



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº 5 5 9 5

BUENOS AIRES, 16 AGO 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016907-10-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su comercialización y consumo en Estados Unidos de Norteamérica y Alemania, países integrantes del Anexo I del Decreto nº 150/92.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº 5 5 9 5

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que a fs. 234 el Departamento de Farmacovigilancia toma intervención en las presentes actuaciones evaluando y aprobando el Plan de Minimización de Riesgos presentado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. a fs. 211/230.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN Nº 5 5 9 5

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

**EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial EXTAVIA y nombre/s genérico/s INTERFERON BETA 1 B, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3., por NOVARTIS ARGENTINA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº 5 5 9 5

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

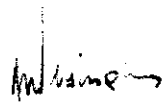
DISPOSICIÓN N° **5 5 9 5**

ARTICULO 7° - Hágase saber a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. que deberá dar cumplimiento al Plan de Minimización de Riesgos presentado a fs. 211/230, aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia a fs. 234.

ARTICULO 8° - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-016907-10-7

DISPOSICIÓN N°: **5 5 9 5**


DR. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **5 5 9 5**

Nombre comercial: EXTAVIA

Nombre/s genérico/s: INTERFERON BETA 1 B

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
ALEMANIA Y ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: 1) Elaborador del principio activo biológico y del granel: Bayer Health Care Pharmaceuticals Inc., 2) Elaborador del diluyente, jeringa prellenada-envase 1º y acondicionador secundario: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co KG y 3) Acondicionador secundario y acondicionador del producto terminado: Bayer Schering Pharma AG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 1) 5650 Hollist Street Emeryville -California- Estados Unidos de Norteamérica, 2) Schuetzenstrasse 87 and 99-101 Ravensburg -Alemania- y 3) Muellerstrasse 178 Berlín -Alemania-.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: FRAY J. SARMIENTO Nº 2350, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.-

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

5 5 9 5

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE.

Nombre Comercial: EXTAVIA.

Clasificación ATC: L03A B08.

Indicación/es autorizada/s: ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO: PACIENTES QUE HAYAN PRESENTADO UN ÚNICO EPISODIO DESMIELINIZANTE, CON UN PROCESO INFLAMATORIO ACTIVO LO SUFICIENTEMENTE GRAVE COMO PARA JUSTIFICAR UN TRATAMIENTO CON CORTICOIDES INTRAVENOSOS, SI SE HAN EXCLUIDO OTROS DIAGNÓSTICOS Y SI SE DETERMINA UN RIESGO ELEVADO DE DESARROLLAR ESCLEROSIS MÚLTIPLE CLÍNICAMENTE DEFINIDA. PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE "REMITENTE-RECIDIVANTE" CARACTERIZADA POR ATAQUES Y REMISIÓN DE LOS SÍNTOMAS Y POR LO MENOS 2 RECAÍDAS DURANTE LOS 2 ÚLTIMOS AÑOS. PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA QUE PRESENTAN ENFERMEDAD ACTIVA, DEMOSTRADA POR LA APARICIÓN DE RECAÍDAS.

Concentración/es: 250 mcg de INTERFERON BETA-1B.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

CADA VIAL CONTIENE:

Genérico/s: INTERFERON BETA-1B 250 mcg.

Excipientes: ALBUMINA HUMANA 12,50 mg, MANITOL 12,50 mg.

CADA JERINGA CON SOLVENTE CONTIENE:

EXCIPIENTES: CLORURO DE SODIO 5, 40 mg, AGUA 1,00 ml,



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Origen del producto: Biológico

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: BIOTECNOLÓGICO OBTENIDO POR INGENIERÍA GENÉTICA APARTIR DE UNA CEPA DE ESCHERICHIA COLI.

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: VIAL (VIDRIO TRANSPARENTE TIPO I) DE 3 ml CON UN TAPON DE CAUCHO BUTÍLICO (TIPO 1) Y CIERRE DE CAPSULA DE ALUMNIO + JERINGA PRELLENADA DE 1,2 ml (VIDRIO TIPO I).

Presentación: 15 VIALES CON POLVO LIOFILIZADO, 15 JERINGAS PRELLENADAS CON DISOLVENTE, KIT DE APLICACIÓN Y AUTO-INYECTOR ExtraviJect® 3 g.

Contenido por unidad de venta: 15 VIALES CON POLVO LIOFILIZADO, 15 JERINGAS PRELLENADAS CON DISOLVENTE, KIT DE APLICACIÓN Y AUTO-INYECTOR ExtraviJect® 30 g.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: NO CONSERVAR A TEMPERATURA SUPERIOR A 25°C. NO CONGELAR. SE RECOMIENDA EL USO INMEDIATO DEL PRODUCTO TRAS SU RECONSTITUCION. NO OBSTANTE, SE HA DEMOSTRADO SU ESTABILIDAD DURANTE 3 HORAS, A 2-8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **5 5 9 5**


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: **5595**

W. Orsingher
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-016907-10-7

El Interventor de la Administración Nacional de Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **5595**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por NOVARTIS ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: EXTAVIA

Nombre/s genérico/s: INTERFERON BETA 1 B

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ALEMANIA Y ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: 1) Elaborador del principio activo biológico y del granel: Bayer Health Care Pharmaceuticals Inc., 2) Elaborador del diluyente, jeringa prellenada-envase 1º y acondicionador secundario: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co KG y 3) Acondicionador secundario y acondicionador del producto terminado:



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Bayer Schering Pharma AG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 1) 5650 Hollist Street Emeryville -California- Estados Unidos de Norteamérica, 2) Schuetzenstrasse 87 and 99-101 Ravensburg -Alemania- y 3) Muellerstrasse 178 Berlín -Alemania-.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: FRAY J. SARMIENTO Nº 2350, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.-

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE.

