



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-3513-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 5 de Mayo de 2022

Referencia: 1-47-2002-000641-21-1

VISTO el expediente 1-47-2002-000641-21-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L. solicita la autorización de nueva presentación, vía de administración, envase primario, elaboradores alternativos, rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PLEGRIDY / PEG INTERFERON BETA 1 A, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 58.529.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y Decreto N° 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L. la nueva presentación, vía de administración, envase primario, elaboradores alternativos, rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PLEGRIDY / PEG INTERFERON BETA 1 A, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 58.529: PRESENTACION:

Envase conteniendo 2 jeringas prellenadas; VIA DE ADMINISTRACION: Intramuscular; ENVASE PRIMARIO: Jeringa Luer Lock de 1 ml, nivel ultra bajo de tungsteno, con hendidura para OVS, vidrio de borosilicato de tipo I con émbolo de goma de bromobutilo gris y capuchón de estirenobutadieno gris; ELABORADORES ALTERNATIVOS: BIOGEN INC., 5000 Davis, Research Triangle Park, Estados Unidos (Fabricación del Ingrediente Farmacéutico Activo), Vetter Pharma Fertigung GmbH & CO.KG. Eisenbahnstrasse 2-4 88085, Langenargen, Alemania (Elaboración de Producto Terminado), Farmaceutici Formenti S.P.A, Via Di Vittorio 2-21040 Origgio VA (Acondicionamiento Secundario), Arvato Supply Chain Solution SE. Gotlieb Daimler – StraBe 1-7 33428 Harsewinkel – Alemania (Acondicionamiento Secundario); además de lo ya aprobado a la fecha de la presente Disposición.

ARTICULO 2°.- Acéptese el texto de rótulos, prospectos e información para el paciente que constan en IF-2022-34095715-APN-DECBR#ANMAT, IF-2022-34095509-APN-DECBR#ANMAT e IF-2022-34095335-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 3°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.529 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 4°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, rótulos, prospectos e información para el paciente; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000641-21-1

mdg

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.05.05 17:17:36 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.05 17:17:38 -03:00

**PLEGRIDY 125 microgramos
inyectable
peginterferón beta-1a 0,5ml**

Vía de Administración Intramuscular

Vial de dosis única

Certificado N°

Lote:

Vence:

Proyecto de Rotulo de Estuche

PLEGRIDY™

peginterferon beta-1a 125 microgramos
Solución inyectable en jeringa prellenada

Venta bajo receta Archivada

Industria Alemana

Vía de Administración: Intramuscular

Presentación: Peginterferón beta-1a; 125mcg; 2 jeringa prellenada

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 125 microgramos de peginterferón beta-1a en 0,5 ml de solución inyectable. **Excipientes:** Acetato de sodio trihidrato, Ácido acético glacial, Hidrocloruro de arginina, Polisorbato 20, Agua para preparaciones inyectables.

Posología y forma de Administración

Ver prospecto adjunto

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Antes de usar, verifique el tipo de dosis que debe utilizar. No debe haber fisuras ni daños y la solución debe ser transparente, incolora y no debe contener partículas en suspensión.

Una vez fuera de la heladera, la jeringa prellenada con Plegridy que se vaya a utilizar debe atemperarse a temperatura ambiente (entre 15 °C y 30 °C) durante unos 30 minutos aproximadamente.

No utilice fuentes externas de calor, como agua caliente, para calentar la jeringa prellenada de Plegridy.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado No.: 58.529

Director Técnico: : Ma. Natalia Riesco Murua – Farmacéutica

Elaborado por: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO. KG – Langenargen, Germany

Importado y distribuido por: BIOGEN ARGENTINA S.R.L. – Av. Libertador 352 Piso 7 (B1638BHF) – Vicente Lopez – Buenos Aires.

Laboratorio: Avenida Castaños No. 3222 – (C1407IHS) CABA

Lote:

Vence:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rotulos PLEGRIDY

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.08 10:15:15 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.08 10:15:15 -03:00

Proyecto de prospecto

PLEGRIDY (peginterferón beta-1a) para uso Intramuscular

125 microgramos

Solución inyectable en jeringa prellenada

Venta bajo receta Archivada

Industria Alemana

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**Plegridy 125 microgramos; solución inyectable en jeringa precargada (vía intramuscular)**

Cada jeringa precargada contiene 125 microgramos de peginterferón beta-1a* en 0,5 ml de solución inyectable.

La dosis indica la cantidad de la fracción de interferón beta-1a de peginterferón beta-1a sin tener en cuenta la fracción de PEG unida.

*El principio activo, peginterferón beta-1a, es un conjugado covalente de interferón beta-1a, producido en células de ovario de hámster chino, con 20.000 Dalton (20 kDa) metoxi poli(etilenglicol) usando un conector de O-2-metilpropionaldehído.

La potencia de este medicamento no se debe comparar con la de ninguna otra proteína pegilada o no pegilada de la misma clasificación terapéutica. Para más información, ver sección 2.1.

Acetato de sodio trihidrato	0.79 mg
Ácido acético glacial	0.25 mg
Hidrocloruro de arginina	15.8 µg
Polisorbato 20	0.025 mg
Agua para preparaciones inyectables	c.s.p. 0.5 ml

1.0 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Plegridy está indicado para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) remitente recidivante en adultos (ver sección 2.1).

2.0 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**2.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, inmunoestimulantes, interferones, código ATC: L03AB13

Peginterferón beta-1a es un interferón beta-1a conjugado con una única molécula lineal de metoxi poli(etilenglicol)-O-2-metilpropionaldehído de 20.000 Da (mPEG-O-2-metilpropionaldehído de 20 kDa) a un grado de sustitución de 1 mol de polímero/mol de proteína. La masa molecular media es de 44 kDa aproximadamente de la que la fracción de proteína constituye aproximadamente 23 kDa.

Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo de acción definitivo de peginterferón beta-1a en la esclerosis múltiple (EM). Peginterferón beta-1a se une al receptor de interferón de tipo I en la superficie de las células y provoca una cascada de fenómenos intracelulares que conduce a la regulación de la expresión de los genes sensibles al interferón. Los efectos biológicos que pueden ser mediados por peginterferón beta-1a incluyen la regulación al alza de las citocinas antiinflamatorias (p. ej., IL-4, IL-10, IL-27), la regulación a la baja de las citocinas proinflamatorias (p. ej., IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α) y la inhibición de la migración de los linfocitos T activados a través de la barrera hematoencefálica; sin embargo, puede que intervengan otros mecanismos. Se desconoce si el mecanismo de acción de peginterferón beta-1a en la EM está mediado por las mismas vías que los efectos biológicos descritos anteriormente, ya que la fisiopatología de la EM solo se entiende parcialmente.

Efectos farmacodinámicos

Peginterferón beta-1a es un interferón beta-1a conjugado a una única molécula lineal de metoxi polí(etilenglicol) de 20 kDa en el grupo alfa-amino del residuo aminoácido N-terminal.

Los interferones son una familia de proteínas naturales inducidos por las células en respuesta a estímulos biológicos y químicos, y median numerosas respuestas celulares que se han clasificado como de naturaleza antiviral, anti proliferativa e inmunomoduladora. Las propiedades farmacológicas de peginterferón beta-1a son acordes con las del interferón beta-1a y se cree que están mediadas por la fracción de proteína de la molécula.

Se evaluaron las respuestas farmacodinámicas midiendo la inducción de los genes sensibles al interferón, incluidos los genes que codifican 2',5'-oligoadenilato sintetasa (2',5'-OAS), proteína A de resistencia a mixovirus (MxA), y varias quimiocinas y citocinas, así como la neopterina (D-eritro-1, 2, 3,-trihidroxipropilpterina), un producto de la enzima inducible por el interferón, GTP-ciclohidrolasa I. La inducción de genes en seres humanos sanos fue mayor en cuanto al nivel máximo y exposición (área bajo la curva de efecto) para peginterferón beta-1a en comparación con el interferón beta-1a no pegilado (IM) cuando se administraron ambos a la misma dosis por actividad (6 MUI). La duración de esta respuesta fue sostenida y prolongada para peginterferón beta-1a, con aumentos detectados hasta 15 días en comparación con 4 días para el interferón beta-1a no pegilado. Se observó un aumento de las concentraciones de neopterina tanto en sujetos sanos como en pacientes con esclerosis múltiple tratados con peginterferón beta-1a, con un aumento sostenido y prolongado a lo largo de 10 días en comparación con los 5 días observados para el interferón beta-1a no pegilado. Las concentraciones de neopterina vuelven a los niveles basales tras el intervalo de administración de dos semanas.

2.2 Propiedades farmacocinéticas

La semivida sérica de peginterferón beta-1a es prolongada en comparación con el interferón beta-1a no pegilado. La concentración sérica de peginterferón beta-1a fue proporcional a la dosis en el rango de 63 a 188 microgramos, como se observó en un estudio de dosis únicas y de dosis múltiples en sujetos sanos. La farmacocinética observada en los pacientes con esclerosis múltiple fue coherente con la observada en los sujetos sanos.

Absorción

Tras la administración subcutánea de peginterferón beta-1a en pacientes con esclerosis múltiple, se alcanzó la concentración máxima entre 1 y 1,5 días tras la administración. La $C_{\text{máx}}$ observada (media \pm DE) fue de 280 ± 79 pg/ml tras la administración repetida de 125 microgramos cada dos semanas.

La administración de peginterferón beta-1a por vía subcutánea produjo unos valores de exposición (AUC_{168h}) aproximadamente 4, 9 y 13 veces superiores y de $C_{\text{máx}}$ aproximadamente 2, 3,5 y 5 veces superiores, tras dosis únicas de 63 (6 MUI), 125 (12 MUI) y 188 (18 MUI) microgramos respectivamente, en comparación con la administración intramuscular de 30 (6 MUI) microgramos de beta-1a no pegilado.

Distribución

Tras la administración repetida de dosis de 125 microgramos cada dos semanas por vía subcutánea, el volumen de distribución sin corregir para la biodisponibilidad (media \pm DE) fue de 481 ± 105 l.

