cómo usar AVONEX PEN

Dosis semanal recomendada
Una inyección con Avonex Pen, una vez a la semana.
Trate de usar Avonex a la misma hora del mismo día cada semana.

No utilizar en niños
Avonex no debe ser usado en niños menores de 12 años.

Autoinyección
Puede inyectarse Avonex usted mismo usando Avonex Pen sin la ayuda de su médico, siempre que lo haya entrenado para hacerlo. Las instrucciones sobre cómo inyectarse usted mismo se encuentran al final de este prospecto (ver sección 7, *Como inyectarse AVONEX PEN*).
Si tiene problemas para manipular Avonex Pen, consulte con su doctor quién podrá ayudarlo.

Cuánto tiempo usar AVONEX
Su médico le informará cuanto tiempo necesita usar Avonex. Es importante continuar usando Avonex de manera regular. No haga cambios a menos que su médico se lo indique.

Si se inyecta más de lo debido
Usted debe inyectarse usando únicamente un solo Avonex Pen, por semana. Si ha utilizado más de un solo Avonex Pen en un periodo de tres días, **contacte a su médico o farmacéutico de inmediato para que lo asesoren.**

Si no se coloca la inyección
Si usted olvida aplicarse la dosis semanal, inyecte una dosis lo antes posible. Luego deje pasar una semana para usar una nueva dosis de Avonex Pen. Continúe aplicándose la inyección en este nuevo día de la semana. Si tiene un día preferido para usar Avonex, hable con su médico

para manejar la dosis, a fin de volver al día preferido. No use dos inyecciones para recuperar la inyección que no se había aplicado.

4. Posibles efectos adversos

Como ocurre con todos los medicamentos, este puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los padecen.

Efectos adversos graves: busque asistencia médica

Reacciones alérgicas graves

Si sufre:

- Hinchazón del rostro, labios o lengua
- Dificultad para respirar
- Eritema.

Llame al médico de inmediato. No vuelva a usar Avonex hasta haber hablado con su médico.

Depresión

Si tiene cualquier síntoma de depresión:

- Sensación inusual de tristeza, ansiedad o sentirse desvalorizado.

Contacte su médico de inmediato.

Problemas hepáticos

Si sufre alguno de estos síntomas:

- Su piel o el blanco de sus ojos se vuelve amarillo *(ictericia)*
- Picazón generalizada
- Malestar, descompostura *(náusea y vómitos)*
- Fácil aparición de moretones.

Contacte a su médico de inmediato ya que estos pueden ser signos de posibles problemas hepáticos.

Efectos adversos observados en ensayos clínicos

Efectos adversos muy frecuentes *(pueden afectar a más de 1 en 10 personas)*

- Síntomas seudogripales – dolor de cabeza, dolor muscular, escalofríos o fiebre: *ver síntomas seudogripales*
- Dolor de cabeza.

Efectos adversos frecuentes *(pueden afectar hasta 1 en 10 personas)*

- Pérdida del apetito
- Sensación de debilidad y cansancio
- Dificultad para dormir
- Depresión
- Rubor facial
- Nariz con mucosidad
- Diarrea *(heces flojas)*
- Malestar o descompostura *(náusea o vómitos)*
- Entumecimiento u hormigueo en la piel
- Eritema, hematomas en la piel
- Mayor sudoración, sudoración nocturna
- Dolor en sus músculos, articulaciones, brazos, piernas o cuello
- Calambres musculares, rigidez en articulaciones y músculos
- Dolor, moretón y enrojecimiento en el lugar de la inyección
- Alteraciones en los análisis de sangre. Los síntomas que puede notar son cansancio, infecciones repetidas, moretones o sangrado sin causa aparente.

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Efectos adversos poco frecuentes *(pueden afectar hasta 1 en 100 personas)*
- Pérdida del cabello
- Cambios en su periodo menstrual
- Sensación de ardor en el sitio de inyección.

Efectos adversos raros *(pueden afectar hasta 1 en 1.000 personas)*
- Dificultad para respirar.
- Problemas en los riñones, incluyendo cicatrices que pueden disminuir la función renal

Si padece alguno o todos estos síntomas:
- Orina espumosa
- Fatiga
- Hinchazón, particularmente en tobillos y párpados, y aumento de peso.

Avise a su médico ya que estos pueden ser signos de problemas renales.
- Coágulos de sangre en sus vasos sanguíneos pequeños que pueden afectar sus riñones (púrpura trombocitopénica trombótica o síndrome urémico hemolítico). Estos síntomas pueden incluir aumento de hematomas, sangrado, fiebre, debilidad extrema, dolor de cabeza, mareos o confusión. Su médico puede hallar cambios en su sangre y en la función de sus riñones.

Si alguno de estos efectos lo molesta, hable con su médico.

Otros efectos adversos
- Tiroides hipoactiva o hiperactiva
- Nerviosismo o ansiedad, inestabilidad emocional, pensamientos irracionales o alucinaciones (ver o escuchar cosas que no son reales), confusión o suicidio
- Entumecimiento, mareos, crisis epilépticas o convulsiones y migrañas
- Advertencia de su ritmo cardíaco (*palpitaciones*), palpitaciones rápidas o irregulares, o problemas cardíacos que deberían presentar los siguientes síntomas: capacidad limitada para ejercitar, incapacidad de quedarse tendido en la cama, dificultad respiratoria o tobillos inflamados
- Problemas hepáticos de acuerdo a lo descrito arriba
- Urticaria o erupción tipo ampolla, picazón, empeoramiento de la psoriasis si usted la padece
- Hinchazón o sangrado en el sitio de inyección, o dolor de pecho después de la inyección
- Perdida o aumento del peso
- Cambios en los resultados de los análisis, que incluye cambios para las pruebas de la función hepática.
- Hipertensión arterial pulmonar: una enfermedad de estrechamiento grave de los vasos sanguíneos en los pulmones que deriva en presión sanguínea elevada en los vasos sanguíneos que transportan sangre desde el corazón a los pulmones. La hipertensión arterial pulmonar se observó en distintos momentos, incluso varios años después de haber iniciado el tratamiento con productos que contienen interferón beta.

Si alguno de estos efectos lo molesta, hable con su médico.

Efectos de la inyección

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA PIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

- **Sensación de desmayo:** la primera inyección de Avonex puede dársela su médico. Es posible que se maree. Puede que incluso se desmaye. Por lo general esto no vuelve a suceder.
- **Justo después de la inyección, sus músculos pueden sentirse tensos o muy débiles** – como si estuviese teniendo una recidiva. Esto es raro. Esto solo ocurre cuando usted se inyecta y el efecto se pasa rápidamente. Esto puede pasar en cualquier momento luego de comenzar Avonex.
- **Si nota cualquier irritación o problemas en la piel** después de la inyección, hable con su médico.

Síntomas seudogripales
Algunas personas sienten que después de usar Avonex Pen, se sienten como si estuvieran engripados. Los signos son:
- Dolor de cabeza
- Dolor muscular
- Escalofríos o fiebre.

Estos síntomas no son de una gripe real.
No puede contagiar a otras personas. Son más comunes cuando recién empieza a usar Avonex. A medida que continúa usando las inyecciones, los síntomas seudogripales disminuyen gradualmente.

Reporte de efectos adversos
Si sufre cualquier efecto adverso, hable con su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no listado en este prospecto. Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp. Al reportar efectos adversos usted ayuda a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Cómo conservar AVONEX PEN

Mantenga este medicamento fuera de la vista y el alcance de los niños.

No use este medicamento después de su fecha de vencimiento declarada en el rótulo.

Avonex Pen contiene una jeringa prellenada de Avonex. Conservar en su estuche original para proteger de la luz.

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Avonex Pen puede conservarse a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C) por hasta una semana.

No use Avonex pen si advierte:
- El cartucho se encuentra roto.
- La solución está coloreada o se observan partículas en suspensión.
- Si la tapa con precinto de seguridad está rota.

No arroje ningún medicamento por los desagües o cañerías domésticas. Consulte con su farmacéutico sobre cómo debe descartar los medicamentos que ya no utiliza. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA CORSICO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

6. Contenido del envase y otra información

Qué contiene AVONEX PEN

El principio activo es: Interferón beta-1a 30 microgramos/0,5 ml
Los otros ingredientes son: Acetato de sodio trihidrato; Ácido acético glacial, Clorhidrato de arginina, polisorbato 20 y agua para inyección.