Nombre Comercial: EXTAVIA.

Clasificación ATC: L03A B08.

Indicación/es autorizada/s: ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO: PACIENTES QUE HAYAN PRESENTADO UN ÚNICO EPISODIO DESMIELINIZANTE, CON UN PROCESO INFLAMATORIO ACTIVO LO SUFICIENTEMENTE GRAVE COMO PARA JUSTIFICAR UN TRATAMIENTO CON CORTICOIDES INTRAVENOSOS, SI SE HAN EXCLUIDO OTROS DIAGNÓSTICOS Y SI SE DETERMINA UN RIESGO ELEVADO DE DESARROLLAR ESCLEROSIS MÚLTIPLE CLÍNICAMENTE DEFINIDA. PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE "REMITENTE-RECIDIVANTE" CARACTERIZADA POR ATAQUES Y REMISIÓN DE LOS SÍNTOMAS Y POR LO MENOS 2 RECAÍDAS DURANTE LOS 2 ÚLTIMOS AÑOS. PACIENTES CON ESCLEROSIS



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA QUE PRESENTAN ENFERMEDAD ACTIVA, DEMOSTRADA POR LA APARICIÓN DE RECAÍDAS.

Concentración/es: 250 mcg de INTERFERON BETA-1B.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

CADA VIAL CONTIENE:

Genérico/s: INTERFERON BETA-1B 250 mcg.

Excipientes: ALBUMINA HUMANA 12,50 mg, MANITOL 12,50 mg.

CADA JERINGA CON SOLVENTE CONTIENE:

EXCIPIENTES: CLORURO DE SODIO 5, 40 mg, AGUA 1,00 ml,

Origen del producto: Biológico

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: BIOTECNOLÓGICO OBTENIDO POR INGENIERÍA GENÉTICA APARTIR DE UNA CEPA DE ESCHERICHIA COLI.

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: VIAL (VIDRIO TRANSPARENTE TIPO I) DE 3 ml CON UN TAPON DE CAUCHO BUTÍLICO (TIPO 1) Y CIERRE DE CAPSULA DE ALUMNIO + JERINGA PRELLENADA DE 1,2 ml (VIDRIO TIPO I).

Presentación: 15 VIALES CON POLVO LIOFILIZADO, 15 JERINGAS PRELLENADAS CON DISOLVENTE, KIT DE APLICACIÓN Y AUTO-INYECTOR ExtraviJect® 3 g.

Contenido por unidad de venta: 15 VIALES CON POLVO LIOFILIZADO, 15



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

JERINGAS PRELLENADAS CON DISOLVENTE, KIT DE APLICACIÓN Y AUTO-
INYECTOR ExtraviJect® 30 g.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: NO CONSERVAR A TEMPERATURA SUPERIOR A 25°C. NO
CONGELAR. SE RECOMIENDA EL USO INMEDIATO DEL PRODUCTO TRAS SU
RECONSTITUCION. NO OBSTANTE, SE HA DEMOSTRADO SU ESTABILIDAD
DURANTE 3 HORAS, A 2-8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

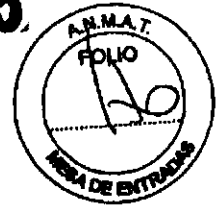
Se extiende a NOVARTIS ARGENTINA S.A. el Certificado N°
▼ **56386** _____, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del
mes de **16 AGO 2011** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a
partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **5595**

Mining
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

∧

5595



PROYECTO DE ROTULO O ETIQUETA

Extavia®

Interferón beta-1b recombinante

Polvo liofilizado para inyectables

Venta bajo receta archivada

Industria Norteamericana / Alemana

FORMULA

Cada vial de Extavia® contiene:

Interferón beta-1b* recombinante.....300 µg (9,6 millones de U.I.).
equivalente a Interferón beta-1b* recombinante 250 µg (8,0 millones de U.I.) por mL de
solución reconstituida.

Excipientes: Albúmina humana 12,5 mg; manitol 12,5 mg..... C.S.

Cada mL de jeringa prellenada contiene:

Cloruro de sodio 5,40 mg; Agua para preparaciones inyectables..... 1,00 mL.

* obtenido por ingeniería genética a partir de una cepa de Escherichia coli.

POSOLOGIA: Según prescripción médica. Únicamente para uso subcutáneo.

No conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar.

Se recomienda el uso inmediato del producto tras su reconstitución. No obstante, se ha demostrado su estabilidad durante 3 horas, a 2-8°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N°.....

Conteniendo: 15 viales con polvo liofilizado, 15 jeringas prellenadas con disolvente, kit de aplicación y ExtaviJect® 30G.

Lote Nro.

Fecha de vencimiento

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N°.....

Elaborado en:

- Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc., Emeryville, USA ó Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, Biberach an der Riss, ALEMANIA (elaborador del producto y acondicionador primario).
- Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Ravensburg, ALEMANIA (elaborador del diluyente).
- Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Ravensburg, ALEMANIA (elaborador de la jeringa prellenada y envasado primario).
- Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Ravensburg, ALEMANIA ó Bayer Schering Pharma AG, Berlin, ALEMANIA (acondicionador del producto terminado).

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico.