Biotransformación y eliminación

El aclaramiento urinario (renal) se postula como una vía principal de eliminación para peginterferón beta-1a. El proceso de conjugar covalentemente una fracción de PEG a una proteína puede alterar las propiedades *in vivo* de la proteína no modificada, entre ellas una disminución del aclaramiento renal y una disminución de la proteólisis, prolongando por tanto la semivida circulante. En consecuencia, la semivida ($t_{1/2}$) de peginterferón beta-1a es aproximadamente 2 veces mayor que la del interferón beta-1a no pegilado en voluntarios sanos. En pacientes con esclerosis múltiple, el $t_{1/2}$ (media \pm DE) de peginterferón beta-1a fue de 78 ± 15 horas en estado estacionario. El aclaramiento medio en estado estacionario de peginterferón beta-1a fue de $4,1 \pm 0,4$ l/h.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años es limitada. Sin embargo, los resultados de un análisis farmacocinético poblacional (en pacientes menores de 65 años) sugieren que la edad no afecta al aclaramiento del peginterferón beta-1a.

Insuficiencia renal

Un estudio de dosis únicas con sujetos sanos y con sujetos con diferentes grados de insuficiencia renal (insuficiencia renal leve, moderada y grave así como sujetos con enfermedad renal terminal) mostró un aumento fraccional en el AUC (13-62 %) y la $C_{\text{máx}}$ (42-71 %) en sujetos con insuficiencia renal leve (filtración glomerular estimada de 50 a ≤ 80 ml/min/1,73 m²), moderada (filtración glomerular estimada de 30 a < 50 ml/min/1,73 m²) y grave (filtración glomerular estimada < 30 ml/min/1,73 m²), en comparación con los sujetos con función renal normal (filtración glomerular estimada > 80 ml/min/1,73 m²). Los sujetos con enfermedad renal terminal que requerían hemodiálisis 2 o 3 veces por semana mostraron un AUC y una $C_{\text{máx}}$ similares en comparación con los sujetos con función renal normal. Cada hemodiálisis redujo la concentración de peginterferón beta-1a en aproximadamente un 24 %, lo que sugiere que la hemodiálisis elimina parcialmente el peginterferón beta-1a de la circulación sistémica.

Función hepática

No se ha evaluado la farmacocinética de peginterferón beta-1a en pacientes con insuficiencia hepática.

Sexo

No se observó ningún efecto del sexo en la farmacocinética de peginterferón beta-1a en un análisis farmacocinético poblacional.

Raza

La raza no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de peginterferón beta-1a en un análisis farmacocinético poblacional.

Estudio de bioequivalencia de la administración por vía IM y por vía SC

Los perfiles farmacocinéticos (FC) tras dosis únicas de 125 microgramos de peginterferón beta-1a por vía IM y de 125 microgramos de peginterferón beta-1a por vía SC en voluntarios sanos fueron similares, con concentraciones máximas alcanzadas a las 40,0 horas después de la administración (tanto para la vía SC como para la vía IM) y $t_{1/2}$ de 97,1 horas y 79,1 horas, respectivamente. El análisis estadístico de la $C_{máx}$ y del AUC_{∞} también demostró la bioequivalencia entre 125 microgramos de peginterferón beta-1a por vía IM y por vía SC. La proporción geométrica media (90 % de intervalo de confianza) de la vía IM frente a la vía SC fue de 1,08 (0,98 a 1,20) para la $C_{máx}$ y 1,09 (1,02 a 1,16) para el AUC_{∞} . Estos valores se encuentran dentro del rango establecido de equivalencia de 0,80 a 1,25.

2.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad

Tras la administración subcutánea repetida de peginterferón beta-1a a monos rhesus a dosis de hasta 400 veces (en base a la exposición, AUC) la dosis terapéutica recomendada, no se observaron efectos que no fueran las respuestas farmacológicas leves conocidas en los monos rhesus al interferón beta-1a tras la primera y la segunda dosis semanales. Los estudios de toxicología con dosis repetidas se limitaron a 5 semanas ya que la exposición disminuyó en gran medida a partir de la semana 3, debido a la formación de anticuerpos anti-fármaco por los monos rhesus al interferón beta-1a humano. Por lo tanto, no puede evaluarse la seguridad a largo plazo de la administración crónica de peginterferón beta-1a en pacientes en base a estos estudios.

Mutagénesis

Peginterferón beta-1a no fue mutagénico cuando se analizó en un ensayo *in vitro* de mutación inversa en bacterias (Ames) y no fue clastogénico en un ensayo *in vitro* en linfocitos humanos.

Carcinogénesis

No se ha estudiado la carcinogenicidad del peginterferón beta-1a en animales. En base a la farmacología conocida del interferón beta-1a y a la experiencia clínica con interferón beta, se espera que el potencial de carcinogenicidad sea bajo.

Toxicidad para la reproducción

No se ha estudiado la toxicidad para la reproducción del peginterferón beta-1a en animales gestantes. Se han llevado a cabo estudios de fertilidad y desarrollo en el mono rhesus con interferón beta-1a no pegilado. A dosis muy altas, se observaron efectos anovulatorios y abortivos en los animales. No hay información disponible sobre los posibles efectos del peginterferón beta-1a en la fertilidad masculina. Tras la administración repetida con peginterferón beta-1a a monas sexualmente maduras, se observaron efectos en la duración del ciclo menstrual y los niveles de progesterona. Se demostró la reversibilidad de los efectos en la duración del ciclo menstrual. Se desconoce la validez de la extrapolación de estos datos preclínicos a los seres humanos.

Los datos de estudios con otros compuestos de interferón beta no han demostrado efectos teratogénicos. La información disponible sobre los efectos del interferón beta-1a en los periodos perinatal y posnatal es limitada.

3.0 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experto en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Plegridy se puede administrar por vía intramuscular (IM) con una jeringa precargada de un solo uso.

Se ha demostrado la eficacia del peginterferón beta-1a administrado por vía subcutánea en comparación con placebo. No se dispone de datos comparativos directos entre peginterferón beta-1a e interferón beta no pegilado ni de datos de eficacia de peginterferón beta-1a después de cambiar desde un interferón beta no pegilado. Esto se debe tener en cuenta cuando se cambian tratamientos de pacientes entre interferones pegilados y no pegilados (ver sección 2.1).

3.1 Posología

La dosis recomendada de Plegridy es de 125 microgramos en inyección IM cada 2 semanas (14 días).

Inicio del tratamiento

Generalmente, se recomienda que los pacientes inicien el tratamiento por vía IM con 63 microgramos en la dosis 1 (en el día 0), aumenten a 94 microgramos en la dosis 2 (en el día 14), alcancen la dosis completa de 125 microgramos en la dosis 3 (en el día 28) y continúen con la dosis completa (125 microgramos) cada dos semanas (14 días) a partir de entonces (ver Tabla 1 para la administración IM)

Vía intramuscular

Un envase para administración contiene la dosis completa de 125 microgramos en 1 jeringa precargada.

Los clips para ajuste de dosis de Plegridy, diseñados para su uso con la jeringa precargada, están destinados a limitar la dosis que se administra a 63 microgramos (dosis 1 [1/2 dosis], clip amarillo para ajuste de la mitad de la dosis) y 94 microgramos (dosis 2 [3/4 de dosis], clip violeta para ajuste de ¾ de la dosis), para el día 0 y el día 14, respectivamente. Cada clip para ajuste de dosis de Plegridy se debe utilizar una vez y, después desechar junto con cualquier residuo del

medicamento. Los pacientes deben utilizar la dosis completa de 125 microgramos (sin necesidad de clip) desde el día 28 en adelante (dosificación cada 14 días).

Tabla 1: Programa de ajuste de dosis de inicio por vía IM

Dosis	Tiempo*	Cantidad (microgramos)	Clip para ajuste de dosis
Dosis 1	Día 0	63	amarillo
Dosis 2	Día 14	94	violeta
Dosis 3	Día 28	125(dosis completa)	no se necesitan clips

*Administración cada 2 semanas (14 días)

El ajuste de la dosis al inicio del tratamiento puede ayudar a paliar los síntomas seudogripales que pueden aparecer al comienzo del tratamiento con interferones. El uso profiláctico y simultáneo de antiinflamatorios, analgésicos y/o antipiréticos puede prevenir o paliar los síntomas seudogripales que algunas veces aparecen durante el tratamiento con interferón (ver sección 6.0).

No se han realizado estudios sobre el cambio entre la vía de administración SC y la vía de administración IM y viceversa. En base a la bioequivalencia demostrada entre las dos vías de administración, no se prevé la necesidad de realizar un ajuste de dosis si se cambia entre la vía SC y la vía IM, o viceversa (ver secciones 2.1 y 2.2).

Si se olvida una dosis, se debe administrar lo antes posible.

- Si faltan 7 días o más hasta la siguiente dosis programada: los pacientes se deben administrar la dosis olvidada inmediatamente. El tratamiento podrá continuar con la siguiente dosis programada de la forma prevista.
- Si faltan menos de 7 días hasta la siguiente dosis programada: los pacientes deben comenzar un nuevo calendario de administración de 2 semanas a partir del momento en el que se administra la dosis olvidada. Los pacientes no se deben administrar dos dosis de peginterferón beta-1a antes de que transcurran 7 días entre una y otra.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se ha estudiado suficientemente la seguridad y eficacia de peginterferón beta-1a en pacientes mayores de 65 años debido al número limitado de dichos pacientes en los ensayos clínicos.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal en base a los datos del estudio de insuficiencia renal leve, moderada y grave, y la enfermedad renal terminal (ver las secciones 5.0 y 2.2).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado peginterferón beta-1a en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.0).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de peginterferón beta-1a en niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad en la esclerosis múltiple. No se dispone de datos.

3.2 Forma de administración

Se recomienda que un profesional sanitario forme a los pacientes en la técnica adecuada para que ellos mismos se autoadministren las inyecciones por vía IM utilizando las jeringas precargadas IM, según corresponda. Se debe recomendar a los pacientes que alternen los sitios de administración de las inyecciones IM cada dos semanas. El sitio habitual para las inyecciones intramusculares es el muslo.

La jeringa precargada de Plegridy para administración por vía IM se suministra como una jeringa precargada con una aguja para administración IM por separado.