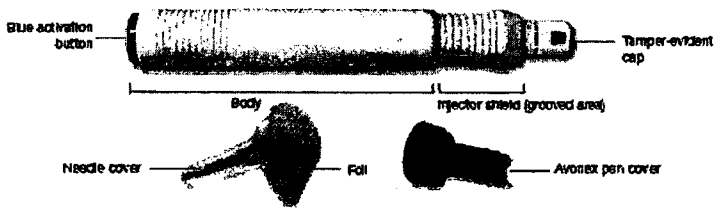
Formato de AVONEX PEN y contenido del envase

Cada estuche individual contiene un Avonex Pen, una aguja y un protector del cartucho. Avonex Pen contiene una jeringa prellenada de Avonex y solo debe utilizarse después de haber recibido una capacitación adecuada. Los cartuchos de Avonex Pen se presentan en estuches de cuatro o doce unidades para inyecciones de uno o tres meses.

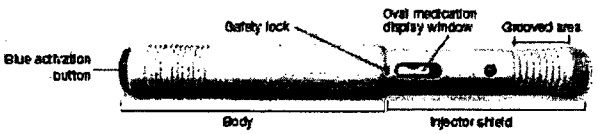
7. Cómo inyectarse AVONEX PEN

Avonex Pen (un solo uso)

Estuches conteniendo – Avonex Pen, aguja y cobertor Avonex Pen



Avonex Pen – preparado para la inyección

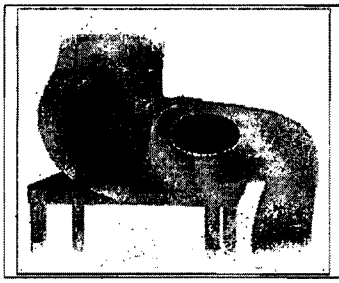


Avonex Pen – después de la inyección (preparado para descartarse)

Usted debe haber sido entrenado para usar Avonex Pen.
Estas notas son un recordatorio. Si hay algo de lo que no está seguro o tiene un problema, consulte con su médico o farmacéutico.

Donde inyectar

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA PIESCO
DIRECTORA TECNICA
APODERADA



- **Avonex se inyecta en el músculo**, la mejor zona es el **muslo superior, externo** como lo muestra el dibujo. No se recomienda inyectar Avonex en los glúteos.
- **Use un lugar distinto cada semana para la inyección.** Esto implica un menor riesgo de irritación para su piel o músculo.
- **No usar** ningún área de la piel que este con hematoma, dolorida, o infectada, o si hay una herida abierta.

A. Preparando la inyección

1. Retire Avonex Pen de la heladera
Controle que el estuche contenga un Avonex Pen, una aguja un protector del cartucho.

No agitar el Avonex Pen.

Controle la fecha de vencimiento que aparece en el rótulo del Avonex Pen.
No usar si se encuentra vencido.

2. Permitir que Avonex Pen alcance temperatura ambiente
Dejar a temperatura ambiente durante media hora. Esto hace que la inyección se sienta más confortable que usarla directamente con el frío de la heladera.
Consejo: No use fuentes de calor externas tales como agua caliente para entibiar Avonex Pen.

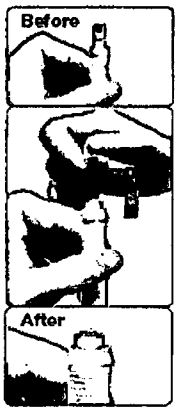
3. Lave bien sus manos con jabón y agua y séquelas.
4. **Prepara algodón con alcohol y curitas o gasa** (no se suministran) en caso de necesitarlas.

5. Busque una superficie limpia y rígida para colocar los elementos necesarios para su inyección.

B. Preparar Avonex Pen

BIOGEN ARGENTINA SRL
Ms. NATALIA RIESGO
DIRECTORA TECNICA
APODERADA

1



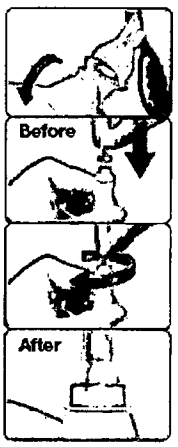
1 Quite el precinto de seguridad del cartucho de Avonex Pen

Asegurese que la tapa esté intacta y que no haya sido abierta. Si parece que ha sido abierta, no use Avonex Pen.

- Sostenga Avonex con la tapa hacia arriba.
- **Retire la tapa tirando en ángulo recto hasta que se rompa y se desprenda.**
- **No toque la punta de vidrio expuesta.**

Consejo: coloque el cartucho sobre la mesa antes de comenzar con el paso 2.

2



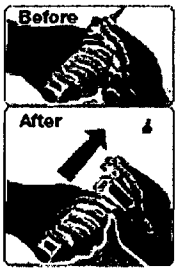
2 Coloque la aguja

- Avonex Pen esta diseñada para funcionar solo con la aguja provista.
- **Tire del aluminio** en la base del protector de la aguja.
- Coloque la aguja haciendo presión sobre la punta de vidrio del cartucho. Mantenga el cartucho hacia arriba.
- **No retire el protector de la aguja.**
- Con cuidado, gire la aguja en sentido de las agujas del reloj hasta que quede firme, de lo contrario podrá gotear. Si gotea es posible que no se aplique la dosis completa.

Consejo: El protector de la aguja se desprenderá automáticamente durante el paso 3, a continuación.

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RISCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

3

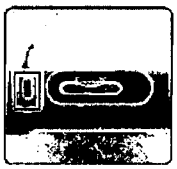


3 Extienda el protector del inyector

- Sostenga el cuerpo del cartucho con una sola mano. Mantenga el capuchón de la aguja lejos de usted y de cualquier otro.
- Use su otra mano, y con un movimiento rápido **estire el protector del inyector (área con ranuras) sobre la aguja** hasta que la aguja quede completamente cubierta.
- **El protector plástico de la aguja se desprenderá.**

Consejo: **No presione** el botón de activación azul al mismo tiempo.

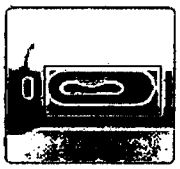
4



4 Compruebe que el protector del inyector esté extendido correctamente

- Compruebe que el protector del inyector esté extendido por completo. Se podrá ver un pequeño rectángulo junto a la ventana ovalada de visualización. Este esta asegurado.

5



5 Verifique el líquido

- Mire a través de la ventana ovalada de visualización. El líquido deberá ser transparente e incoloro.

Si la solución se ve turbia, coloreada o contiene partículas en suspensión, **no utilice este cartucho.**

Puede contener burbujas de aire, es normal.

C. Uso de Avonex Pen

1

1 Limpie el sitio de la inyecciónh

Si lo necesita, use un algodon embebido en alcohol para limpiar el sitio de la inyección. Permitir que la piel se seque.

Consejo: La mejor zona es la parte superior externa del muslo.

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TECNICA
APODERADA

2

2 Apoye Avonex Pen sobre la piel

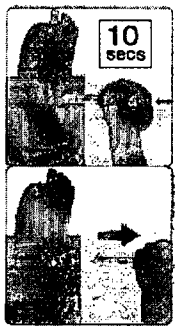
- Sostenga con una mano el cartucho en ángulo recto al sitio de la inyección. Asegúrese que las ventanas del cartucho queden visibles.

Consejo: Tenga cuidado de no presionar el botón de activación de color azul antes de lo debido.

- Presione firmemente el cartucho sobre la piel para **liberar el bloqueo de seguridad.**
- Verifique que el bloqueo de seguridad esté liberado. La pequeña ventana rectangular habrá desaparecido. Avonex Pen ya está listo para inyectar.

Consejo: Siga sosteniendo el cartucho firmemente sobre la piel.

3

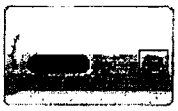


3 Administración de la inyección

- **Presione el botón de activación azul con el pulgar para iniciar la inyección.**

Escuchará un "clic" que indica que el proceso de inyección ha comenzado. **No retire el cartucho de su piel.**

- Siga sosteniendo el cartucho sobre su piel y cuente lentamente **10 segundos.**
- Después de 10 segundos, retire el cartucho hacia arriba para sacar la aguja del lugar de la inyección.
- Presione el lugar de la inyección por unos segundos. Si hay sangre en el lugar, límpiela.

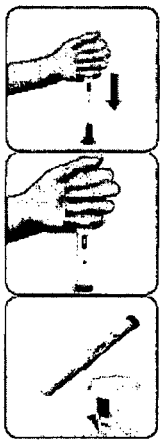


4 Confirmación de la Administración de la inyección

- **Observe la ventana circular de visualización.** La ventana aparecera de color **amarillo** si se inyectó la totalidad de la dosis.
- No re-utilice Avonex Pen. Es para **un solo uso**.