® Marca Registrada

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Acreditada

5 5 9 5



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

Extavia®
Interferón beta-1b recombinante
Polvo liofilizado para inyectables
Venta bajo receta archivada

Industria Norteamericana / Alemana

FORMULA

Cada vial de Extavia® contiene:

Interferón beta-1b* recombinante.....300 µg (9,6 millones de U.I.).
equivalente a Interferón beta-1b recombinante 250 µg (8,0 millones de U.I.) por ml de solución reconstituida.*

Excipientes: Albúmina humana 12,5 mg; manitol 12,5 mg..... c.s.

Cada mL de jeringa prellenada contiene:

Cloruro de sodio 5,40 mg; agua para preparaciones inyectables..... 1 mL

* obtenido por ingeniería genética a partir de una cepa de *Escherichia coli*.

ACCION TERAPEUTICA

Inmunomodulador. Interferones. Código ATC: L03A B08

INDICACIONES

Extavia® está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes que hayan presentado un único episodio desmielinizante, con un proceso inflamatorio activo lo suficientemente grave como para justificar un tratamiento con corticoides intravenosos, si se han excluido otros diagnósticos, y si se determina que hay un riesgo elevado de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida (ver "Acción farmacológica").
- Pacientes con esclerosis múltiple "remite-recidivante" caracterizada por ataques y remisión de los síntomas, y por lo menos dos recaídas durante los dos últimos años.
- Pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva que presentan enfermedad activa, demostrada por la aparición de recaídas.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Acción farmacológica

Los Interferones pertenecen a la familia de las citoquinas, que son proteínas naturales. Los Interferones tienen pesos moleculares comprendidos entre 15000 y 21000 Dalton. Se han identificado tres clases principales de Interferones denominados alfa, beta y gamma. Interferón alfa, beta y gamma tienen actividades biológicas diferentes, aunque se solapan parcialmente. Las actividades del Interferón beta-1b están restringidas a la especie y, por tanto, la información farmacológica de mayor interés es la que se deriva

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Cte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



de los estudios realizados sobre cultivos de células humanas o los estudios humanos.

Interferón beta-1b ha demostrado poseer actividad antiviral e inmunorreguladora. Los mecanismos mediante los cuales ejerce sus acciones en la esclerosis múltiple aún no están totalmente aclarados. Sin embargo, se sabe que las propiedades modificadoras de respuesta biológica de Interferón beta-1b están mediadas por sus interacciones con receptores celulares específicos que se localizan en la superficie de las células humanas. La unión del Interferón beta-1b a estos receptores induce la expresión de un número de productos genéticos que se supone que son los mediadores de las acciones biológicas del Interferón beta-1b. Algunos de estos productos han sido determinados en el suero y en fracciones celulares de sangre de pacientes tratados con Interferón beta-1b. Interferón beta-1b reduce la afinidad de unión y aumenta la internalización y degradación del receptor de Interferón gamma. Interferón beta-1b también aumenta la actividad supresora de las células mononucleares de sangre periférica.

No se han realizado ensayos específicos acerca de la influencia de Extavia® sobre el sistema cardiovascular, aparato respiratorio ni sobre la función de órganos endocrinos.

Ensayos clínicos

Esclerosis múltiple remitente recidivante (EM RR)

Se realizó un ensayo clínico controlado de Extavia® en pacientes con EM RR incapaces de caminar sin ayuda (Escala Ampliada del Estado de Discapacidad-EAED basal de 0 a 5,5). Los pacientes tratados con Extavia® mostraron una reducción de la frecuencia (30%) y la gravedad de las recaídas clínicas, así como del número de hospitalizaciones causadas por la enfermedad. Se observó además una prolongación del intervalo sin enfermedad. No hubo indicios de un efecto de Extavia® sobre la duración de las recaídas ni sobre los síntomas entre las recaídas, ni se observó un efecto importante sobre la progresión de la enfermedad en la EM RR.

Esclerosis múltiple secundaria progresiva (EM SP)

Se efectuaron dos ensayos clínicos controlados con Extavia® en los que participaron un total de 1657 pacientes con EM SP (EAED basal de 3 a 6,5; es decir, los pacientes eran capaces de caminar). No se estudió a pacientes con enfermedad leve ni a los que no podían caminar. Los dos estudios no mostraron resultados uniformes para el criterio de valoración primario, el tiempo hasta la progresión confirmada, indicativo del retraso de la progresión de la incapacidad:

Uno de los dos estudios puso de manifiesto un retraso estadísticamente significativo del tiempo hasta la progresión de la incapacidad [cociente de riesgo=0,69; intervalo de confianza del 95% (0,55; 0,86); $p=0,0010$; equivalente a una reducción del riesgo del 31% por Extavia®] y del tiempo hasta la dependencia de una silla de ruedas [cociente de riesgo=0,61; intervalo de confianza del 95% (0,44; 0,85); $p=0,0036$; equivalente a una reducción del riesgo del 39% por Extavia®] en los pacientes que recibieron Extavia®. Este efecto continuó durante el período de observación, hasta 33 meses. El efecto del tratamiento se producía en pacientes con todos los niveles de incapacidad investigados y con independencia de la actividad de recaída.

En el segundo ensayo de Extavia® en la EM SP, no se observó un retraso del tiempo hasta la progresión de la incapacidad. Existen indicios de que los pacientes incluidos en este estudio presentaban una enfermedad global menos activa que en el otro estudio sobre la EM SP.



En los meta-análisis retrospectivos en los que se incluyeron los datos de los dos estudios, se halló un efecto global del tratamiento estadísticamente significativo ($p=0,0076$; 8 millones de U.I. de Extavia® frente a todos los pacientes con placebo).