Las jeringas precargadas para vía IM son de un solo uso y deben desecharse después de ser utilizadas.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Una vez retirado de la heladera, se debe dejar que Plegridy alcance la temperatura ambiente (hasta 25°C) durante unos 30 minutos antes de la inyección. No se deben usar fuentes externas de calor como agua caliente para calentar el medicamento.

La jeringa precargada de Plegridy no se debe usar si el líquido presenta un cambio de color, está turbio o contiene partículas en suspensión. El líquido de la jeringa debe ser transparente e incoloro.

4.0 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al interferón beta o peginterferón natural o recombinante o a alguno de los excipientes
- Pacientes con depresión grave activa y/o pensamientos suicidas (ver las secciones 5.0 y 6.0).

5.0 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Lesión hepática

Se han notificado casos de aumento de los niveles séricos de las aminotransferasas hepáticas, hepatitis, hepatitis autoinmune y casos raros de insuficiencia hepática grave con medicamentos que contienen interferón beta. Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas con el uso de peginterferón beta-1a. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos de lesión hepática (ver sección 6.0).

Depresión

Se debe administrar peginterferón beta-1a con precaución a pacientes con trastornos depresivos anteriores (ver sección 4.0). La depresión se presenta con elevada frecuencia en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe aconsejar a los pacientes que informen inmediatamente a su médico de cualquier síntoma de depresión y/o pensamientos suicidas.

Se debe controlar estrechamente durante el tratamiento a aquellos pacientes que muestren signos de depresión y tratarlos de manera adecuada. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con peginterferón beta-1a (ver sección 6.0).

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves que incluyen casos de anafilaxia como una complicación rara del tratamiento con interferón beta, incluido peginterferón beta-1a. Se debe informar a los pacientes que suspendan el tratamiento con peginterferón beta-1a y acudan al médico inmediatamente si presentan signos y síntomas de anafilaxia o de hipersensibilidad grave. No se debe reanudar el tratamiento con peginterferón beta-1a (ver sección 6.0).

Reacciones en el lugar de inyección

Se han notificado reacciones en el lugar de inyección, incluida necrosis en el lugar de inyección, con el uso de interferón beta subcutáneo. Para minimizar el riesgo de reacciones en el lugar de inyección se debe instruir a los pacientes en el uso de una técnica de inyección aséptica. El procedimiento para la autoadministración por el paciente se debe revisar periódicamente, especialmente si se producen reacciones en el lugar de inyección. Si el paciente experimenta una herida abierta en la piel, que puede ir acompañada de inflamación o drenaje de líquido del lugar de inyección, se debe advertir al paciente que consulte con su médico. Un paciente tratado con peginterferón beta-1a en los ensayos clínicos presentó necrosis en el lugar de inyección con el peginterferón-beta-1a vía SC. La decisión de interrumpir el tratamiento tras la presencia de necrosis en un solo lugar dependerá del grado de la necrosis (ver sección 6.0).

Disminución de los recuentos de células en sangre periférica

Se han notificado casos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica en todas las líneas celulares, que incluyen casos raros de pancitopenia y trombocitopenia grave, en pacientes que reciben interferón beta. Se han observado citopenias, que incluyen casos raros y graves de neutropenia y trombocitopenia, en pacientes tratados con peginterferón beta-1a. Se debe controlar a los pacientes para detectar síntomas o signos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica (ver sección 6.0).

Trastornos renales y urinarios

Síndrome nefrótico (efectos de clase)

Se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes que incluyen glomeruloesclerosis 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 temporales 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, p. 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 peginterferón beta-1a.

Insuficiencia renal grave

Se debe tener precaución cuando se administre peginterferón beta-1a y a pacientes con insuficiencia renal grave.

Microangiopatía trombótica (MAT) (efectos de clase)

Se han notificado casos de MAT, manifestada como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), incluidos casos mortales, con medicamentos que contienen interferón beta. Los acontecimientos se notificaron en varios puntos temporales durante el tratamiento y pueden ocurrir varias semanas a varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las primeras manifestaciones clínicas incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (p. ej., confusión, paresia) e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio que apuntan a MAT incluyen disminución del recuento de plaquetas, aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) en suero debido a hemólisis y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en una extensión de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de MAT, se recomienda realizar más pruebas para controlar los niveles de plaquetas en sangre, LDH en suero, extensiones de sangre y función renal. Si se diagnostica MAT, es preciso iniciar el tratamiento pronto (considerando el intercambio de plasma) y se recomienda suspender inmediatamente peginterferón beta-1a.

Anomalías de laboratorio

El uso de interferón se asocia con alteraciones analíticas. Además de las pruebas analíticas que se realizan normalmente para controlar a los pacientes con esclerosis múltiple, se recomienda llevar a cabo un recuento hematológico completo y fórmula leucocitaria, recuento de plaquetas y bioquímica sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática (p. ej., aspartato aminotransferasa [ASAT], alanina aminotransferasa [ALAT]) antes de iniciar el tratamiento y a intervalos periódicos tras la introducción del tratamiento con peginterferón beta-1a y luego periódicamente en ausencia de síntomas clínicos.

Los pacientes con mielosupresión pueden necesitar una monitorización más estrecha del recuento hematológico completo, con mielograma y recuento de plaquetas.

Se han observado hipotiroidismo e hipertiroidismo con el uso de medicamentos que contienen interferón beta. Se recomienda realizar periódicamente pruebas de la función tiroidea en pacientes con antecedentes de disfunción tiroidea o según esté clínicamente indicado.

Crisis epilépticas

Se debe administrar Plegridy con precaución a pacientes con antecedentes de crisis epilépticas y a los que estén recibiendo tratamiento con antiepilépticos, en particular si la epilepsia no está adecuadamente controlada con antiepilépticos (ver sección 6.0).

Enfermedad cardíaca

Se ha notificado un empeoramiento de la enfermedad cardíaca en pacientes tratados con interferón beta. La incidencia de acontecimientos cardiovasculares fue similar entre el grupo de peginterferón beta-1a (125 microgramos cada 2 semanas) y el grupo de placebo (7 % en cada grupo). No se notificaron acontecimientos cardiovasculares graves en los pacientes tratados con peginterferón beta-1a en el estudio ADVANCE. No obstante, a los pacientes con enfermedad cardíaca significativa preexistente, como insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial coronaria o arritmia, se les debe controlar por si empeora la afección cardíaca, especialmente al comienzo del tratamiento.

Inmunogenicidad

Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos contra el peginterferón beta-1a. Los datos obtenidos de pacientes tratados hasta 2 años con peginterferón beta-1a administrado por vía SC sugieren

que menos del 1 % (5/715) desarrolló anticuerpos neutralizantes persistentes a la fracción de interferón beta-1a del peginterferón beta-1a. Los anticuerpos neutralizantes tienen el potencial de reducir la eficacia clínica. Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos frente a la fracción de interferón del peginterferón beta-1a no tuvo un impacto apreciable en la seguridad o la eficacia clínica, aunque el análisis estaba limitado por la baja incidencia de inmunogenicidad.

El tres por ciento de los pacientes (18/681) desarrolló anticuerpos persistentes a la fracción de PEG del peginterferón beta-1a. En el estudio clínico realizado, el desarrollo de anticuerpos frente a la fracción PEG del peginterferón beta-1a no tuvo un impacto apreciable en la seguridad o eficacia clínica (incluidas la tasa anualizada de brotes, lesiones detectadas en la imagen por resonancia magnética [IRM] y progresión de la discapacidad).

Insuficiencia hepática

Se debe tener precaución y considerar un control estrecho cuando se administre peginterferón beta-1a a pacientes con insuficiencia hepática grave. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos de lesión hepática y se debe tener precaución cuando se utilicen interferones conjuntamente con otros medicamentos asociados a lesión hepática (ver las secciones 6.0 y 2.2).

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg); esto es, esencialmente “exento de sodio”.

5.1 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. Los estudios clínicos indican que los pacientes con esclerosis múltiple pueden recibir peginterferón beta-1a y corticoesteroides durante los brotes. Se ha notificado que los interferones reducen la actividad de las enzimas hepáticas dependientes del citocromo P450 en humanos y en animales. Se debe tener precaución cuando se administre peginterferón beta-1a en combinación con medicamentos con un índice terapéutico estrecho y muy dependientes del sistema hepático del citocromo P450 para la eliminación, p. ej., algunas clases de antiepilépticos y antidepresivos.

5.2 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Una amplia cantidad de datos (más de 1.000 resultados de embarazo) procedentes de la experiencia poscomercialización y de los registros indica que no existe un mayor riesgo de anomalías congénitas importantes después de la exposición a interferón beta antes de la concepción o de la exposición durante el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, la duración de la exposición durante el primer trimestre no se conoce con precisión, ya que los datos se recopilaron cuando la utilización de interferón beta estaba contraindicada durante el embarazo, y el tratamiento probablemente se interrumpió cuando se detectó o confirmó el embarazo. La experiencia con respecto a la exposición durante el segundo y el tercer trimestre es muy limitada.

Según los datos en animales (ver sección 2.3), existe la posibilidad de un aumento del riesgo de abortos espontáneos. El riesgo de abortos espontáneos en mujeres embarazadas expuestas a interferón beta no se puede evaluar de manera adecuada en base a los datos disponibles actualmente, pero los datos no indican hasta ahora un aumento del riesgo.

Si es clínicamente necesario, se puede considerar el uso de peginterferón beta-1a durante el embarazo

Lactancia

Se desconoce si peginterferón beta-1a se excreta en la leche materna. La limitada información disponible sobre la transferencia de interferón beta-1a a la leche materna, junto con las características químicas y fisiológicas de interferón beta, sugiere que los niveles de interferón beta-1a excretados en la leche humana son insignificantes. No se esperan efectos dañinos en el lactante.

Peginterferón beta-1a se puede utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre los efectos del peginterferón beta-1a en la fertilidad humana. En animales se observaron efectos anovulatorios con dosis muy altas (ver sección 2.3). No hay datos disponibles sobre los efectos de peginterferón beta-1a en la fertilidad masculina en animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de peginterferón beta-1a sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

6.0 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más frecuentes (con una incidencia mayor que con placebo) de 125 microgramos de peginterferón beta-1a por vía subcutánea cada 2 semanas fueron eritema en el lugar de inyección, enfermedad seudogripal, pirexia, cefalea, mialgia, escalofríos, dolor en el lugar de inyección, astenia, prurito en el lugar de inyección y artralgia.