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TECNICA
APODERADA

5



5 Eliminación

- Apoye la tapa del cartucho sobre una superficie plana y dura.

Consejo: **No sostenga la tapa del cartucho.** Puede lastimarse con la aguja.

- Inserte la aguja directamente en la tapa del cartucho.
- Presione **firmemente** hasta escuchar un "clic" para sellar la aguja. Quizás necesite utilizar ambas manos. Una vez que el cartucho está sellado no hay riesgo de lastimarse.
- Descartar correctamente los desechos. Su doctor, enfermero o farmacéutico deberían facilitarle instrucciones sobre como descartar el Avonex Pen una vez usado, por ejemplo en contenedores adecuados para elementos punzantes. Siempre siga las instrucciones locales.

Consultas: Centro de Atención a Pacientes con Esclerosis Múltiple (Programa ACOMPAÑAR)
Línea Telefónica de contacto: 0800 122 0304

Fecha de última revisión:

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-00667208-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 4 de Enero de 2019

Referencia: PROSP E INFO AVONEX PEN

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.04 12:12:04 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.04 12:12:06 -03'00'

AVONEX®

(interferón beta-1a recombinante)

30 µg/0,5 ml (6 Millones UI)

Solución inyectable - IM

en jeringa prellenada

Venta Bajo Receta Archivada **Industria Alemana**

COMPOSICIÓN

Cada jeringa prellenada contiene 30 µg (6 millones de UI) de Interferón beta-1A recombinante La concentración es de 30 microgramos cada 0,5 ml.

Utilizando el Estándar Internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para Interferón, 30 microgramos de AVONEX® contienen 6 millones UI de actividad antiviral. La actividad contra otros estándares no es conocida.

Excipientes: Acetato de sodio trihidratado, Ácido acético glacial, Clorhidrato de arginina, Polisorbato 20, Agua para inyección c.s.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunomodulador.

INDICACIONES

AVONEX® está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple recurrente (EM). En ensayos clínicos esto se caracterizó por dos o más exacerbaciones agudas (recaídas) durante los tres años anteriores sin evidencia de una progresión continua entre recaídas: AVONEX retrasa la progresión de discapacidad y disminuye la frecuencia de recaídas.

- Pacientes con un solo episodio de desmielinización con un proceso inflamatorio activo, si su severidad justifica un tratamiento con corticosteroides intravenosos, si no ha habido un diagnóstico alternativo, y si se determina que están en riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definitivo (Ver la sección de Propiedades Farmacodinámicas)

- AVONEX debe discontinuarse en pacientes que desarrollan EM progresivo.

FOLIO 161

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Interferones, Código ATC: L03 AB07

Los interferones constituyen una familia de proteínas naturales que son producidas por las células eucarióticas en respuesta a la infección viral y a otros inductores biológicos. Los interferones son citoquinas que median la actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora en respuesta a la infección viral y a otros inductores biológicos. Los interferones alfa y beta integran la clase de interferones de tipo I y el Interferón gamma es un Interferón de tipo II. Las actividades de estos interferones se superponen pero están claramente diferenciadas. Estos también pueden diferir en relación a sus sitios celulares de síntesis.

El Interferón beta es producido por varios tipos celulares que incluye a los fibroblastos y los macrófagos. El Interferón beta natural y AVONEX® (Interferón beta-1a recombinante) son glicosilados y tienen una sola fracción carbohidratada unida a nitrógeno. Se sabe que la glicosilación de otras proteínas afecta su estabilidad, actividad, biodistribución y vida media en sangre. Sin embargo, los efectos del Interferón beta que dependen de la glicosilación no están completamente definidos.

Mecanismo de Acción

AVONEX ejerce sus efectos biológicos uniéndose a los receptores específicos en la superficie de las células humanas. Esta unión desencadena una compleja cascada de episodios intracelulares que conducen a la expresión de numerosos marcadores y productos del gen inducidos por el Interferón. Estos incluyen la clase I MHC, 2'/5'-oligoadenilato sintetasa, la ß2-microglobulina y la neopterina. Estos productos se midieron en las fracciones celulares y séricas de sangre recolectada de pacientes tratados con AVONEX®. Luego de una dosis única intramuscular de AVONEX®, los niveles séricos de estos productos permanecen elevados al menos durante cuatro días y hasta por una semana. No ha sido bien establecido si el mecanismo de acción de AVONEX® en la EM es mediado mediante la misma vía como los efectos biológicos descriptos anteriormente, debido a que la fisiopatología de la EM no está bien establecida.

Eficacia clínica y Seguridad

Los efectos del tratamiento con AVONEX liofilizado en el tratamiento de EM se demostraron en un único ensayo controlado con placebo en 301 pacientes (AVONEX, n = 158; placebo, n = 143) con EM recidivante caracterizada por al menos 2 exacerbaciones en los últimos 3 años o al menos una exacerbación por año antes de ingresar al paciente en el ensayo, cuando la duración de la enfermedad era inferior a 3 años. En el ensayo clínico se incluyeron pacientes con un EDSS entre 1,0 y 3,5 al momento de ingreso. Debido al diseño del estudio, el seguimiento de los pacientes se realizó en periodos de tiempo variables. 150 pacientes tratados con AVONEX completaron un año en estudio y 85 completaron dos años en estudio. En el estudio, el porcentaje acumulado de pacientes que desarrollaron progresión de la incapacidad (según el análisis de la tabla de vida de Kaplan-Meier) al final del periodo de dos años fue del 35 % en los pacientes tratados con placebo y del 22 % en los pacientes tratados con AVONEX. La progresión de la incapacidad se midió como un incremento en la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) de 1,0 punto, sostenido durante al menos seis meses. También se demostró una reducción de un tercio del índice anual de recaída. Este último efecto clínico fue observado después de más de un año de tratamiento.

Tras un estudio doble ciego aleatorizado y de comparación de dosis con 802 pacientes con EM recidivante (AVONEX 30 microgramos n= 402, AVONEX 60 microgramos n= 400) no mostro

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA PESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

diferencias estadísticamente significativas o tendencias entre las dosis de AVONEX de 30 microgramos y de 60 microgramos en cuanto a los parámetros clínicos y generales por IRM.

Los efectos de AVONEX en el tratamiento de la EM también se demostraron en un ensayo doble ciego aleatorizado con 383 pacientes (AVONEX n= 193, placebo n= 190) con un único acontecimiento desmielinizante asociado con al menos dos lesiones cerebrales compatibles en la IRM. En el grupo de tratamiento con AVONEX se observó una reducción del riesgo de experimentar un segundo acontecimiento. También se observó un efecto sobre los parámetros medidos por IRM. El riesgo estimado de un segundo acontecimiento fue del 50 % en tres años y del 39 % en dos años en el grupo de placebo y del 35 % (tres años) y 21 % (dos años) en el grupo de AVONEX. En un análisis post-hoc, aquellos pacientes con una IRM basal con al menos una lesión realzada con Gd y nueve lesiones en T2 tuvieron un riesgo de sufrir un segundo acontecimiento del 56 % en el grupo de placebo y del 21 % en el grupo tratado con AVONEX. Sin embargo, el impacto del tratamiento temprano con AVONEX se desconoce incluso en este subgrupo de alto riesgo, ya que el estudio fue principalmente diseñado para evaluar el tiempo hasta el segundo acontecimiento, en lugar de la evolución a largo plazo de la enfermedad. Además, por ahora no hay una definición bien establecida de un pacientes de alto riesgo, aunque un planteamiento más conservador es aceptar al menos nueve lesiones hiperintensas en T2 en el estudio inicial y al menos una nueva en T2 o una nueva lesión realzada con Gd sobre una resonancia de seguimiento recogida al menos tres meses después de la inicial. En cualquier caso, el tratamiento debe considerarse solamente para pacientes clasificados como de alto riesgo.

Población pediátrica

Los datos limitados sobre la eficacia/seguridad de AVONEX 15 microgramos por vía intramuscular una vez a la semana (n=8) en comparación con ningún tratamiento (n=8) con un seguimiento durante 4 años mostraron resultados acordes con los observados en adultos, aunque las puntuaciones de EDSS aumentaron en el grupo tratado durante el seguimiento de 4 años, lo que indica una progresión de la enfermedad. No hay comparación directa con la dosis actualmente recomendada en adultos.

Propiedades Farmacocinéticas

El perfil farmacocinético de AVONEX® se ha investigado indirectamente mediante un análisis que mide la actividad antiviral del interferón. Este análisis es limitado, pues es sensible para interferón pero carece de especificidad para el interferón beta. Las técnicas de análisis alternativas no son lo suficientemente sensibles.