Los análisis retrospectivos de subgrupos mostraron que la probabilidad máxima de un efecto del tratamiento en la progresión de la incapacidad se da en los pacientes con enfermedad activa antes del inicio del tratamiento [cociente de riesgo=0,72; intervalo de confianza del 95% (0,59; 0,88); $p=0,0011$; equivalente a una reducción del riesgo del 28% debida a Extavia® en los pacientes con recaídas o progresión acusada de la EAED, 8 millones de U.I. de Extavia® frente a todos los pacientes con placebo]. Estos análisis retrospectivos de subgrupos aportaron datos indicativos de que tanto las recaídas como la progresión acusada de la EAED (EAED > 1 punto ó > 0,5 puntos para una EAED ≥ 6 en los dos años anteriores) pueden ayudar a identificar a los pacientes con enfermedad activa.

En ambos ensayos, los pacientes con EM SP tratados con Extavia® mostraron una reducción de la frecuencia (30%) de las recaídas clínicas. No existen pruebas de que Extavia® tenga un efecto sobre la duración de las recaídas.

Episodio desmielinizante único sugestivo de esclerosis múltiple

Se realizó un ensayo clínico controlado con Extavia® en pacientes con un único evento clínico y hallazgos en la Resonancia Magnética (RM) sugestivos de esclerosis múltiple (al menos dos lesiones clínicamente silentes en la RM ponderada en T2). Se incluyeron pacientes con inicio monofocal o multifocal de la enfermedad (es decir, pacientes que presentaban signos clínicos de una única lesión o de, al menos, dos lesiones respectivamente, del sistema nervioso central). Se tenía que excluir cualquier otra enfermedad que no fuera la esclerosis múltiple y que pudiera explicar mejor los signos y síntomas del paciente. Este ensayo constaba de dos fases: una fase controlada con placebo seguida de una fase de seguimiento planificada previamente. La fase controlada con placebo duró 2 años o hasta que el paciente desarrollara una esclerosis múltiple clínicamente definida (EM CD), según cuál de estas dos circunstancias ocurriese primero. Tras la fase controlada con placebo, el paciente entraba en una fase de seguimiento planificada previamente con Extavia® cuyo fin era evaluar los efectos del inicio inmediato frente al inicio diferido del tratamiento con Extavia®, comparando a los pacientes inicialmente aleatorizados a Extavia® ("grupo de tratamiento inmediato") o a placebo ("grupo de tratamiento diferido"). Los pacientes y los investigadores siguieron sin conocer las asignaciones iniciales del tratamiento.

En la fase controlada con placebo, Extavia® retrasó la progresión desde el primer evento clínico hasta la EM CD de forma significativa, tanto estadística como clínicamente, correspondiente a una reducción del riesgo del 47% [cociente de riesgo=0,53; intervalo de confianza del 95% (0,39; 0,73); $p<0,0001$]. En el periodo del estudio de dos años, se desarrolló la EM CD en el 45% del grupo tratado con placebo comparado con el 28% en el grupo tratado con Extavia® (estimaciones de Kaplan-Meier). Extavia® prolongó el tiempo hasta la EM CD en 363 días, desde 255 días en el grupo tratado con placebo hasta 618 días en el grupo tratado con Extavia® (según los percentiles 25). Este efecto terapéutico seguía siendo evidente tras el año adicional de seguimiento, momento en el que la reducción del riesgo era del 41% [cociente de riesgo=0,59; intervalo de confianza del 95% (0,42; 0,83); $p=0,0011$]. Dentro del periodo de estudio de tres años, se produjo una EM CD en el 51% de los pacientes del grupo de tratamiento diferido, frente a un 37% de los del grupo de tratamiento inmediato (estimaciones de Kaplan-Meier). Se observó persistencia del



efecto terapéutico aunque la mayoría de los pacientes del grupo placebo recibieron tratamiento con Extavia® en el tercer año del ensayo.

La solidez del efecto del tratamiento también se demostró por el retraso de la progresión a esclerosis múltiple según los criterios de McDonald. En dos años, el riesgo en el grupo de placebo fue 85% y en el grupo de Extavia® 69% [cociente de riesgo=0,57; intervalo de confianza del 95% (0,46; 0,71); $p < 0,00001$].

Después de tres años y en un análisis intermedio previamente planificado se halló que la progresión de EAED (incremento confirmado en la escala EAED de un punto (1,0) o superior en comparación con los valores basales), ocurrió en un 24% de los pacientes que habían iniciado el tratamiento de forma diferida en comparación con el grupo de pacientes que recibió el tratamiento de forma inmediata que mostró un 16% [cociente de riesgo=0,6; intervalo de confianza del 95% (0,39; 0,92); $p = 0,022$]. No hay evidencia de mejora en lo que se refiere a la evolución de la discapacidad confirmada en la mayor parte de los pacientes que recibieron el tratamiento de forma "inmediata". El seguimiento de pacientes continúa para obtener más datos. No se vio mejora en la calidad de vida (medida mediante la escala FAMS-Functional Assessment of MS: Treatment Outcomes Index) que pueda ser atribuible a Extavia®.