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia y que dio lugar a la suspensión en los pacientes tratados con 125 microgramos de peginterferón beta-1a por vía subcutánea cada 2 semanas fue enfermedad seudogripal (<1 %).

Tabla de reacciones adversas para la vía de administración subcutánea

En los estudios clínicos un total de 1468 pacientes recibieron peginterferón beta-1a por vía SC durante un periodo de hasta 278 semanas con una exposición global equivalente de 4217 persona/año. 1285 pacientes recibieron al menos 1 año, 1124 pacientes recibieron al menos 2 años, 947 pacientes recibieron al menos 3 años y 658 pacientes recibieron al menos 4 años de tratamiento con peginterferón beta-1. La experiencia en la fase aleatorizada, no controlada (año 2) del estudio ADVANCE y en el estudio ATTAIn de extensión (tratamiento recibido durante un tiempo de hasta 4 años) fue coherente con la experiencia de la fase controlada con placebo de 1 año del estudio ADVANCE.

La Tabla 2 resume las RAM (con mayor incidencia que el placebo y con una posibilidad de causalidad razonable) de 512 pacientes tratados con 125 microgramos de peginterferón beta-1a por vía subcutánea cada 2 semanas y 500 pacientes que recibieron placebo durante un periodo de hasta 48 semanas y los datos poscomercialización.

Las RAM se presentan conforme al término preferente de MedDRA y a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. La incidencia de las reacciones adversas siguientes se expresa de acuerdo con las siguientes categorías:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Poco frecuentes
	Microangiopatía trombótica que incluye púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico*	Raras
Trastornos del sistema inmunológico	Angioedema	Poco frecuentes
	Hipersensibilidad Anafilaxia ¹	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes
	Crisis epilépticas	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Hipertensión arterial pulmonar [†]	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuentes
	Vómitos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia [§]	Frecuentes
	Prurito	Poco frecuentes
	Urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	Muy frecuentes
	Artralgia	
Trastornos renales y urinarios	Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis	Raras

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Enfermedad seudogripal	Muy frecuentes		
	Pirexia			
	Escalofríos			
	Eritema en el lugar de inyección			
	Dolor en el lugar de inyección			
	Prurito en el lugar de inyección			
	Astenia			
	Hipertermia	Frecuentes		
	Inflamación en el lugar de inyección			
	Dolor			
	Hematoma en el lugar de inyección			
	Hinchazón en el lugar de inyección			
	Edema en el lugar de inyección			
	Exantema en el lugar de inyección			
	Calor en el lugar de inyección			
	Cambio de color en el lugar de inyección			
			Necrosis en el lugar de inyección	Raras
	Exploraciones complementarias		Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la gamma-glutamyl-transferasa Disminución del recuento de leucocitos Disminución de la hemoglobina Aumento de la temperatura corporal	Frecuentes
Disminución del recuento de plaquetas		Poco frecuentes		

*Efecto de clase de los productos que contienen interferón beta (ver sección 5.0).

†Efecto de clase de los productos que contienen interferón, ver más abajo *Hipertensión arterial pulmonar*.

§ Efecto de clase de los productos que contienen interferón.

¹ Reacciones adversas derivadas únicamente de la experiencia poscomercialización.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas para la administración por vía subcutánea

Síntomas seudogripales

El 47 % de los pacientes que recibieron 125 microgramos de peginterferón beta-1a cada 2 semanas y el 13 % de los pacientes que recibieron placebo experimentaron enfermedad seudogripal. La incidencia de síntomas seudogripales (por ejemplo, enfermedad seudogripal, escalofríos, hiperpirexia, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor y pirexia) fue mayor al inicio del tratamiento y en general disminuyó a lo largo de los primeros 6 meses. De los pacientes que notificaron síntomas seudogripales, el 90 % los notificó con una intensidad leve o moderada.

Ninguno se consideró de naturaleza grave. Menos del 1 % de los pacientes que recibieron peginterferón beta-1a durante la fase controlada con placebo del estudio ADVANCE suspendió el tratamiento debido a los síntomas seudogripales. En un estudio abierto en pacientes que cambiaron el tratamiento con interferón beta por peginterferón beta-1a se evaluó el inicio y la duración de los síntomas seudogripales tratados de forma profiláctica. En los pacientes que presentaron síntomas seudogripales, la mediana de tiempo de inicio fue de 10 horas (rango intercuartílico: 7 a 16 horas) después de la inyección y la mediana de duración fue de 17 horas (rango intercuartílico: 12 a 22 horas).

Reacciones en el lugar de inyección

El 66 % de los pacientes que recibieron 125 microgramos de peginterferón beta-1a cada 2 semanas notificó reacciones en el lugar de inyección (p. ej., eritema en el lugar de inyección, dolor, prurito o edema), en comparación con el 11 % de los pacientes que recibieron placebo. El eritema en el lugar de inyección fue la reacción en el lugar de inyección comunicada con mayor frecuencia. De los pacientes que experimentaron reacciones en el lugar de inyección, el 95 % los notificó con una intensidad leve o moderada. Un paciente de 1468 pacientes que recibieron peginterferón beta-1a en los estudios clínicos experimentó necrosis en el lugar de inyección que remitió con el tratamiento médico habitual.

Alteraciones en las aminotransferasas hepáticas

La incidencia de aumento de las aminotransferasas hepáticas fue mayor en los pacientes que recibieron peginterferón beta-1a en comparación con el placebo. La mayoría de los aumentos de las enzimas eran <3 veces el límite superior de la normalidad (LSN). Se notificó un aumento de la alanina aminotransferasa y de la aspartato aminotransferasa (>5 veces el LSN) en el 1 % y <1 % de los pacientes tratados con placebo y del 2 % y <1 % de los pacientes tratados con peginterferón beta-1a, respectivamente. Se observó un aumento de las aminotransferasas hepáticas en suero combinado con un aumento de la bilirrubina en dos pacientes que ya presentaban anomalías en las pruebas de la función hepática antes de recibir peginterferón beta-1a en los ensayos clínicos. Ambos casos remitieron tras suspender el medicamento.

Trastornos hematológicos

Se observó una disminución en los recuentos de leucocitos de $<3,0 \times 10^9/l$ en el 7 % de los pacientes que recibieron peginterferón beta-1a y en el 1 % de los que recibieron placebo. Los recuentos medios de leucocitos permanecieron dentro de los límites normales en los pacientes tratados con peginterferón beta-1a. La disminución en los recuentos de leucocitos no se asoció a un aumento del riesgo de infecciones o de infecciones graves. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos de linfocitos ($<0,5 \times 10^9/l$) (<1 %), recuentos de neutrófilos ($\leq 1,0 \times 10^9/l$) (<1 %) y recuentos de plaquetas ($\leq 100 \times 10^9/l$) (≤ 1 %) fue similar en los pacientes tratados con peginterferón beta-1a en comparación con los pacientes tratados con placebo. Se notificaron 2 casos graves en los pacientes tratados con peginterferón beta-1a: un paciente (<1 %) presentó trombocitopenia grave (recuento de plaquetas $<10 \times 10^9/l$) y otro paciente (<1 %) presentó neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/l$). En ambos pacientes los recuentos celulares volvieron a la normalidad tras suspender peginterferón beta-1a. Se observó una ligera disminución de los recuentos medios de eritrocitos en los pacientes tratados con peginterferón beta-1a. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos de eritrocitos ($<3,3 \times 10^{12}/l$) fue similar en los pacientes tratados con peginterferón beta-1a en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Reacciones de hipersensibilidad

Se notificaron acontecimientos de hipersensibilidad en el 16 % de los pacientes tratados con 125 microgramos de peginterferón beta-1a cada 2 semanas y en el 14 % de los pacientes que recibieron placebo. Menos del 1 % de los pacientes tratados con peginterferón beta-1a presentó un acontecimiento de hipersensibilidad grave (p. ej., angioedema, urticaria) y se recuperaron pronto con un tratamiento antihistamínico y/o de corticoesteroides. En la experiencia poscomercialización, se han notificado acontecimientos de hipersensibilidad graves que incluyen casos de anafilaxia (frecuencia no conocida) tras la administración de peginterferón beta-1a.

Hipertensión arterial pulmonar

Se han notificado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con medicamentos que contienen interferón beta. Los episodios se notificaron en distintos momentos, incluso varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta.

Vía de administración intramuscular

Un estudio abierto y de diseño cruzado incluyó 136 pacientes para evaluar la bioequivalencia de dosis únicas de 125 microgramos de peginterferón beta-1a administrados por vía SC y por vía IM en voluntarios sanos.

Los acontecimientos adversos que se notificaron con mayor frecuencia (con >10 % de incidencia en cualquier grupo) en ambos periodos de tratamiento fueron escalofríos (35,6 % por vía IM frente a un 26,9 % por vía SC), dolores (22,0 % por vía IM frente a un 14,2 % por vía SC), dolor en el lugar de inyección (11,4 % por vía IM frente a un 14,9 % por vía SC), eritema en el lugar de inyección (2,3 % por vía IM frente a un 25,4 % por vía SC) y cefalea (35,6 % por vía IM frente a un 41,0 % por vía SC). Las reacciones en el lugar de inyección se notificaron con una frecuencia menor en la administración por vía IM (14,4 %) en comparación con la vía SC (32,1 %).

La presencia de proteinuria anormal se notificó en 1/130 (0,8 %) en el grupo de administración por vía SC y en 4/131 (3,1 %) en el grupo de administración por vía IM sin ninguna reacción adversa asociada al medicamento.

Eficacia clínica y seguridad por vía subcutánea

La eficacia y la seguridad de peginterferón beta-1a se evaluaron a partir de los datos del primer año de la fase controlada con placebo de un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, de 2 años de duración en pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante (estudio ADVANCE). Se aleatorizaron 1512 pacientes y se les administró una dosis de 125 microgramos de peginterferón beta-1a por vía subcutánea cada 2 (n=512) o 4 (n=500) semanas en comparación con el placebo (n=500).