Tras la administración intramuscular de AVONEX®, el pico de los niveles de actividad antiviral sérica ocurre entre 5 y 15 horas después de la administración y disminuye con una vida media de aproximadamente 10 horas. Con un ajuste adecuado de la tasa de absorción desde el punto de inyección, la biodisponibilidad calculada es de aproximadamente el 40%. La biodisponibilidad calculada es mayor sin dichos ajustes. La administración subcutánea no puede suplir la administración intramuscular.

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis: no se dispone de datos sobre carcinogenicidad del interferón beta-1a en animales o humanos.

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA PIRISCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Toxicidad crónica: no se observó respuesta inmune al interferón beta-1a en un estudio de toxicidad con dosis repetidas de 26 semanas de duración, administrado a monos Rhesus por vía intramuscular una vez a la semana, en combinación con otro agente inmunomodulador, un anticuerpo monoclonal ligando CD40, como así tampoco se demostraron signos de toxicidad.

Tolerancia local: la irritación intramuscular no ha sido evaluada en animales luego de repetidas administraciones en el mismo sitio de inyección.

Mutagénesis: se han llevado a cabo pruebas de mutagénesis limitadas pero relevantes. Los resultados han sido negativos.

Alteración de la fertilidad: Se han llevado a cabo estudios de fertilidad y desarrollo en el mono Rhesus con una forma relacionada del interferón beta-1a. A dosis muy altas, se observaron efectos anovulatorios y abortivos en animales de ensayo. También se han observado efectos reproductivos similares relacionados con la dosis con otras formas de interferones alfa y beta. No se han observado efectos teratogénicos ni efectos en el desarrollo fetal, pero la información disponible sobre los efectos del interferón beta-1a en los periodos perinatal y posnatal es limitada.

No se cuenta con información disponible sobre los efectos de interferón beta-1a sobre la fertilidad masculina.

POSOLOGÍA - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento deberá iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la enfermedad.

Posología

Adultos: La dosis recomendada para el tratamiento de la EM recidivante es de 30 microgramos (0,5 ml de solución) administrados en inyección intramuscular (IM) una vez por semana (ver sección Precauciones especiales para su eliminación y otras manipulaciones). No se ha observado ningún beneficio adicional mediante la administración de una dosis más alta (60 microgramos) una vez a la semana.

Ajuste de la dosis: A fin de ayudar al paciente a reducir la incidencia y severidad de los síntomas seudogripales (ver sección Reacciones Adversas), se puede realizar una titulación al inicio del tratamiento. Se puede iniciar la terapia con ¼ de la dosis contenida en la jeringa prellenada, con dosis de aumento semanales hasta lograr la dosis completa (30 microgramos/semana) a la cuarta semana.

Puede lograrse un ajuste alternativo iniciando la terapia con aproximadamente 1/2 dosis de AVONEX® una vez por semana antes de aumentar a la dosis completa. A fin de obtener una eficacia adecuada, se deberá lograr una dosis de 30 microgramos una vez a la semana y se deberá mantener luego del periodo de ajuste inicial.

Antes de la inyección y durante las primeras 24 horas más después de la inyección, se aconseja tomar un analgésico antipirético a fin de disminuir los síntomas seudogripales asociados con la

administración de AVONEX®. Estos síntomas se hacen presentes generalmente durante los primeros meses de tratamiento.

Población pediátrica: La seguridad y eficacia de AVONEX® en adolescentes de 12 a 16 años no ha sido establecida. Los datos disponibles actualmente se describen en la sección Reacciones Adversas y Propiedades Farmacodinámicas pero no puede realizarse una recomendación sobre su posología.

La seguridad y eficacia de AVONEX® en niños menores de 12 años de edad no ha sido establecida. No se cuenta con disponibilidad de datos.

Pacientes de edad avanzada: Los ensayos clínicos no han incluido un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de forma distinta que los más jóvenes. Sin embargo, teniendo en cuenta el modo de eliminación del principio activo, no hay motivos teóricos para ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Forma de administración

Cada semana se deberá cambiar el sitio para aplicar la inyección intramuscular (ver sección Datos preclínicos sobre la seguridad).

En la actualidad, se desconoce por cuánto tiempo los pacientes deben ser tratados. Los pacientes deben ser clínicamente evaluados luego de dos años de tratamiento y se deberá decidir sobre la continuidad del tratamiento por más tiempo en base a un análisis individual realizado por el médico tratante. El tratamiento deberá discontinuarse si el paciente desarrolla EM crónica progresiva.

CONTRAINDICACIONES

- Inicio del tratamiento en el embarazo (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia).

  Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al Interferón beta recombinante o natural, albúmina humana o a cualquiera de los excipientes listados en la sección de Excipientes.

- Pacientes con depresión severa activa y/o ideas suicidas. (Ver Advertencias Especiales y Precauciones de uso y Reacciones Adversas).

Advertencias especiales y Precauciones de uso

AVONEX debe administrarse con precaución a pacientes con trastornos depresivos anteriores o activos, en particular aquellos con antecedentes de ideas suicidas (ver sección Contraindicaciones). La depresión y las ideas suicidas son conocidas por aparecer con mayor frecuencia en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe advertir a los pacientes que reporten inmediatamente cualquier síntoma de depresión y/o ideas suicidas a sus médicos tratantes.

Los pacientes que exhiben depresión deben ser monitoreados de cerca durante el tratamiento y tratados adecuadamente. Se deberá considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con AVONEX (ver además las secciones Contraindicaciones y Reacciones Adversas).

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATZ
DIRECTOR TÉCNICA
APODERADA

FOLIO 165

AVONEX debe administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de crisis epilépticas, a los que reciben tratamiento con anti-epilépticos, en especial si su epilepsia no está adecuadamente controlada con anti-epilépticos (ver secciones Interacción y Reacciones Adversas).

Se deberá tener precaución y se deberá monitorear de cerca cuando se administre AVONEX a pacientes con insuficiencia renal y hepática severa y a pacientes con mielosupresión grave.

Microangiopatía Trombótica (MAT): Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, manifestada como púrpura trombócitopénica trombótica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), que incluye casos fatales con productos con interferón beta. Los eventos se reportaron en distintos puntos de control durante el tratamiento y pueden ocurrir de varias semanas hasta varios años después de haber iniciado el tratamiento con interferón beta. Las primeras características clínicas incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (ej., confusión, paresis) e insuficiencia de la función renal. Los hallazgos de laboratorio que sugieren MAT incluyen disminución en el recuento de plaquetas, aumento sérico de lactato deshidrogenasa (LDH) debido a hemólisis y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en sangre periférica. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de MAT, se recomienda realizar más pruebas para controlar los niveles de plaquetas en sangre, LDH sérico, sangre periférica y función renal. Si se diagnostica MAT, se recomienda iniciar un tratamiento de inmediato (considerar intercambio de plasma) e interrumpir el tratamiento con AVONEX.

Síndrome Nefrótico: Se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes que incluyen gromeruloesclerosis segmentaria y focal colapsante (GESFC), enfermedad con cambios mínimos (ECM), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) y glomerulopatía membranosa (GNM) durante el tratamiento con medicamentos que contienen interferón beta. Los acontecimientos se notificaron en varios puntos de control durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con interferón beta. Se recomienda vigilar periódicamente para detectar signos o síntomas incipientes, por ej., edema, proteinuria e insuficiencia renal, especialmente en pacientes con mayor riesgo de enfermedad renal. Es necesario tratar rápidamente el síndrome nefrótico y se debe considerar la suspensión del tratamiento con AVONEX.

Se han reportado casos de elevación de los niveles séricos de las enzimas hepáticas, hepatitis, hepatitis autoinmune e insuficiencia hepática con interferón beta en estudios postcomercialización (ver sección Reacciones Adversas). En algunos casos estas reacciones han ocurrido en presencia de otros productos medicinales que han sido asociadas con daño hepático. El potencial de mayores efectos derivados de múltiples productos médicos u otros agentes hepatotóxicos (ej., alcohol) no se han determinado. Se deberá monitorear a los pacientes para observar signos de daño hepático y se deberá tener precaución cuando se usa interferones de manera concomitante con otros productos medicinales asociados con daño hepático.

Los pacientes con enfermedad cardíaca, tales como angina, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmia, deben monitorearse de cerca para observar empeoramiento de su condición clínica durante el tratamiento con AVONEX. Los síntomas seudogripales asociados con el tratamiento con AVONEX pueden estresar a los pacientes con afecciones cardíacas subyacentes.