Los análisis de los subgrupos según los parámetros basales demostraron evidencia de eficacia en todos los subgrupos evaluados. También se obtuvieron efectos significativos en pacientes con una enfermedad menos diseminada y menos activa en el momento del primer evento. El riesgo de progresión a EM CD en dos años en pacientes con inicio monofocal fue 47% para placebo y 24% para Extavia®, sin contraste con gadolinio (Gd) 41% y 20%, con menos de 9 lesiones en T2 39% y 18%. Los análisis adicionales de los subgrupos indicaron un alto riesgo de progresión a EM CD en 2 años en pacientes monofocales con, al menos, 9 lesiones en T2 (55% de riesgo para placebo, 26% para Extavia®) o captación de Gd (63% frente a 33%). En pacientes multifocales, el riesgo de EM CD fue independiente de los hallazgos de la RM basales, indicando un alto riesgo de EM CD debido a la diseminación de la enfermedad basada en los hallazgos clínicos. Sin embargo, se desconoce el impacto a largo plazo del tratamiento precoz con Extavia®, incluso en estos subgrupos de alto riesgo, ya que el estudio fue diseñado principalmente para evaluar el tiempo hasta la EM CD y no la evolución a largo plazo de la enfermedad. Además, en estos momentos no existe una definición bien establecida de paciente de alto riesgo, aunque una aproximación conservadora es aceptar, al menos, nueve lesiones hiperintensas en T2 en la resonancia inicial y, al menos, una nueva lesión en T2 o una nueva lesión captante de Gd en una resonancia de seguimiento realizada, al menos, 1 mes después de la resonancia inicial. En cualquier caso, el tratamiento sólo se debería plantear en pacientes clasificados como de alto riesgo.

El tratamiento con Extavia® fue bien aceptado en el estudio en pacientes con un único evento clínico, como se constató por la elevada tasa de finalización del estudio (92,8% en el grupo de Extavia®). Para aumentar la tolerabilidad de Extavia® en el estudio en pacientes con un primer evento clínico, se procedió a un ajuste de la dosis y se administraron medicamentos antiinflamatorios no esteroides al inicio del tratamiento. Además, se utilizó un autoinyector en la mayoría de los pacientes a lo largo del estudio.

EM RR, EM SP y evento único desmielinizante sugestivo de EM

Extavia® fue eficaz en todos los estudios realizados en la esclerosis múltiple para reducir la actividad de la enfermedad (inflamación aguda en el sistema nervioso central y alteraciones permanentes de los tejidos), según las determinaciones realizadas



mediante imágenes de RM. Actualmente no se conoce de modo completo la relación entre la actividad patológica de la esclerosis múltiple determinada por RM y el resultado clínico.

Farmacocinética

Los niveles séricos de Extavia® se determinaron en pacientes y voluntarios sanos mediante un bioensayo no completamente específico, detectándose valores máximos en suero de aproximadamente 40 U.I./mL en el período de 1-8 horas tras la inyección subcutánea de 500 µg (16,0 millones de U.I.) de Interferón beta-1b. Las tasas medias de aclaramiento sérico y los valores de las semividas de las fases de eliminación en suero se han estimado, a partir de varios estudios, en no más de 30 mL.min.⁻¹.kg⁻¹ y de 5 horas, respectivamente.

Las inyecciones de Extavia® administradas en días alternos no dan lugar a elevación de la concentración sérica del fármaco y la farmacocinética tampoco parece modificarse durante el tratamiento.

La biodisponibilidad absoluta de Interferón beta-1b en administración subcutánea fue aproximadamente del 50%.

Datos de seguridad preclínica

No se han realizado estudios de toxicidad aguda. Puesto que el Interferón beta humano no es activo en los roedores, los estudios de administración repetida se efectuaron en monos rhesus. Se observó hipertermia transitoria, así como un aumento significativo de los linfocitos y un descenso significativo de plaquetas y neutrófilos segmentados.

No se han realizado estudios a largo plazo. Los estudios sobre reproducción en monos rhesus revelaron toxicidad materna y fetal, originando mortalidad prenatal. No se observaron malformaciones en los animales sobrevivientes.

No se han realizado investigaciones sobre la fertilidad. No se ha observado influencia alguna sobre el ciclo estral en monos. La experiencia con otros interferones sugiere un deterioro potencial de la fertilidad de machos y hembras.

En un único estudio de genotoxicidad (test de Ames) no se observó efecto mutagénico. No se han realizado estudios de carcinogénesis. Un ensayo de transformación celular *in vitro* no mostró indicios de potencial tumorigénico.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Cte. de Asuntos Regulatorios
Aprobada



POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

El tratamiento con Extavia® deberá iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de esta enfermedad.

Adultos

La dosis recomendada de Extavia® es de 250 µg (8,0 millones de U.I.), correspondiente a 1 mL de solución reconstituida (ver "Instrucciones de uso y manipulación"), inyectada por vía subcutánea cada dos días.

Niños y adolescentes

No se han realizado ensayos clínicos ni estudios farmacocinéticos formales en niños o adolescentes.

Sin embargo, los limitados datos publicados sugieren que el perfil de seguridad en los adolescentes de 12 a 16 años tratados con 8,0 millones de U.I. de Extavia® por vía subcutánea en días alternos es similar al observado en los adultos. No hay información sobre el uso de Extavia® en niños menores de 12 años y, por lo tanto, Extavia® no debe emplearse en esta población.

En general, se recomienda ajustar la dosis al iniciar el tratamiento.

Se debe comenzar con 62,5 µg (0,25 mL) por vía subcutánea en días alternos e ir aumentando paulatinamente hasta una dosis de 250 µg (1 mL) en días alternos (ver "Tabla 1"). El periodo de ajuste de la dosis puede modificarse si se presentan reacciones adversas significativas. Para obtener la eficacia adecuada deben alcanzarse dosis de 250 µg (1 mL) en días alternos.

Tabla 1: Pauta de ajuste de dosis*

Día de tratamiento	Dosis	Volumen
1; 3; 5	62,5 µg	0,25 mL
7; 9; 11	125 µg	0,5 mL
13; 15; 17	187,5 µg	0,75 mL
≥19	250 µg	1 mL

* El periodo de ajuste de dosis puede modificarse si se presentan reacciones adversas significativas.