La variable principal fue la tasa anualizada de brotes (TAB) a lo largo de 1 año. El diseño del estudio y los datos demográficos de los pacientes se presentan en la Tabla 3.

No hay datos disponibles de estudios de la seguridad y la eficacia clínica que comparen directamente el interferón beta-1a pegilado con el no pegilado, o de pacientes que cambien entre interferón no pegilado y pegilado.

Tabla 3: Diseño del estudio

Diseño del estudio	
Historia de enfermedad	Pacientes con EMRR, con al menos 2 brotes en los últimos 3 años, y 1 brote en el último año, con una puntuación en la escala EDSS de $\leq 5,0$
Seguimiento	1 año
Población del estudio	83 % pacientes sin tratamiento previo 47 % ≥ 2 brotes en el año anterior 38 % al menos 1 lesión basal con Gd+ 92 % ≥ 9 lesiones basales en T2 16 % EDSS ≥ 4 17 % previamente tratados
Características basales	
Edad media (años)	37
Media/mediana de duración de la enfermedad (años)	3,6/2,0
Número medio de brotes en los últimos 3 años	2,5
Puntuación media basal en la escala EDSS	2,5

EMRR: esclerosis múltiple remitente recidivante

EDSS: escala ampliada del estado de discapacidad

Gd+: realizada con gadolinio

Peginterferón beta-1a cada 2 semanas redujo significativamente la tasa anualizada de brotes (TAB) en un 36 % en comparación con el placebo ($p=0,0007$) a un año (Tabla 4) con reducciones coherentes de la tasa anualizada de brotes observadas en los subgrupos definidos por las características basales de la enfermedad y demográficas. Peginterferón beta-1a también redujo significativamente el riesgo de brote en un 39 % ($p=0,0003$), el riesgo de progresión de la discapacidad sostenida confirmado a las 12 semanas en un 38 % ($p=0,0383$) y a las 24 semanas (análisis post-hoc) en un 54 % ($p=0,0069$), el número de nuevas lesiones o lesiones que crecen nuevamente en T2 en un 67 % ($p<0,0001$), el número de lesiones realizadas con Gd en un 86 % ($p<0,0001$) y el número de nuevas lesiones hipointensas en T1 en comparación con el placebo en un 53 % ($p<0,0001$). Se observó un efecto del tratamiento ya a los 6 meses, con 125 microgramos de peginterferón beta-1a cada 2 semanas, lo que demuestra una reducción del 61 % ($p<0,0001$) en las nuevas lesiones o lesiones que crecen nuevamente en T2 en comparación con placebo. En los criterios de valoración de brote y de RM, 125 microgramos de peginterferón beta-1a cada dos semanas mostró un efecto del tratamiento numéricamente mayor que el régimen de administración de peginterferón beta-1a cada cuatro semanas en el año 1.

Los resultados a los 2 años confirmaron que la eficacia se mantenía más allá del primer año controlado con placebo del estudio. Los pacientes expuestos a peginterferón beta-1a cada 2 semanas mostraron una disminución estadísticamente significativa en comparación con los pacientes expuestos a peginterferón beta-1a cada 4 semanas durante 2 años en un análisis post-hoc para los criterios de valoración incluidos la TAB (24 %, $p=0,0209$), el riesgo de brote (24 %, $p=0,0212$), el riesgo de progresión de la discapacidad con confirmación a las 24 semanas (36 %, $p=0,0459$) y los criterios de valoración de RM (lesiones nuevas/que crecen en T2 del 60 %, Gd+ del 71 %, y nuevas lesiones hipointensas en T1 del 53 %; $p<0,0001$ para todos). En el estudio de extensión ATTAIN, se mantuvo la eficacia a largo plazo con peginterferón beta-1a con el tratamiento continuo de hasta 4 años como muestran los resultados clínicos y de RM de la actividad de la enfermedad de EM. De un total de 1468 pacientes, 658 pacientes continuaron el tratamiento con peginterferón beta-1a durante al menos 4 años.

Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Resultados clínicos y de RM

	Placebo	Peginterferón beta-1a 125 microgramos cada 2 semanas	Peginterferón beta-1a 125 microgramos cada 4 semanas
VARIABLES CLÍNICAS			
N	500	512	500
Tasa anualizada de brotes	0,397	0,256	0,288
Cociente de tasas IC del 95 % Valor <i>p</i>		0,64 0,50–0,83 <i>p</i> =0,0007	0,72 0,56–0,93 <i>p</i> =0,0114
Proporción de sujetos con brote	0,291	0,187	0,222
Cociente de riesgos (Hazard Ratio) IC del 95 % Valor <i>p</i>		0,61 0,47–0,80 <i>p</i> =0,0003	0,74 0,57–0,95 <i>p</i> =0,020
Proporción con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas*	0,105	0,068	0,068
Cociente de riesgos (Hazard Ratio) IC del 95 % Valor <i>p</i>		0,62 0,40–0,97 <i>p</i> =0,0383	0,62 0,40–0,97 <i>p</i> =0,0380
Proporción con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas*	0,084	0,040	0,058
Cociente de riesgos IC del 95 % Valor <i>p</i>		0,46 (0,26–0,81) <i>p</i> =0,0069	0,67 (0,41–1,10) <i>p</i> =0,1116
VARIABLES DE RM			
N	476	457	462
Número medio [mediana] de nuevas lesiones hiperintensas o que crecen nuevamente en T2 (rango)	13,3 [6,0] (0–148)	4,1 [1,0] (0–69)	9,2 [3,0] (0–113)
tasa media de lesiones (IC del 95 %) Valor <i>p</i>		0,33 (0,27, 0,40) <i>p</i> ≤0,0001	0,72 (0,60, 0,87) <i>p</i> =0,0008
Número medio [mediana] de lesiones realizadas con Gd (rango)	1,4 [^] [0,0] (0–39)	0,2 [0,0] (0–13)	0,9 [0,0] (0–41)
% de disminución frente a placebo Valor <i>p</i>		86 <i>p</i> <0,0001	36 <i>p</i> =0,0738
Número medio [mediana] de lesiones hipointensas nuevas en T1 (rango)	3,8 [1,0] (0–56)	1,8 [0,0] (0–39)	3,1 [1,0] (0–61)
% de disminución frente a placebo Valor <i>p</i>		53 <i>p</i> <0,0001	18 0,0815

HR: Cociente de riesgos (Hazard Ratio)

IC: Intervalo de confianza

* Se definió la progresión de la discapacidad sostenida como al menos un incremento de 1 punto desde EDSS basal ≥ 1 o un incremento de 1,5 puntos para los pacientes con EDSS basal de 0, sostenida durante 12/24 semanas.

[^]n=477

Los pacientes que no respondieron a tratamientos previos para la EM no fueron incluidos en el estudio.

Los subgrupos de pacientes con mayor actividad de la enfermedad se definieron por criterios de brote y de RM como se reporta a continuación, con los siguientes resultados de eficacia:

- Para los pacientes con ≥ 1 brote en el año anterior y ≥ 9 lesiones en T2 o ≥ 1 lesión con Gd+ (n=1401), la tasa anual de brotes al año fue de 0,39 para el placebo, 0,29 para Plegridy cada 4 semanas y 0,25 para peginterferón beta-1a cada 2 semanas.
Los resultados en este subgrupo fueron coherentes con los de la población general.
- Para los pacientes con ≥ 2 brotes en el año anterior y al menos 1 lesión con Gd+ (n=273), la tasa anual de brotes al año fue de 0,47 para el placebo, 0,35 para peginterferón beta-1a cada 4 semanas y 0,33 para peginterferón beta-1a cada 2 semanas.
Los resultados en este subgrupo fueron numéricamente coherentes con los de la población general pero no estadísticamente significativos.

Estudio de bioequivalencia de la administración por vía IM y por vía SC

Un estudio abierto y de diseño cruzado incluyó 136 pacientes para evaluar la bioequivalencia de dosis únicas de 125 microgramos de Plegridy administrados por vía subcutánea e intramuscular voluntarios sanos.

Se midió la concentración sérica de neopterina, un marcador de la actividad beta del interferón, tras la administración de 125 microgramos de peginterferón beta-1a por vía IM y por vía SC para el análisis farmacodinámico (FD).

Los perfiles de concentración sérica de neopterina en relación con el tiempo tras dosis únicas de 125 microgramos de peginterferón beta-1a por vía SC o 125 microgramos de peginterferón beta-1a por vía IM fueron similares, con concentraciones máximas (E_{pico}) alcanzadas en una mediana de $E_{Tmáx.}$ de 40,1 horas y 44,0 horas, respectivamente. La media geométrica de los niveles de neopterina aumentó desde el nivel basal hasta la concentración máxima de forma similar entre las 2 vías de inyección, con un incremento de 8,0 a 22,6 nmol/l para la vía SC y de 8,1 a 23,2 nmol/l para la vía IM. La exposición sistémica general a la neopterina ($EAUC_{0-336h}$ y $EAUC_{0-504h}$) fue similar entre las 2 vías de administración.

Dado que se ha demostrado la bioequivalencia entre las vías de administración IM y SC, se espera que el peginterferón beta-1a por vía IM y por vía SC tenga un perfil de eficacia similar.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Plegridy en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la esclerosis múltiple (ver sección 3.0 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

En caso de cualquier inconveniente con el producto, usted puede reportarlo a través del sistema nacional de notificación, completando el formulario que se encuentra en la página de internet de ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp> o llamando a ANMAT responde 0800-333-1234. Al reportar efectos secundarios, usted puede proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

7.0 Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe hospitalizar a los pacientes para su observación y administrar el tratamiento de soporte adecuado contactarse con los centros toxicológicos:

- ❖ 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.

8.0 PRESENTACIONES

Jeringa Luer-Lok precargada de 1 ml de vidrio (Tipo I) con un tapón de caucho de bromobutilo que contiene 0,5 ml de solución. Se suministra con una aguja de calibre 23 y 3,17 cm (1,25 pulgadas). Una jeringa precargada contiene 0,5 ml de solución de Plegridy que contiene 125 microgramos de peginterferón beta-1a.