Las alteraciones de laboratorio se encuentran asociadas con el uso de interferones. Por lo tanto, además de las pruebas de laboratorio que se realizan normalmente para controlar a los

BIOGEN ARGENTINA SRL
NATALIA BRESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

FOLIO 164

pacientes con EM, se recomienda llevar a cabo un recuento completo y diferencial de glóbulos blancos, recuento de plaquetas y química sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática durante la terapia con AVONEX. Los pacientes con mielosupresión pueden requerir un monitoreo más intenso de recuento completo de células sanguíneas, con recuento diferencial y de plaquetas.

Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos al AVONEX. Los anticuerpos de algunos de estos pacientes reducen la actividad de interferón beta-1a *in vitro* (anticuerpos neutralizantes). Los anticuerpos neutralizantes se encuentran asociados con una reducción en los efectos biológicos *in vivo* de AVONEX y pueden estar potencialmente asociados con una reducción de la eficacia clínica. Se estima que la estabilización para esta incidencia de formación de anticuerpo neutralizante se alcanza luego de 12 meses de tratamiento. Recientes estudios clínicos con pacientes tratados por hasta tres años con AVONEX sugieren que aproximadamente del 5% al 8% desarrolla anticuerpos neutralizantes.

El uso de varios ensayos para detectar anticuerpos séricos a los interferones limita la capacidad para comparar la antigenicidad entre los diferentes productos.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

No se han llevado a cabo estudios formales en humanos.
La interacción de AVONEX® con corticosteroides o con hormona adrenocorticotrófica (ACTH) no se ha estudiado sistemáticamente. Los estudios clínicos indican que los pacientes con EM pueden recibir AVONEX® y corticosteroides o ACTH durante las recaídas.
Se ha reportado que los interferones reducen la actividad de las enzimas dependientes del citocromo P450 hepático en humanos y animales. Se evaluó el efecto de la administración de altas dosis de AVONEX® sobre el metabolismo dependiente de P-450 en monos, y no se observaron cambios en la capacidad de metabolización hepática. Se debe tener precaución cuando se administre AVONEX® en combinación con otras especialidades farmacéuticas de índice terapéutico estrecho y que dependan en su mayor parte del sistema citocromo P450 hepático para su aclaramiento, tales como algunos tipos de antiepilépticos y antidepresivos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Es limitada la información sobre el uso de AVONEX durante el embarazo. Los datos disponibles indican que puede haber un mayor riesgo de abortos espontáneos. Se encuentra contraindicado el inicio del tratamiento durante el embarazo (ver sección Contraindicaciones).

Las mujeres en edad fértil deben tomar medidas anticonceptivas adecuadas. Si la paciente queda embarazada o planifica quedar embarazada mientras toma AVONEX debe ser informada sobre los riesgos potenciales y se deberá considerar la posibilidad de discontinuar el tratamiento (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). En los pacientes con una elevada tasa de recaídas antes del inicio del tratamiento, el riesgo de recaídas severas luego de discontinuar AVONEX en caso de embarazo debe sopesarse contra un posible riesgo aumentado de aborto espontáneo.

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

FOLIO 167

Lactancia

Se desconoce si AVONEX se excreta por la leche materna humana. Dada la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, debe decidirse entre la suspensión de la lactancia materna o la interrupción del tratamiento con AVONEX.

Fertilidad

Se han llevado a cabo estudios de fertilidad y desarrollo en monos Rhesus con formas relacionadas de interferón beta-1a. Con dosis bien elevadas, se observaron efectos anovulatorios y abortivos (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

No se dispone de información sobre los efectos de interferón beta-1a en la fertilidad masculina.

Efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

No se han llevado a cabo estudios de los efectos de AVONEX® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Las reacciones adversas relacionadas con el sistema nervioso central pueden ejercer una menor influencia sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas en pacientes suceptibles (ver Reacciones Adversas).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas con mayor incidencia asociadas con la terapia de AVONEX® están relacionadas con los síntomas seudogripales. Los síntomas seudogripales más frecuentemente reportados son mialgia, fiebre, escalofríos, sudoración, astenia, dolor de cabeza y náusea. El ajuste de la dosis de AVONEX® al inicio de la terapia ha demostrado una reducción en la severidad e incidencia de síntomas seudogripales. Los síntomas seudogripales tienden a ser más importantes al inicio del tratamiento y disminuyen en frecuencia con el tratamiento a largo plazo.
Los síntomas neurológicos transitorios que pueden imitar las exacerbaciones de EM pueden ocurrir después de las inyecciones. Los episodios transitorios de hipertonía y/o debilidad muscular severa que dificulta movimientos voluntarios, pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Estos episodios son de corta duración, temporalmente relacionados con las inyecciones y pueden repetirse luego de inyecciones subsiguientes. En algunos casos estos síntomas son asociados con síntomas seudogripales.

Las frecuencias de las reacciones adversas se expresaron en paciente-años, de acuerdo con las siguientes categorías:
Muy frecuente (≥1/10 paciente-años);
Frecuente (≥1/100 a <1/10 paciente-años);
Poco frecuente (≥1/1.000 a <1/100 paciente-años);
Raramente (≥1/10.000 a <1/1.000 paciente-años);
Muy raro (<1/10.000 paciente-años);
Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

El paciente-tiempo es la suma de las unidades individuales del tiempo que el paciente en el estudio fue expuesto a AVONEX® antes de experimentar la reacción adversa. Por ejemplo, 100

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NAZARENO FRESCO
DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO

personas-años pudieron observarse en 100 pacientes que estuvieron en tratamiento durante un año o 200 pacientes que estuvieron en tratamiento por medio año.

En la tabla a continuación, se presentan las reacciones adversas identificadas de los estudios (ensayos clínicos y ensayos de observación, con un período de seguimiento que promedia de dos a seis años) y otras reacciones adversas identificadas de reportes espontáneos provenientes del mercado, con frecuencia desconocida.

Con cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad.

Investigaciones	
Frecuente	Disminución del recuento de linfocitos, disminución del recuento de glóbulos blancos, disminución en el recuento de neutrófilos, disminución en hematocritos, aumento de potasio en sangre, aumento de nitrógeno ureico en sangre.
Poco frecuente	Disminución en recuento de plaquetas.
Desconocido	Disminución de peso, aumento de peso, análisis anormal de función hepática.
Trastornos cardíacos	
Desconocido	Cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso), palpitaciones, arritmia, taquicardia
Trastornos del sistema linfático y de sangre	
Desconocido	Pancitopenia, trombocitopenia
Raro	Microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico*
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente	Dolor de cabeza[2]
Frecuente	Espasticidad muscular, hipostesia
Desconocido	Síntomas neurológicos, síncope[3], hipertonía, mareos, parestesia, crisis epilépticas, migraña

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. VALERIA DIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Frecuente	Rinorrea
Raro	Disnea
Desconocido	Hipertensión arterial pulmonar†
Trastorno gastrointestinal	
Frecuente	Vómitos, diarrea, náusea[2]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuente	Exantema, aumento de la sudoración, contusión
Poco frecuente	Alopecia
Desconocido	Edema angioneurótico, prurito, exantema vesicular, urticaria, agravación de la psoriasis
Trastorno músculoesquelético y del tejido conectivo	
Frecuente	Calambre muscular, dolor de cuello, mialgia[2], artralgia, dolor en extremidades, dolor de espalda, rigidez muscular, rigidez osteoarticular
Desconocido	Lupus sistémico eritematoso, debilidad muscular, artritis.
Trastorno renal y urinario	
Raro	Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso)
Trastornos endócrinos	
Desconocidos	Hipotiroidismo, hipertiroidismo
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Frecuente	Anorexia

Infecciones e infestaciones	
Desconocidos	Abscesos en el sitio de la inyección[1]
Trastorno vascular	
Frecuente	Rubor facial
Desconocido	Vasodilatación
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la inyección	
Muy frecuente	Síntomas seudogripales, pirexia[2], escalofríos[2], sudor[2]
Frecuente	Dolor en el sitio de inyección, eritema en el sitio de inyección, moretón en el sitio de inyección, astenia[2], dolor, fatiga[2], malestar, sudoración nocturna
Poco frecuente	Ardor en el sitio de inyección
Desconocido	Reacción en el sitio de la inyección, inflamación en el sitio de la inyección, celulitis en el sitio de inyección[1], necrosis en el sitio de inyección, sangrado en el sitio de inyección, dolor en el pecho
Trastorno en el sistema inmunológico	
Desconocido	Reacción anafiláctica, shock anafiláctico, reacciones de hipersensibilidad (angioedema, disnea, urticaria, exantema, exantema prurítico)
Trastorno hepatobiliar	
Desconocido	Insuficiencia hepática (ver sección Advertencias especiales y Precauciones de uso), hepatitis, hepatitis autoinmune
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	
Poco frecuente	Metrorragia, menorragia

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA HIERRO
DIRECTOR TÉCNICO
APODERADA

Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Depresión (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso), insomnio
Desconocidos	Suicidio, psicosis, ansiedad, confusión, labilidad emocional

*Tipo declarado para los productos con interferón beta (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso).