No está completamente establecida la dosis óptima.

Al día de hoy, no se conoce durante cuánto tiempo debe ser tratado el paciente. Se dispone de datos de seguimiento de ensayos clínicos controlados de pacientes con EM RR durante un máximo de 5 años y de pacientes con EM SP durante un máximo de 3 años. Para la EM RR se ha demostrado eficacia del tratamiento durante los primeros dos años. Los datos disponibles para los otros tres años son consistentes con una eficacia del tratamiento con Extavia® mantenida durante todo el periodo.

Se ha demostrado eficacia durante un periodo de tres años en pacientes con un único evento clínico sugestivo de esclerosis múltiple.

No se recomienda el tratamiento en pacientes con EM RR que hayan sufrido menos de dos recaídas en los dos años anteriores, ni en pacientes con EM SP que no hayan tenido enfermedad activa en los 2 años anteriores.

El tratamiento con Extavia® se debe suspender si el paciente no responde a éste y, por ejemplo, tiene lugar una progresión continua según la EAED durante 6 meses o requiere tratamiento adicional con hormona adrenocorticotropa o corticotropina (ACTH) o corticoides en tres ocasiones, como mínimo, durante un periodo de un año a pesar del tratamiento con Extavia®.



Instrucciones de uso y manipulación

Reconstitución

Para reconstituir la solución a partir de interferón beta-1b liofilizado, utilizar la jeringa precargada con disolvente que se suministra con una aguja o un adaptador para el vial para inyectar los 1,2 mL de disolvente (solución inyectable de cloruro de sodio con 5,4 mg/mL [0,54%]) en el vial con Extavia®. Disolver completamente el producto sin agitar. Después de la reconstitución, extraiga 1 mL del vial con la jeringa para administrar 250 µg de Extavia®.

Inspección antes de su empleo

Inspeccionar la solución reconstituida, antes de su empleo. El producto reconstituido oscila entre incoloro y amarillo claro y entre ligeramente opalescente y opalescente.

Desechar el producto si contiene partículas o está decolorado.

Eliminación

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.

CONTRAINDICACIONES

- Inicio del tratamiento en el embarazo (ver "Embarazo y Lactancia").
- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al Interferón beta natural o recombinante, albúmina humana o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con depresión grave y/o ideación suicida (ver "ADVERTENCIAS", "PRECAUCIONES" y "REACCIONES ADVERSAS").
- Pacientes con hepatopatía descompensada (ver "ADVERTENCIAS", "PRECAUCIONES", "Interacciones" y "REACCIONES ADVERSAS").

ADVERTENCIAS

Trastornos del sistema inmunológico

La administración de citoquinas a pacientes que presentan gammapatía monoclonal preexistente se ha asociado al desarrollo del síndrome de extravasación capilar sistémica con síntomas parecidos al shock y desenlace fatal.

Trastornos gastrointestinales

En casos raros se ha observado pancreatitis con el uso de Extavia®, asociada a menudo a hipertrigliceridemia.

Trastornos del sistema nervioso

Extavia® debería administrarse con precaución a los pacientes con trastornos depresivos previos o actuales, particularmente a aquellos con antecedentes de ideación suicida (ver "CONTRAINDICACIONES"). Se sabe que la depresión y la ideación suicida ocurren con mayor frecuencia en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el tratamiento con interferón. Se debería aconsejar a los pacientes tratados con Extavia® que notifiquen inmediatamente a su médico cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida. Los pacientes que presenten depresión deben ser estrechamente vigilados durante el tratamiento con Extavia® y tratados apropiadamente. Debería considerarse la interrupción del tratamiento con Extavia® (ver "CONTRAINDICACIONES" y "REACCIONES ADVERSAS").

Extavia® se debe administrar con precaución a los pacientes que presentan antecedentes de trastornos convulsivos y a aquellos que reciben tratamiento con



anticonvulsivantes, particularmente si su epilepsia no está adecuadamente controlada con el tratamiento anticonvulsivante (ver "Interacciones" y "REACCIONES ADVERSAS"). Este producto contiene albúmina humana y, por ello, conlleva un riesgo potencial de transmisión de enfermedades virales. No puede excluirse un riesgo de transmisión de la enfermedad de Creutzfeld-Jacob (ECJ).

PRECAUCIONES

Pruebas de laboratorio

Se recomienda realizar pruebas de la función tiroidea regularmente en pacientes que presentan antecedentes de disfunción tiroidea o cuando esté clínicamente indicado.

Además de aquellas pruebas de laboratorio normalmente requeridas para el seguimiento de pacientes con esclerosis múltiple, antes del inicio, a intervalos regulares tras comenzar el tratamiento con Extavia®, y después periódicamente en ausencia de síntomas clínicos, se recomienda realizar hemogramas completos con recuentos leucocitarios, plaquetarios, y parámetros bioquímicos en sangre, incluyendo pruebas de función hepática (entre ellas, aspartato aminotransferasa o transaminasa glutámico-oxalacética sérica (AST/SGOT), alanino aminotransferasa o transaminasa glutámico-pirúvica sérica (ALT/SGPT) y gamma-glutamil transferasa.

Los pacientes con anemia, trombocitopenia o leucopenia (aislada o en cualquier combinación) pueden requerir una vigilancia más frecuente de los recuentos hemáticos completos, con recuentos leucocitarios y plaquetarios. Los pacientes que desarrollen neutropenia deberán someterse a un cuidadoso seguimiento por la aparición de fiebre o infección. Se han notificado casos de trombocitopenia con reducciones importantes del número de plaquetas.