Una caja de dos o seis jeringas precargadas con 125 microgramos en bandejas de plástico selladas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

9.0 ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para más información sobre las condiciones de conservación a temperatura ambiente, Plegridy para administración por vía IM se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 25 °C) durante un tiempo máximo de 30 días, siempre que se conserve protegido de la luz. Si Plegridy está a temperatura ambiente durante un total de 30 días, se debe utilizar o desechar. Si no se sabe con certeza si Plegridy ha estado a temperatura ambiente 30 días o más, se debe desechar.

9.1 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las jeringas precargadas (para administración por vía IM) de Plegridy son para un solo uso.

Antes de usar, verifique el tipo de dosis que debe utilizar. No debe haber fisuras ni daños y la solución debe ser transparente, incolora y no debe contener partículas en suspensión.

Una vez fuera de la heladera, la jeringa precargada con Plegridy que se vaya a utilizar debe atemperarse a temperatura ambiente (entre 15 °C y 30 °C) durante unos 30 minutos aproximadamente.

No utilice fuentes externas de calor, como agua caliente, para calentar la jeringa precargada de Plegridy.

El ajuste de dosis de Plegridy para pacientes que inician el tratamiento se describe en la sección 3.0.

Jeringa precargada (vía intramuscular)

Los pacientes que inician el tratamiento con Plegridy por vía IM deben utilizar los clips de ajuste de dosis de Plegridy que se acoplarán a la jeringa para ajustar la dosis.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Preguntas: Programa de apoyo para pacientes con Esclerosis Múltiple (Programa ACOMPAÑAR) contactar al 0800-122-0304

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 58529

Manufacturado por: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO. KG – Langenargen, Germany

Importado y Distribuido por: BIOGEN ARGENTINA S.R.L. – Av. Libertador 352 Piso 7 (B1638BHF) – Vicente Lopez – Buenos Aires.

Laboratorio: Avenida Castaños No. 3222 – (C1407IHS) CABA

Directora Técnica: Ma. Natalia Riesco Murua – Farmacéutica



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto PLEGRIDY

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.08 10:15:04 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.08 10:15:05 -03:00

Biogen

INFORMACION PARA EL PACIENTE

PLEGRIDY (peginterferón beta-1a) – Vía intramuscular

125 microgramos - solución inyectable en jeringa precargada

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. ¿Qué es Plegridy y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a usar Plegridy?
3. Cómo usar Plegridy
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Plegridy
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones para la inyección de la jeringa precargada de Plegridy

1. ¿Qué es Plegridy y para qué se utiliza?

¿Qué es Plegridy?

El principio activo en Plegridy es peginterferón beta-1a. Peginterferón beta-1a es una forma modificada de interferón de acción larga. Los interferones son sustancias naturales producidas en el organismo que ayudan a proteger de las infecciones y enfermedades.

¿Para qué se utiliza Plegridy?

Este medicamento se utiliza para tratar la esclerosis múltiple (EM) remitente recidivante en adultos de 18 años de edad o mayores.

La EM es una enfermedad de larga duración que afecta al sistema nervioso central (SNC), incluido el cerebro y la médula espinal, en la que el sistema inmunológico del organismo (sus defensas naturales) daña la capa protectora (mielina) que rodea los nervios del cerebro y de la médula espinal. Esto altera los mensajes entre el cerebro y las demás partes del organismo que

provoca los síntomas de la EM. Los pacientes con EM remitente recidivante tienen periodos en los que la enfermedad no está activa (remisión) entre exacerbaciones de los síntomas (brotos).

Cada paciente tiene unos síntomas específicos de EM. Pueden ser:

- sensación de inestabilidad o mareo, problemas para caminar, rigidez y espasmos musculares, cansancio, entumecimiento en la cara, brazos o piernas;
- dolor agudo o crónico, problemas vesicales e intestinales, problemas sexuales y problemas visuales;
- dificultad para pensar y concentrarse, depresión.

¿Cómo actúa Plegridy?

Plegridy parece actuar impidiendo que el sistema inmunitario dañe el cerebro y la médula espinal. Esto puede ayudar a reducir el número de brotes que tiene y a ralentizar los efectos discapacitantes de la EM. El tratamiento con Plegridy puede ayudar a evitar que empeore, aunque no curará la EM.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a usar Plegridy?

No use Plegridy

- **si es alérgico** al peginterferón beta-1a, interferón beta-1a o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Ver los síntomas de una reacción alérgica en la sección 4;
- **si padece una depresión grave** o pensamientos suicidas.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico si ha tenido alguna vez:

- **depresión** o problemas que afecten a su estado de ánimo;
- **pensamientos suicidas.**

Su médico aún puede prescribirle Plegridy, pero es importante que él sepa si ha tenido depresión u otro problema similar que haya afectado su estado de ánimo en el pasado.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de administrarse Plegridy **si tiene alguna de las siguientes afecciones:**

- **problemas renales o hepáticos graves;**
- **irritación en el lugar de inyección**, que puede producir daños en la piel y en los tejidos (*necrosis en el lugar de inyección*). Cuando esté listo para administrarse, siga cuidadosamente las instrucciones descritas en la sección 7 “*Instrucciones para la inyección de la jeringa precargada de Plegridy*”, al final de este prospecto. Así se reduce el riesgo de reacciones en el lugar de inyección;
- **epilepsia** u otros trastornos convulsivos, no controlados con medicación;

- **problemas de corazón** que puedan producir síntomas como dolor torácico (*angina*), especialmente después de cualquier actividad; hinchazón de tobillos, dificultad respiratoria (*insuficiencia cardíaca congestiva*) o un ritmo cardíaco irregular (*arritmias*);
- **problemas de tiroides;**
- **recuentos bajos de leucocitos o plaquetas**, lo que puede incrementar el riesgo de infección o hemorragia.

Otras cosas a considerar cuando use Plegridy

- Necesitará análisis de sangre para determinar sus números de células sanguíneas, bioquímica sanguínea y sus niveles de enzimas hepáticas. Estas pruebas le serán realizadas antes de empezar a usar Plegridy, a intervalos periódicos tras iniciar el tratamiento con Plegridy y luego periódicamente durante el tratamiento, incluso si no tiene síntomas concretos. Estos análisis de sangre se sumarán a las pruebas que se realizan normalmente para controlar su EM.
- El funcionamiento de su glándula tiroides se revisará regularmente o en cualquier momento que su médico lo considere necesario.
- Pueden formarse coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños durante el tratamiento. Estos coágulos de sangre podrían afectar a sus riñones. Esto puede ocurrir tras varias semanas o varios años después de comenzar el tratamiento con Plegridy. Su médico posiblemente quiera realizar controles de su tensión arterial, su sangre (recuento de plaquetas) y su función renal.

Si accidentalmente se pincha o pincha a otra persona con la aguja de Plegridy, se debe lavar con agua y jabón **inmediatamente** la zona afectada y **ponerse en contacto lo antes posible con un médico o enfermero**.

Niños y adolescentes

Plegridy **no debe usarse** en niños y adolescentes menores de 18 años. No se conoce la seguridad y eficacia de Plegridy en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Plegridy

Plegridy se debe usar con cuidado cuando se administra con otros medicamentos que se metabolizan en el organismo por un grupo de proteínas llamadas “citocromo P450” (p. ej., algunos medicamentos utilizados para la epilepsia o la depresión). Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, especialmente aquellos utilizados para tratar la epilepsia o la depresión. Esto incluye cualquier medicamento obtenido sin receta médica.

En alguna ocasión será necesario que recuerde a otros profesionales médicos que está siendo tratado con Plegridy, por ejemplo, si le prescriben otros medicamentos o si le realizan un análisis de sangre. Plegridy puede interactuar con otros medicamentos o con el resultado de la prueba.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No se esperan efectos dañinos en el lactante. Plegridy se puede utilizar durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Plegridy sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Plegridy contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg); esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Plegridy

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Dosis habitual

Una inyección de Plegridy 125 microgramos cada 14 días (cada dos semanas). Intente usar Plegridy a la misma hora el mismo día cada vez que se inyecte.

Comienzo de Plegridy por vía intramuscular

Si es la primera vez que utiliza Plegridy, su médico **puede aconsejarle incrementar gradualmente la dosis** durante el primer mes de tratamiento para que pueda acostumbrarse a los efectos de Plegridy antes de administrar la dosis completa.

La dosis completa con la jeringa precargada intramuscular de Plegridy es de 125 microgramos. Se pueden acoplar clips para ajuste de dosis a la jeringa para que pueda incrementar gradualmente la dosis:

Dosis 1 en el día 0:

1/2 dosis (63 microgramos) con un clip AMARILLO para ajuste de dosis

Dosis 2 en el día 14:

3/4 de dosis (94 microgramos) con un clip VIOLETA para ajuste de dosis

Dosis 3 en el día 28 y posteriormente cada 2 semanas:

dosis completa (125 microgramos), SIN necesidad de clip para ajuste de dosis

El medicamento Plegridy que se suministra en este envase está diseñado para ser inyectado en el músculo del muslo.

Lea las instrucciones descritas en la sección 7 “*Instrucciones para la inyección de la jeringa precargada de Plegridy*” al final de este prospecto antes de empezar a utilizar Plegridy.

Si tiene alguna duda sobre cómo se debe inyectar el medicamento, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Intramuscular se abrevia como IM en la etiqueta de la jeringa.

Autoinyección

Plegridy se inyecta en el músculo del muslo (*inyección intramuscular*). Alterne el lugar de inyección. No utilice siempre el mismo lugar de inyección para las demás inyecciones consecutivas.

Puede inyectarse Plegridy sin la ayuda de su médico si le han enseñado a hacerlo.

- Consulte y siga los consejos dados en las instrucciones de la sección 7 “*Instrucciones para la inyección de la jeringa precargada de Plegridy*” antes de empezar.
- **Si tiene problemas** para manejar la jeringa, hable con su médico o enfermero que le podrán ayudar.

Duración del tratamiento con Plegridy

Su médico le informará durante cuánto tiempo debe utilizar Plegridy. Es importante que utilice Plegridy de forma regular. No haga ningún cambio que no le haya indicado su médico.

Si usa más Plegridy del que debe

Solo debe inyectarse Plegridy una vez cada 2 semanas.