† Tipo declarado para los productos con interferón, ver más abajo *Hipertensión arterial pulmonar*

[1] Se han reportado reacciones en el sitio de inyección que incluyen dolor, inflamación y casos muy raros de abscesos o celulitis que pueden requerir intervención quirúrgica.

[2] La frecuencia de aparición es mayor al inicio del tratamiento.

[3] Puede presentarse un episodio de síncope luego de la inyección con AVONEX®, por lo general se trata de un único episodio que usualmente aparece al inicio del tratamiento y no vuelve a repetirse con las inyecciones subsiguientes.

Hipertensión arterial pulmonar

Se han reportado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con productos de interferón beta. Los eventos se reportaron en varios puntos de control que incluye hasta varios años después de iniciado en tratamiento con interferón beta.

Población pediátrica: Los pocos datos publicados sugieren que el perfil de seguridad en adolescentes de los 12 hasta los 16 años que reciben AVONEX® 30 microgramos IM una vez por semana es similar a la observada en adultos.

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Es importante reportar sospecha de reacciones adversas después de la autorización del producto medicinal. Esto permite un monitoreo continuo del equilibrio beneficio/riesgo del producto medicinal. Se solicita a los profesionales de la salud que reporten cualquier sospecha de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia en la página web de ANMAT: http://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp

SOBREDOSIS

No se han reportado casos de sobredosis. Sin embargo, en caso de sobredosis, los pacientes deben ser hospitalizados para observación y deben recibir un tratamiento de soporte adecuado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA BERGO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

FOLIO 172

❖ Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4962-6666 / 2247
❖ Hospital A. Posadas – Provincia de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658-7777
❖ Hospital de Niños Pedro Elizalde – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4300-2115
❖ Hospital de Niños Sor María Ludovica – La Plata – Teléfono: (0221) 451-5555
❖ Sanatorio de Niños – Rosario – Teléfono: (0341)-448-0202
❖ Alternamente cualquier otro Centro Toxicológico.

Precauciones especiales de almacenamiento

Conservar en heladera (2-8°C).
NO CONGELAR.
AVONEX® puede conservarse a temperatura ambiente (entre 15 y 30º C) durante alrededor durante hasta una semana.
Conservar en su estuche original (bandeja de plástico sellada) a fin de protegerlo de la luz (ver sección Naturaleza y contenido del envase).

Naturaleza y contenido del envase

Una jeringa de vidrio (Tipo I) prellenada de 1 ml con una tapa con precinto de seguridad y un tapón del émbolo (bromobutilo), que contiene 0,5 ml de solución.

Presentaciones: Caja con cuatro o doce jeringas prellenadas de 0,5 ml. Cada jeringa se encuentra dentro de bandejas de plástico sellada que también contienen una aguja para inyección intramuscular.

Precauciones especiales para su eliminación y otras manipulaciones

AVONEX® se proporciona como una solución inyectable lista para ser usada en una jeringa prellenada.
Una vez retirado de la heladera, se debe permitir que AVONEX® en una jeringa precargada alcance temperatura ambiente (15 a 30° C) por alrededor de 30 minutos.
No use fuentes externas de calor tales como agua caliente para entibiar AVONEX® 30 microgramos solución inyectable.
Si la solución para inyección contiene partículas o si se observa un color que no sea claro incoloro, la jeringa prellenada no debe usarse. Se proporciona una aguja para inyección intramuscular. La formulación no contiene conservantes. Cada jeringa prellenada de AVONEX® contiene una sola dosis.
Descartar la porción no utilizada de cualquier jeringa prellenada.
Cualquier remanente del producto medicinal no utilizado o material sobrante debe descartarse de acuerdo con los requerimientos locales.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.380

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA BIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Elaborado por Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co., KG, Eisenbahnstrasse 2-4, D-88085 Langenargen, Alemania

Importado y Distribuído por: BIOGEN (ARGENTINA) S.R.L. – Av. Del Libertador 352 – Piso 7 – (1638) – Vicente López – Buenos Aires

Laboratorio: Avenida Castañares 3222 – (C1407IHS) CABA

Director Técnico: Ma. Natalia Riesco Murúa - Farmacéutica

FOLIO 173

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TECNICA
APODERADA

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

AVONEX®

30 µg/0, 5 ml (6 millones UI)

(INTERFERON BETA-1A)

Solución inyectable – Jeringa prellenada

Venta bajo receta – Industria Alemana

Lea todo el contenido de este prospecto atentamente antes de comenzar a utilizar este medicamento ya que contiene información importante para usted.

Aunque ya haya usado Avonex antes, parte de la información pudo haber cambiado.

- Conserve este prospecto. Puede necesitar volver a leerlo.
- Si tiene alguna otra duda, consulte con su médico o farmacéutico.
- Este medicamento ha sido recetado para usted. No se lo pase a otras personas. Las puede dañar, aun cuando los signos de enfermedad que ellos presenten sean iguales a los suyos.
- Si sufre cualquier efecto adverso hable con su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no listado en este prospecto. Ver sección 4.

Qué contiene este prospecto

1. Qué es AVONEX y para qué se usa
2. Qué necesita saber antes de usar AVONEX
3. Cómo usar AVONEX PEN
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar AVONEX PEN
6. Contenido del envase y otra información
7. Cómo inyectar AVONEX PEN

1. Qué es AVONEX y para qué se usa?

Qué es AVONEX

El principio activo en Avonex es una proteína denominada interferón beta-1a. Los interferones son sustancias que su cuerpo genera naturalmente a fin de ayudar a protegerlo de infecciones y enfermedades. La proteína en Avonex está hecha exactamente de los mismos ingredientes que el interferón beta que se encuentra en el cuerpo humano.

Para qué se usa AVONEX

Avonex se usa en la Esclerosis Múltiple (EM). El tratamiento con Avonex puede ayudarlo a prevenir que su situación no empeore, aunque no curará la EM.

Cada individuo tiene sus propios síntomas de EM. Estos pueden incluir:

- Sentirse inestable o mareado, problemas para caminar, rigidez y espasmos musculares, cansancio, hormigueo en rostro, brazos o piernas
- Dolor agudo o crónico, problemas vesicales o intestinales, problemas sexuales y problemas para ver las cosas
- Dificultad para pensar y concentrarse, depresión.

La EM tiende a aparecer repentinamente de tanto en tanto: a esto se lo llama recidiva.

Avonex puede ayudar a reducir la cantidad de recidivas que usted tiene y a disminuir los efectos incapacitantes de la EM. Su médico le indicará por cuánto tiempo usted puede usar Avonex o cuando dejar de usarlo.

Cómo funciona AVONEX

La Esclerosis Múltiple se encuentra relacionada con el daño nervioso (cerebro o columna vertebral). En la EM, el sistema de defensa de su organismo reacciona contra su propia mielina – el "aislante" que rodea las fibras nerviosas. Cuando la mielina se daña, los mensajes entre el cerebro y otras partes del cuerpo se desconectan. Esto es lo que causa los síntomas de la EM. Avonex parece trabajar para prevenir que el sistema de defensa de su organismo ataque la mielina.

2. Qué necesita saber antes de usar AVONEX

No use AVONEX:

- **Si es alérgico** al interferón beta o a cualquiera de los otros ingredientes de este medicamento (listados en la sección 6)
- **Si está embarazada** no comience a usar Avonex
- **Si sufre de depresión grave** o piensa en cometer suicidio.

Consulte a su médico de inmediato si cualquiera de estos síntomas le sucede a usted.

Advertencias y precauciones

Hable con su médico antes de usar Avonex si tiene o ha tenido en el pasado:

- **Depresión** o problemas que afectan su estado de ánimo
- **Pensamientos sobre cometer suicidio.**

Debe comunicarse con su médico de inmediato si siente cambios de humor, pensamientos suicidas, sentimiento inusual de tristeza, ansiedad o desesperanza.

- **Epilepsia** u otros trastornos convulsivos no controlados con medicación
- **Problemas graves de riñón o hígado**
- **Un número bajo de glóbulos blancos o plaquetas,** los que pueden causar un mayor riesgo de infección, sangrado o anemia.
- **Problemas cardíacos,** que pueden causar síntomas tales como dolor en el pecho (*angina*), particularmente después de cualquier actividad; hinchazón de tobillos, dificultad respiratoria (*insuficiencia cardíaca coronaria*); o pulsación irregular (*arritmia*).