Trastornos hepato biliares

Con mucha frecuencia, durante los ensayos clínicos se detectaron aumentos asintomáticos de las transaminasas séricas, en la mayoría de los casos moderados y pasajeros, en pacientes tratados con Extavia®. Al igual que con otros interferones beta, raramente se notificó daño hepático grave, incluyendo casos de fallo hepático, en pacientes tratados con Extavia®. Los eventos más graves ocurrieron a menudo en pacientes expuestos a otros medicamentos o sustancias conocidas por estar asociadas a hepatotoxicidad, o en presencia de patologías concomitantes (p. ej.: enfermedad maligna con metástasis, infección grave y sepsis, alcoholismo).

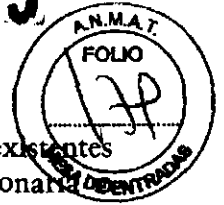
Se debe hacer un seguimiento de los pacientes para detectar signos de daño hepático. Si se detecta un aumento de las transaminasas en suero, debe llevarse a cabo un seguimiento cuidadoso y una investigación. Se debe considerar el retiro del tratamiento con Extavia® si los niveles se incrementan de una manera significativa, o si van acompañados de síntomas como ictericia. En ausencia de evidencia clínica de que exista daño hepático, y después de la normalización de las enzimas hepáticas, puede considerarse una reanudación del tratamiento con un seguimiento apropiado de las funciones hepáticas.

Trastornos renales y urinarios

Se debe tener extrema precaución y considerar una estrecha vigilancia de los pacientes a los que se administre interferón beta y presentan fallo renal grave.

Trastornos cardíacos

Extavia® también debe ser usado con precaución en pacientes que presentan antecedentes de trastornos cardíacos. Se debe vigilar un posible empeoramiento de la



patología cardíaca de los pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes significativas tales como insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria, arritmia, especialmente durante el inicio del tratamiento con Extavia®.

Aunque no hay constancia de que Extavia® tenga una toxicidad cardíaca directa, los síntomas del síndrome de tipo gripal asociado a los interferones beta puede suponer una sobrecarga para los pacientes que presentan enfermedades cardíacas preexistentes significativas. Durante el periodo post-comercialización, en raras ocasiones se han recibido casos de empeoramiento del estado cardiológico de los pacientes que presentan enfermedad cardíaca preexistente significativa, asociados temporalmente con el inicio del tratamiento con Extavia®.

Se ha notificado la aparición de miocardiopatía en raras ocasiones. Si esto ocurriera, y se sospechara de alguna relación causal con Extavia®, debe interrumpirse el tratamiento.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Pueden presentarse reacciones graves de hipersensibilidad (reacciones agudas, raras pero graves, tales como broncoespasmo, anafilaxia y urticaria). Ante la aparición de reacciones graves, se debe suspender la administración de Extavia® e instaurarse el tratamiento médico adecuado.

Se ha notificado necrosis en el lugar de inyección en pacientes que utilizan Extavia® (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Puede ser extensa y podría incluir la fascia muscular así como el tejido adiposo, pudiendo por lo tanto dar como resultado la formación de cicatrices. Ocasionalmente se ha requerido un desbridamiento y, con menor frecuencia, un injerto de piel, pudiendo tardar la curación hasta 6 meses.

Si el paciente experimenta alguna rotura en la piel, que puede estar asociada a hinchazón o salida de fluido por el lugar de la inyección, se debe aconsejar al paciente que consulte con su médico antes de continuar con las inyecciones de Extavia®.

Si el paciente presenta múltiples lesiones debe interrumpirse el tratamiento con Extavia® hasta su curación. Los pacientes que presentan lesiones únicas pueden continuar con Extavia® siempre que la necrosis no sea demasiado extensa, ya que en algunos pacientes se ha producido la curación de la necrosis en el lugar de inyección mientras continuaban con el tratamiento de Extavia®.

Con objeto de minimizar el riesgo de necrosis en el lugar de inyección, debe aconsejarse a los pacientes:

- Utilizar una técnica de inyección aséptica.
- Alternar los lugares de inyección con cada dosis.

La incidencia de reacciones en el lugar de la inyección puede disminuir si se utiliza un autoinyector. En el estudio fundamental en pacientes que presentan un único episodio clínico sugestivo de esclerosis múltiple se utilizó autoinyector en la mayoría de los pacientes. Las reacciones y la necrosis en el lugar de la inyección fueron observadas con menos frecuencia en este estudio que en los demás estudios fundamentales.

El procedimiento de auto-inyección por el paciente debe ser revisado de manera periódica, especialmente si han aparecido reacciones en el lugar de inyección.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe una inmunogenicidad potencial. En los ensayos clínicos controlados se recogieron muestras de sangre cada 3 meses para vigilar la aparición de anticuerpos frente a Extavia®.

En los diferentes ensayos clínicos controlados, entre el 23% y el 41% de los pacientes desarrollaron actividad neutralizante en suero contra el interferón beta-1b, confirmada por títulos positivos en, al menos, dos ocasiones consecutivas; de estos pacientes, entre



el 43% y el 55% evolucionaron hacia una estabilización, negativizando en suero títulos de los anticuerpos (aparición de dos títulos negativos consecutivos) durante el período de observación posterior del estudio correspondiente.

La aparición de actividad neutralizante se asocia con una disminución de la eficacia clínica solamente en relación con la actividad de las recaídas. Algunos análisis sugieren que este efecto puede ser mayor en los pacientes que presentan los títulos más elevados de actividad neutralizante.