- Si se ha administrado más de una inyección de Plegridy en un plazo de 7 días, **póngase en contacto inmediatamente con su médico o enfermero.**

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse las 24 horas del día en Argentina con los Centros de Toxicología:

- ❖ 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.

Si olvidó usar Plegridy

Debe inyectarse Plegridy una vez cada 2 semanas. Este régimen periódico ayuda a administrar el tratamiento lo más uniformemente posible.

Si se olvida administrarse en su día habitual, inyéctese una dosis tan pronto como sea posible y continúe de la forma habitual. Sin embargo, no se inyecte más de una vez en un periodo de 7 días. No se administre dos inyecciones para compensar la inyección olvidada.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

- Problemas hepáticos

(frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Si presenta alguno de los síntomas siguientes:

- coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos;
- picor generalizado;
- sensación de malestar (*náuseas y vómitos*);
- hematomas que aparecen fácilmente en la piel.

Póngase en contacto con un médico inmediatamente ya que pueden ser manifestaciones de un posible problema hepático.

- Depresión

(frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Si presenta:

- sensación inusual de tristeza, ansiedad o desesperanza; o
- tiene pensamientos suicidas.

Póngase en contacto con un médico inmediatamente.

- Reacciones alérgicas graves

(poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Si presenta alguna de las siguientes:

- dificultad para respirar;
- hinchazón alrededor de la cara (labios, lengua o garganta);
- erupción o enrojecimiento de la piel.

Póngase en contacto con un médico inmediatamente.

- **Convulsiones**

(poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Si presenta una crisis convulsiva o un ataque epiléptico.

Póngase en contacto con un médico inmediatamente.

- **Daño en el lugar de inyección**

(raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

Si presenta alguno de los síntomas siguientes:

- cualquier herida abierta en la piel junto con hinchazón, inflamación o salida de líquido alrededor del lugar de inyección.

Póngase en contacto con un médico para que le aconseje.

- **Problemas renales que incluyen cicatrización que puede reducir su función renal**

(raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

Si presenta alguno o todos estos síntomas:

- orina con espuma;
- fatiga;
- hinchazón, especialmente de tobillos y párpados, y aumento de peso.

Póngase en contacto con un médico ya que pueden ser manifestaciones de un posible problema renal.

- **Problemas de la sangre**

(raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

Pueden ocurrir los siguientes: coágulos de sangre en vasos sanguíneos pequeños que pueden afectar a sus riñones (púrpura trombocitopénica trombótica o síndrome urémico hemolítico). Los síntomas pueden incluir un aumento de moretones, sangrado, fiebre, debilidad extrema, dolor de cabeza, mareo o aturdimiento. Su médico puede encontrar alteraciones en su sangre y en su función renal.

Si presenta alguno o todos estos síntomas:

- aumento de hematomas o sangrado;
- debilidad extrema;
- dolor de cabeza, mareos o aturdimiento.

Póngase en contacto con un médico inmediatamente.

Otros efectos adversos

Efectos adversos muy frecuentes

(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- síntomas seudogripales. Estos síntomas realmente no corresponden a la gripe, ver a continuación. No los puede transmitir a nadie;
- dolor de cabeza;
- dolores musculares (*mialgia*);
- dolor en las articulaciones, brazos, piernas o cuello (*artralgia*);
- escalofríos;
- fiebre;
- debilidad y cansancio (*astenia*);
- enrojecimiento, picor o dolor alrededor del lugar de inyección.

Si le preocupa alguno de estos efectos, póngase en contacto con un médico.

Síntomas seudogripales

Los síntomas seudogripales son más frecuentes cuando utiliza Plegridy por primera vez. A medida que sigue recibiendo las inyecciones, los síntomas van desapareciendo gradualmente. Ver a continuación algunas formas sencillas de combatir estos síntomas seudogripales, si los sufre.

Tres sencillas formas de ayudar a reducir el impacto de los síntomas seudogripales:

1. Tenga en cuenta la hora de administración de la inyección de Plegridy. El comienzo y la finalización de los síntomas seudogripales son diferentes para cada paciente. En promedio, los síntomas seudogripales comienzan, de forma aproximada, 10 horas después de la inyección y duran entre 12 y 24 horas.
2. Tome paracetamol o ibuprofeno media hora antes de la inyección de Plegridy. Consulte con su médico o farmacéutico qué cantidad tomar y durante cuánto tiempo.
3. Si tiene fiebre, beba bastante agua para mantenerse hidratado.

Efectos adversos frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- sensación de malestar (*náuseas o vómitos*);
- pérdida de pelo (*alopecia*);
- picor de piel (*prurito*);
- aumento de la temperatura corporal;
- cambios alrededor del lugar de la inyección como hinchazón, inflamación, hematoma, calor, exantema o cambio de color;
- cambios en la sangre, los que pueden producir cansancio o capacidad reducida para luchar contra las infecciones;
- aumento de enzimas hepáticas en la sangre (aparecerán en los análisis de sangre).

Si le preocupa alguno de estos efectos, póngase en contacto con su médico.

Efectos adversos poco frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- urticaria;
- cambios en la sangre que pueden ser la causa de los hematomas o sangrado sin explicación.

Si le preocupa alguno de estos efectos, póngase en contacto con su médico.

Frecuencia no conocida

(no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Hipertensión arterial pulmonar: Enfermedad en la que se produce un gran estrechamiento de los vasos sanguíneos de los pulmones que provoca un aumento de la presión en los vasos sanguíneos que transportan la sangre del corazón a los pulmones. La hipertensión arterial pulmonar se observó en distintos momentos, incluso varios años después del inicio del tratamiento con medicamentos que contienen interferón beta.

Comunicación de efectos adversos

En caso de cualquier inconveniente con el producto, usted puede reportarlo a través del sistema nacional de notificación, completando el formulario que se encuentra en la página de internet de ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp> o llamando a ANMAT responde 0800-333-1234. Al reportar efectos secundarios, usted puede proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Plegridy

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

- Conservar en el embalaje original para proteger de la luz. Únicamente abrir el envase cuando se necesite una nueva jeringa.
- **Conservar en heladera** entre 2°C y 8°C.
- No congelar. Deseche cualquier Plegridy que se haya congelado accidentalmente.
- Plegridy puede conservarse fuera de la heladera a temperatura ambiente (hasta 25°C) durante un tiempo máximo de 30 días, pero debe conservarse **protegido de la luz**.
- Los envases pueden sacarse y volverse a meter en la heladera en más de una ocasión si es necesario.
- Asegúrese de que el periodo que pasan las jeringas fuera de la heladera **no sea mayor a 30 días en total**.
- Deseche cualquier jeringa que haya estado fuera de la heladera durante más de 30 días.
- Si no se sabe con certeza el número de días que ha tenido una jeringa fuera de la heladera, deseche la jeringa.

- No utilice este medicamento si observa que:

- la jeringa está rota.
- la solución presenta un cambio de color, está turbia o puede ver partículas en suspensión.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Plegridy

El principio activo es peginterferón beta-1a.

Cada jeringa precargada de 125 microgramos contiene 125 microgramos de peginterferón beta-1a en 0,5 ml de solución inyectable.

Los demás componentes son: acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial, hidrocloreuro de L-arginina, polisorbato 20 y agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase

Plegridy es una solución inyectable transparente e incolora en una jeringa de vidrio precargada acompañada de una aguja.

Tamaños de envase:

- Las jeringas se suministran en un envase que contiene dos o seis jeringas precargadas con agujas estériles de calibre 23 y 3,175 cm de longitud.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 58529

Manufacturado por: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO. KG – Langenargen, Alemania

Importado y Distribuido por: BIOGEN ARGENTINA S.R.L. – Av. Libertador 352 Piso 7 (B1638BHF) – Vicente Lopez – Buenos Aires.

Laboratorio: Avenida Castaños No. 3222 – (C1407IHS) CABA

Directora Técnica: Ma. Natalia Riesco Murua – Farmacéutica

7. Instrucciones para la inyección de la jeringa precargada de Plegridy

Cómo inyectar Plegridy

Lea las instrucciones de uso antes de empezar a utilizar la jeringa precargada de Plegridy. Puede haber nueva información. Esta información no sustituye a cualquier conversación con su profesional sanitario sobre su condición médica o su tratamiento.

Materiales que necesitará para la inyección de Plegridy:

- 1 envase con la dosis para administración de Plegridy que contiene:
 - 1 jeringa precargada de Plegridy
 - Aguja estéril de calibre 23 y 3,175 cm de longitud
- Un contenedor para objetos punzantes para desechar las jeringas y agujas utilizadas
- **Materiales adicionales no incluidos en el envase:**
 - Toallita humedecida en alcohol
 - Gasa
 - Apósito adhesivo

Si utiliza Plegridy por primera vez, la dosis se puede ajustar en 2 inyecciones mediante el uso de la jeringa con el kit para ajuste de dosis de Plegridy.

o Dosis 1:

½ dosis (clip amarillo para ajuste de dosis) **(no se suministra dentro del envase)**

o Dosis 2:

¾ de dosis (clip violeta para ajuste de dosis) **(no se suministra dentro del envase)**

o Dosis 3:

dosis completa (no se requiere clip)

Los clips para ajuste de dosis de Plegridy son exclusivamente para un único uso con la jeringa precargada de Plegridy. No reutilice ni la jeringa ni los clips para ajuste de dosis.

• Debe preparar la jeringa precargada de Plegridy y la aguja antes de colocarlas en el clip para ajuste de dosis de Plegridy.

Preparación de la dosis de Plegridy:

- Utilice una superficie plana, limpia y bien iluminada, por ejemplo una mesa. Reúna todos los materiales necesarios para administrarse o para que le administren la inyección.
- Saque una jeringa precargada de Plegridy de la heladera, al menos 30 minutos antes de la hora programada para la inyección de la dosis de Plegridy, para que alcance la temperatura ambiente. **No** utilice fuentes externas de calor, como agua caliente, para calentar la jeringa precargada de Plegridy.
- Compruebe la fecha de caducidad que está impresa en la etiqueta de la jeringa, en la doble tapa y en el exterior de la caja. **No** utilice la jeringa precargada de Plegridy después de la fecha de caducidad.
- Lávese las manos con agua y jabón.