BIOGEN ARGENTINA SRL
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

FOLIO: 176

Hable con su médico si sufre cualquiera de estas afecciones, o si empeoran mientras toma Avonex.

Durante su tratamiento pueden formarse coágulos de sangre en los pequeños vasos sanguíneos. Estos coágulos pueden afectar a sus riñones. Esto puede suceder varias semanas después o hasta varios años después de haber iniciado Avonex.

Su médico posiblemente quiera controlar su presión sanguínea, la sangre (recuento de plaquetas) y la función de sus riñones.

Informe a su médico que está usando Avonex:

- **Si le van a hacer un análisis de sangre.** Avonex puede interferir con los resultados.

Otros medicamentos y AVONEX

Informe a su médico si está usando, ha usado recientemente o puede llegar a usar otros medicamentos, especialmente aquellos usados para la epilepsia o la depresión. Avonex puede afectar otros medicamentos o puede ser afectado por esos otros medicamentos. Esto incluye cualquier medicamento obtenido sin receta médica.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada no comience a usar Avonex.

- **Si puede quedar embarazada**, necesita usar anticonceptivos mientras usa Avonex.
- **Si está planificando quedar embarazada o queda embarazada** mientras usa Avonex, informe a su médico. Usted y su médico pueden conversar para ver si sigue adelante con el tratamiento.
- **Si ya está embarazada**, o piensa que puede estarlo, hable con su médico lo antes posible.
- **Si desea amamantar** hable primero con su médico.

Conducir y usar máquinas

Si se siente mareado, no maneje. Algunas personas se marean con Avonex. Si esto le sucede a usted, o si padece cualquier otro efecto secundario que pudiera afectar su capacidad, no conduzca ni use máquinas.

Información importante sobre algunos ingredientes de Avonex

Este medicamento es esencialmente "libre de sodio". Contiene menos de 23 mg (1 mmol) sodio en cada dosis semanal.

3. Cómo usar AVONEX

Dosis recomendada

Una inyección de Avonex, una vez a la semana.

Trate de usar Avonex a la misma hora del mismo día cada semana.

BIOGEN ARGENTINA SRL
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

FOLIO: 177

No utilizar en niños

Avonex no debe ser usado en niños menores de 12 años.

Autoinyección

Puede inyectarse Avonex usted mismo sin la ayuda de su médico, siempre que lo haya entrenado para hacerlo. Las instrucciones sobre cómo inyectarse usted mismo se encuentran al final de este prospecto (ver sección 7, *Como inyectarse AVONEX*).

Si tiene problemas para manipular la jeringa, consulte con su doctor quién podrá ayudarlo.

Cuánto tiempo usar AVONEX

Su médico le informará cuanto tiempo necesita usar Avonex. Es importante continuar usando Avonex de manera regular. No haga cambios a menos que su médico se lo indique.

Si se inyecta más de lo debido

Usted debe inyectarse una única inyección de AVONEX una vez por semana. Si ha utilizado más de una inyección de Avonex en un periodo de tres días, **contacte a su médico o farmacéutico de inmediato para que lo asesoren.**

Si no se coloca la inyección

Si usted olvida aplicarse la dosis semanal, inyecte una dosis lo antes posible. Luego deje pasar una semana para usar una nueva dosis de Avonex. Continúe aplicándose la inyección en este nuevo día de la semana. Si tiene un día preferido para usar Avonex, hable con su médico para manejar la dosis, a fin de volver al día preferido. No use dos inyecciones para recuperar la inyección que no se había aplicado.

4. Posibles efectos adversos

Como ocurre con todos los medicamentos, este puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los padecen.

Efectos adversos graves: busque asistencia médica

Reacciones alérgicas graves

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA PESCO
DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Si sufre:

- Hinchazón del rostro, labios o lengua
- Dificultad para respirar
- Eritema.

Llame al médico de inmediato. No vuelva a usar Avonex hasta haber hablado con su médico.

Depresión

Si tiene cualquier síntoma de depresión:

- Sensación inusual de tristeza, ansiedad o sentirse desvalorizado.

Contacte su médico de inmediato.

Problemas hepáticos

Si sufre alguno de estos síntomas:

- Su piel o el blanco de sus ojos se vuelve amarillo *(ictericia)*.
- Picazón generalizada
- Malestar, descompostura *(náusea y vómitos)*
- Fácil aparición de moretones.

Contacte a su médico de inmediato ya que estos pueden ser signos de posibles problemas hepáticos.

Efectos adversos observados en ensayos clínicos

Efectos adversos muy frecuentes *(pueden afectar a más de 1 en 10 personas)*

- Síntomas seudogripales – dolor de cabeza, dolor muscular, escalofríos o fiebre: *ver síntomas seudogripales*
- Dolor de cabeza.

Efectos adversos frecuentes *(pueden afectar hasta 1 en 10 personas)*

- Pérdida del apetito
- Sensación de debilidad y cansancio
- Dificultad para dormir
- Depresión
- Rubor facial
- Nariz con mucosidad
- Diarrea *(heces flojas)*
- Malestar o descompostura *(náusea o vómitos)*
- Entumecimiento u hormigueo en la piel
- Eritema, hematomas en la piel
- Mayor sudoración, sudoración nocturna
- Dolor en sus músculos, articulaciones, brazos, piernas o cuello
- Calambres musculares, rigidez en articulaciones y músculos
- Dolor, moretón y enrojecimiento en el lugar de la inyección

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA INESTA
DIRECTORA TECNICA
APODERADA

- Alteraciones en los análisis de sangre. Los síntomas que puede notar son cansancio, infecciones repetidas, moretones o sangrado sin causa aparente.

Efectos adversos poco frecuentes *(pueden afectar hasta 1 en 100 personas)*

- Pérdida del cabello
- Cambios en su periodo menstrual
- Sensación de ardor en el sitio de inyección.

Efectos adversos raros *(pueden afectar hasta 1 en 1.000 personas)*

- Dificultad para respirar.
- Problemas en los riñones, incluyendo cicatrices que pueden disminuir la función renal

Si padece alguno o todos estos síntomas:

- Orina espumosa
- Fatiga
- Hinchazón, particularmente en tobillos y párpados, y aumento de peso.

Avise a su médico ya que estos pueden ser signos de problemas renales.

- Coágulos de sangre en sus vasos sanguíneos pequeños que pueden afectar sus riñones (púrpura trombocitopénica trombótica o síndrome urémico hemolítico). Estos síntomas pueden incluir aumento de hematomas, sangrado, fiebre, debilidad extrema, dolor de cabeza, mareos o confusión. Su médico puede hallar cambios en su sangre y en la función de sus riñones.

Si alguno de estos efectos lo molesta, hable con su médico.

Otros efectos adversos

- Tiroides hipoactiva o hiperactiva.
- Nerviosismo o ansiedad, inestabilidad emocional, pensamientos irracionales o alucinaciones (ver o escuchar cosas que no son reales), confusión o suicidio.
- Entumecimiento, mareos, crisis epilépticas o convulsiones y migrañas.
- Advertencia de su ritmo cardíaco (*palpitaciones*), palpitaciones rápidas o irregulares, o problemas cardíacos que deberían presentar los siguientes síntomas: capacidad limitada para ejercitar, incapacidad de quedarse tendido en la cama, dificultad respiratoria o tobillos inflamados.
- Problemas hepáticos de acuerdo a lo descrito arriba.
- Urticaria o erupción tipo ampolla, picazón, empeoramiento de la psoriasis si usted la padece.
- Hinchazón o sangrado en el sitio de inyección, o dolor de pecho después de la inyección
- Perdida o aumento del peso.
- Cambios en los resultados de los análisis, que incluye cambios para las pruebas de la función hepática.
- Hipertensión arterial pulmonar: una enfermedad de estrechamiento grave de los vasos sanguíneos en los pulmones que deriva en presión sanguínea elevada en los vasos sanguíneos que transportan sangre desde el corazón a los pulmones. La hipertensión arterial pulmonar se observó en distintos momentos incluso varios años después de haber iniciado el tratamiento con productos que contienen interferón beta.

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA PESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

FOLIO: 180

Si alguno de estos efectos lo molesta, hable con su médico.

Efectos de la inyección

- **Sensación de desmayo:** la primera inyección de Avonex puede dársela su médico. Es posible que se maree. Puede que incluso se desmaye. Por lo general esto no vuelve a suceder.
- **Justo después de la inyección, sus músculos pueden sentirse tensos o muy débiles** – como si estuviese teniendo una recidiva. Esto es raro. Esto solo ocurre cuando usted se inyecta y el efecto se pasa rápidamente. Esto puede pasar en cualquier momento luego de comenzar Avonex.
- **Si nota cualquier irritación o problemas en la piel** después de la inyección, hable con su médico.

Síntomas seudogripales

Algunas personas sienten que después de usar Avonex, se sienten como si estuvieran engripados. Los signos son:

- Dolor de cabeza
- Dolor muscular
- Escalofríos o fiebre

Estos síntomas no son de una gripe real.

No puede contagiar a otras personas. Son más comunes cuando recién empieza a usar Avonex. A medida que continúa usando las inyecciones, los síntomas seudogripales disminuyen gradualmente.

Reporte de efectos adversos

Si sufre cualquier efecto adverso, hable con su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no listado en este prospecto. Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que está en la página web de ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp. Al reportar efectos secundarios usted ayuda a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Cómo conservar AVONEX

Mantenga este medicamento fuera de la vista y el alcance de los niños.

No use este medicamento después de su fecha de vencimiento declarada en el rótulo.

Conservar en su estuche original para proteger de la luz.

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

BIOGEN ARGENTINA SRL
MARIA ADELA BOSCO
DIRECTORA TECNICA
APODERADA

FOLIO 181

Avonex también puede conservarse a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C) por hasta una semana.

No use Avonex si advierte:
- La jeringa prellenada se encuentra rota.
- La solución está coloreada o se observan partículas en suspensión.
- Si la tapa con precinto de seguridad está rota.

No arroje ningún medicamento por los desagües o cañerías domésticas. Consulte con su farmacéutico sobre cómo debe descartar los medicamentos que ya no utiliza. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase y otra información

Qué contiene AVONEX

El principio activo es: Interferón beta-1a 30 microgramos/0,5 ml
Los otros ingredientes son: Acetato de sodio trihidrato; Ácido acético glacial, Clorhidrato de arginina, polisorbato 20 y agua para inyección.

Formato de AVONEX y contenido del envase

La solución de AVONEX para inyección se presenta como una inyección lista para usar

Un estuche de AVONEX contiene cuatro o doce jeringas (prellenadas), listas para usar, cada una con 0,5ml de un líquido transparente incoloro, puede ser que no todos los tamaños se comercialicen. Cada jeringa se encuentra empacada en una bandeja de plástico sellada. También se incluye en la bandeja por separado una aguja para aplicar la inyección.

7. Cómo inyectarse AVONEX

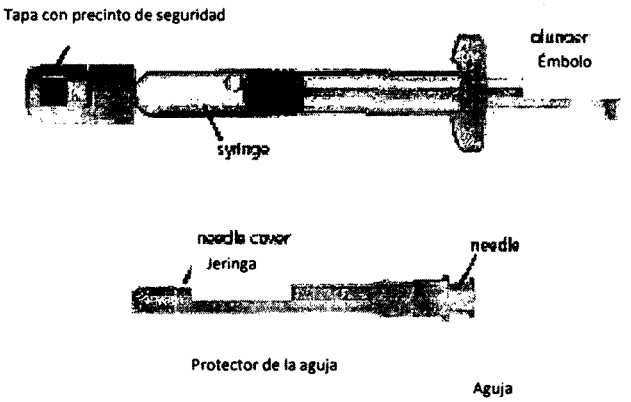
Usted debe haber sido entrenado para inyectarse Avonex .
Estas notas son un recordatorio. Si hay algo de lo que no está seguro o tiene un problema, consulte con su médico o farmacéutico.

Donde inyectar
- **Avonex se inyecta en el músculo**, por ejemplo, el muslo superior. No se recomienda inyectar Avonex en los glúteos.
- **Use un lugar distinto cada semana para la inyección.** Esto implica un menor riesgo de irritación para su piel o músculo.
- **No usar** ningún área de la piel que este con hematoma, dolorida, o infectada, o si hay una herida abierta.

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALI BERGONMAT
DIRECTORA TECNICA
APODERADA

FOLIO 182

Contenido de la bandeja plástica



A. Preparando la inyección

1. Retire una bandeja plástica sellada de la heladera

- Controle la fecha de vencimiento sobre la tapa de la bandeja. No utilizar si se encuentra vencido.
- Retire completamente la tapa de papel. Controle que la bandeja contiene una jeringa prellenada y una aguja para inyección (ver dibujo "Contenido de la bandeja de plástico").

2. Permitir que la jeringa alcance temperatura ambiente

- Dejar a temperatura ambiente durante media hora. Esto hace que la inyección se sienta más confortable que usarla directamente con el frío de la heladera.

Consejo: No use fuentes de calor externas tales como agua caliente para entibiar la jeringa.

3. Lave bien sus manos con jabón y agua y séquelas.

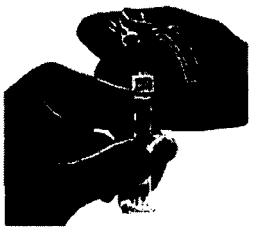
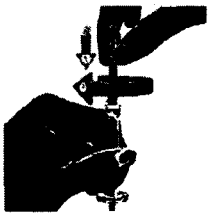
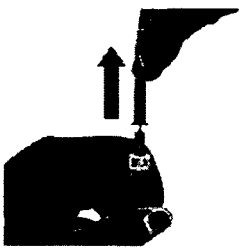
4. Prepara algodón con alcohol y curitas o gasa (no se suministran) en caso de necesitarlas.

Busque una superficie limpia y rígida para colocar los elementos necesarios para su inyección. Coloque allí la bandeja.

B. Prepararación de la inyección

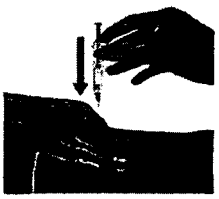
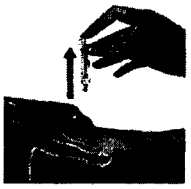
BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TECNICA
APODERADA

FOLIO 183

1	**Controle el líquido en la jeringa** **Debe ser claro e incoloro.** Si la solución esta turbia, colorida o contiene partículas en suspensión, no use la jeringa prellenada
2 	**Retire la tapa de la jeringa** La jeringa tiene una tapa blanca de seguridad. **Asegúrese que la tapa esté intacta y que no haya sido abierta.** Si parece haber sido abierta, no use esta jeringa. Sostenga la jeringa con la tapa apuntando hacia arriba. **Doblar la tapa en ángulo recto hasta que se desprenda.** No toque el puerto de conexión. No presione sobre el émbolo
3 	**Coloque la aguja** Abra la aguja para exponer el puerto de conexión. Deje el protector colocado. **Presione la aguja sobre la jeringa.** **Gire en dirección a las agujas del reloj hasta que se fije en el lugar.** **Consejo:** Asegurese que la aguja para inyección se encuentre firmemente ajustada a la jeringa. De lo contrario puede perder.
	**Ahora tire del protector plástico de la aguja.** No lo gire. **Consejo:** Si gira el protector de la aguja para quitarla, puede accidentalmente también sacar la aguja.

C. Administración de la inyección

BIOGEN ARGENTINA S.R.L.
M. NATALIA RISCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

1	**Limpie y estire el sitio de inyección** Si es necesario, use un algodón con alcohol para limpiar la piel en el sitio de inyección que haya elegido. Permita que la piel seque. **Con una mano, estire la piel alrededor del sitio de inyección.** Relaje su músculo.
2 	**Coloque la inyección** **Introduzca la aguja de inyección con un movimiento rápido, como si lanzara un dardo,** formando un ángulo recto con la piel. Se debe introducir toda la aguja. Presione el émbolo lentamente hasta vaciar la jeringa.
3 	**Extraiga la aguja** Mantenga la piel perfectamente estirada o comprima la piel alrededor del lugar de inyección y extraiga la aguja. Si utiliza algodón embebido en alcohol, aplique en el sitio de inyección. Si es necesario, aplique una curita sobre el sitio de inyección
	Deseche debidamente los residuos Cuando finalice cada inyección, tire la aguja y la jeringa a un recipiente especial (como el destinado a objetos cortantes), no a la basura general. El papel de desecho y los algodones utilizados se pueden tirar a la basura general.

Consultas: Centro de Atención a Pacientes con Esclerosis Múltiple (Programa ACOMPAÑAR)
Línea Telefónica de contacto: 0800 122 0304

Fecha de última revisión:

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-00666479-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 4 de Enero de 2019

Referencia: PROSP E INFO AVONEX

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.04 12:10:43 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.04 12:10:44 -03'00'