Preparación de la inyección de Plegridy:

Paso 1: compruebe la jeringa (ver Figura A):

- La jeringa no debe presentar ninguna grieta ni daño.
- Compruebe que el capuchón está intacto y no se ha retirado.
- El aspecto de Plegridy debe ser transparente, incoloro y no contener partículas.
- **No** utilice la jeringa precargada de Plegridy si:
 - la jeringa está agrietada o dañada
 - la solución está turbia, tiene color o se observan grumos o partículas en suspensión
 - se ha retirado el capuchón o no está cerrado herméticamente

No utilice la jeringa si observa algo de lo descrito anteriormente. Coja una nueva jeringa.

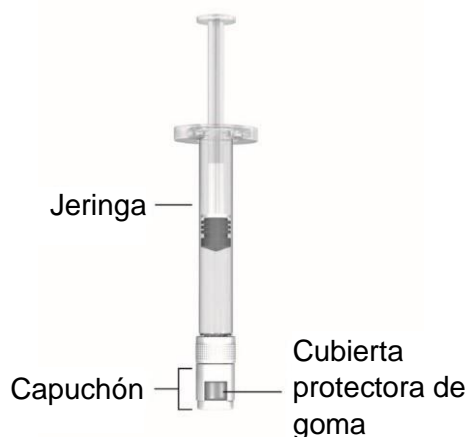


Figura A

Paso 2: con una mano, sostenga la jeringa por debajo del capuchón, con este orientado hacia arriba (ver Figura B).

- Asegúrese de sostener la jeringa por la parte rugosa, directamente por debajo del capuchón.

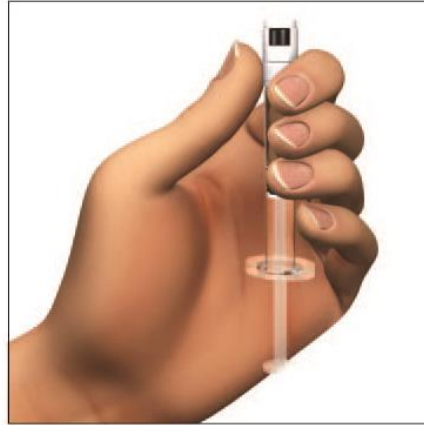


Figura B

Paso 3: con la otra mano, agarre el capuchón y dóblelo en un ángulo de 90° hasta que el capuchón se desenganche (ver Figura C).

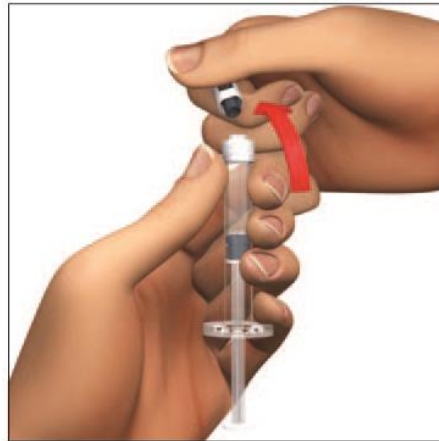


Figura C

Esta acción expondrá la punta de vidrio de la jeringa (ver Figura D).

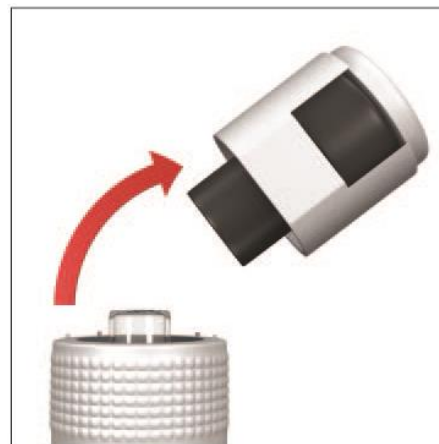
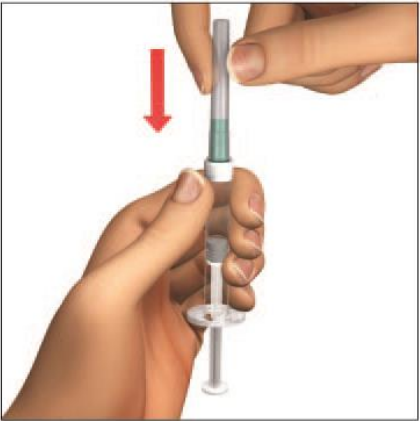
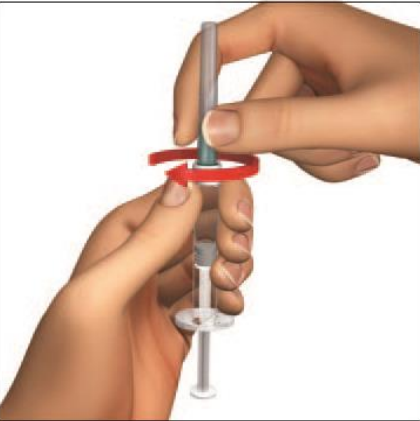

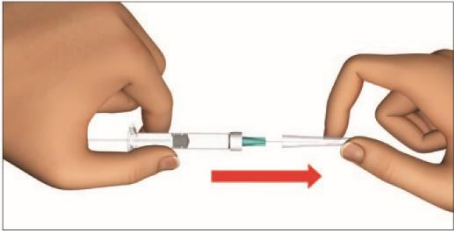
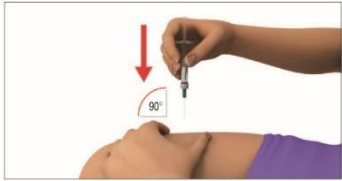

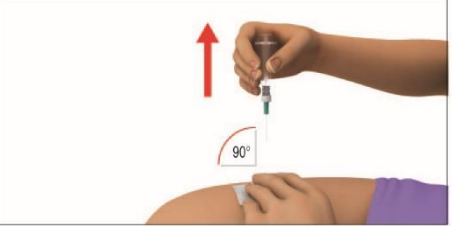


Figura D

<p>Paso 4: abra el envase que contiene la aguja estéril de un solo uso y extraiga la aguja con la cubierta protectora. Sujete la jeringa con la punta de vidrio de la jeringa orientada hacia arriba. Presione la aguja sobre la punta de vidrio de la jeringa (ver Figura E).</p>	 <p>Figura E</p>
<p>Paso 5: gire suavemente la aguja (en sentido de las agujas del reloj) hasta que esté apretada y firmemente acoplada (ver Figura F).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si la aguja no está acoplada firmemente, puede haber fugas y es posible que no administre la dosis completa de Plegridy. • No retire la cubierta protectora de plástico de la aguja. 	 <p>Figura F</p>

Administración de la inyección de Plegridy:

- Su médico o enfermero le enseñará a usted o a su cuidador cómo preparar e inyectar la dosis de Plegridy antes de utilizar la jeringa por primera vez. Su médico o enfermero observará cómo usted se inyecta la dosis de Plegridy la primera vez que utiliza la jeringa.
- Inyecte Plegridy tal como su médico o enfermero le haya enseñado.
- Plegridy se inyecta en el músculo (vía intramuscular).
- Plegridy debe inyectarse en el muslo (ver Figura G).
- Cambie (alterne) los lugares de inyección con cada dosis. **No** utilice el mismo lugar de inyección para cada inyección.
- **No** administre la inyección en una zona del cuerpo donde la piel esté irritada, enrojecida, amoratada, infectada o con cicatrices de cualquier tipo.

<p>Paso 6: elija el muslo derecho o el izquierdo y limpie la piel con un paño con alcohol (ver Figura G). Deje que se seque el lugar de la inyección antes de inyectar la dosis.</p> <ul style="list-style-type: none"> • No vuelva a tocar, secar ni limpiar esta zona antes de la inyección. 	 <p>Figura G</p>
<p>Paso 7: tire de la cubierta protectora para extraerla de la aguja (ver Figura H). No extraiga la cubierta protectora retorciéndola.</p>	 <p>Figura H</p>
<p>Paso 8: con una mano, estire la piel alrededor del lugar de la inyección. Con la otra mano, sostenga la jeringa como si fuera un lápiz. Realice un movimiento rápido, similar al lanzamiento de un dardo, e inserte la aguja en un ángulo de 90° a través de la piel y dentro del músculo (ver Figura I). Una vez introducida la aguja, se puede soltar la piel.</p>	 <p>Figura I</p>
<p>Paso 9: empuje con lentitud el émbolo hacia abajo hasta que la jeringa esté vacía (ver la Figura J).</p>	 <p>Figura J</p>
<p>Paso 10: extraiga la aguja de la piel (ver Figura K). Presione con una gasa el lugar de la inyección durante unos segundos o frótelo suavemente con movimientos circulares.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si observa sangre después de presionar el lugar de la inyección unos segundos, límpiela con una gasa • y coloque un apósito adhesivo. 	 <p>Figura K</p>

Después de la inyección de Plegridy:

- **No** vuelva a poner la cubierta protectora en la aguja. Si vuelve a colocar la cubierta protectora en la aguja, podría pincharse con la aguja.
- Deseche las jeringas y las agujas que se hayan utilizado en un recipiente para objetos punzantes o en algún envase de plástico rígido, o bien en un recipiente metálico con una tapa de rosca; por ejemplo, una botella para detergente o una lata para café. Consulte con su profesional sanitario cuál es la forma correcta de desechar el contenedor. Es posible que existan normas locales o estatales sobre cómo desechar jeringas y agujas usadas. **No** tire a la basura doméstica ni a contenedores de reciclaje las jeringas ni las agujas que se hayan utilizado.
- Plegridy puede producir de manera frecuente enrojecimiento, dolor o hinchazón de la piel en el lugar de la inyección.
- Contacte de inmediato con su profesional sanitario si el lugar de la inyección se inflama y duele o si la zona parece estar infectada y no se cura en pocos días.

Información general sobre la seguridad y la eficacia de Plegridy

- Utilice siempre una jeringa y una aguja nuevas para cada inyección. **No** reutilice la jeringa ni las agujas.
- **No** comparta la jeringa ni las agujas.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Info paciente PLEGRIDY

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.08 10:14:53 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.08 10:14:54 -03:00