En el estudio en pacientes que presentan un único evento clínico sugestivo de esclerosis múltiple se observó actividad neutralizante medida cada 6 meses al menos una vez en el 32% (88 casos) de los pacientes tratados inmediatamente con Extavia®, de los cuales el 47% (41 casos) volvieron a una situación negativa en cuanto a actividad neutralizante a lo largo de un periodo de 3 años. El desarrollo de actividad neutralizante no se asoció a una disminución de la eficacia clínica durante este periodo del estudio de dos años (con respecto al tiempo hasta la aparición de EM CD y al tiempo transcurrido hasta la progresión confirmada de la EAED).

No se han asociado nuevas reacciones adversas con la aparición de actividad neutralizante.

Se ha demostrado *in vitro* que Extavia® presenta reacción cruzada con el interferón beta natural. Sin embargo, esto no se ha investigado *in vivo* y su significación clínica es incierta.

Son escasos y no concluyentes los datos de pacientes que, habiendo desarrollado actividad neutralizante, hayan completado el tratamiento con Extavia®.

La decisión de continuar o suspender el tratamiento se debe basar en la evolución clínica de la enfermedad y no en el estado de la actividad neutralizante.

Interacciones

No se han realizado estudios de interacciones.

No se conoce el efecto de la administración de 250 µg (8,0 millones de U.I.) de Extavia®, en días alternos, sobre el metabolismo de fármacos en pacientes de esclerosis múltiple. El tratamiento de las recidivas con corticoides o ACTH durante hasta 28 días ha sido bien tolerado en pacientes que están recibiendo Extavia®.

No se recomienda el empleo concomitante de Extavia con otros inmunomoduladores, con excepción de corticoides o ACTH, por la falta de experiencia clínica en pacientes de esclerosis múltiple.

Se ha notificado que los interferones originan una reducción de la actividad de enzimas dependientes del citocromo hepático P450, tanto en animales como en seres humanos. Por ello se debe tener precaución al administrar Extavia® en combinación con fármacos que tengan un estrecho índice terapéutico y dependan notablemente para su aclaramiento del sistema citocromo hepático P450, como por ejemplo los antiepilépticos. Deberá tenerse precaución adicional con cualquier medicamento concomitante que afecte al sistema hematopoyético.

No se han realizado estudios de interacción con antiepilépticos.

Embarazo y lactancia

Embarazo

La información sobre el empleo de Extavia® durante el embarazo es limitada. Los datos disponibles indican que puede existir un aumento del riesgo de aborto espontáneo. El inicio del tratamiento está contraindicado durante el embarazo (ver "CONTRAINDICACIONES").

Mujeres en edad fértil

Novartis Argentina S.A.
Fárm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Cfe. de Asuntos Regulatorios
Apooderada



Las mujeres en edad fértil deben tomar las medidas anticonceptivas adecuadas. Si la paciente queda embarazada o planea hacerlo durante el tratamiento con Extavia®, debe ser informada de los peligros potenciales y se debe considerar la suspensión del tratamiento (ver "Datos de seguridad preclínica"). En pacientes que presentan una tasa de recaídas elevada antes del inicio del tratamiento, se debe sopesar el riesgo de una recaída grave tras la suspensión del tratamiento con Extavia® en caso de embarazo frente al posible aumento del riesgo de aborto espontáneo.

Lactancia

Se desconoce si el Interferón beta-1b se excreta en la leche materna. A causa de la posible inducción de reacciones adversas graves en los lactantes, se debe decidir si interrumpir la lactancia o el tratamiento con Extavia®.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas.

Los efectos adversos sobre el sistema nervioso central asociados al empleo de Extavia® podrían afectar la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria en pacientes susceptibles.

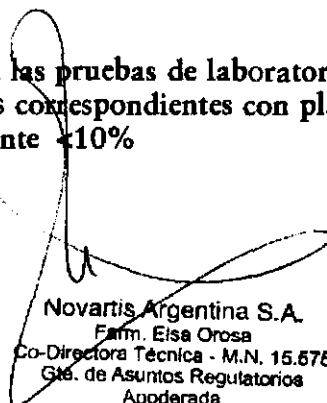
REACCIONES ADVERSAS

- a) Al iniciarse el tratamiento son frecuentes las reacciones adversas, pero en general remiten al seguir con él. Las reacciones adversas que se presentan con más frecuencia son un complejo sintomático de tipo gripal (fiebre, escalofríos, artralgia, malestar, sudores, dolor de cabeza o mialgia), que se debe principalmente a los efectos farmacológicos del medicamento, y reacciones en el lugar de inyección. Las reacciones en el lugar de inyección se presentaron con frecuencia después de la administración de Extavia®. Enrojecimiento, hinchazón, decoloración, inflamación, dolor, hipersensibilidad, necrosis y reacciones inespecíficas están asociadas significativamente al tratamiento con 250 µg (8,0 millones de U.I.) de Extavia®.

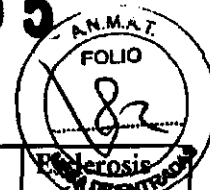
En general, se recomienda ajustar la dosis al inicio del tratamiento para aumentar la tolerabilidad a Extavia® (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION"). La administración de medicamentos antiinflamatorios no esteroides también puede reducir la incidencia de los síntomas de tipo gripal. La incidencia de reacciones en el lugar de inyección puede reducirse mediante el uso de autoinyector.

- b) La siguiente lista de reacciones adversas está basada en los informes de los ensayos clínicos (ver "Tabla 2") y en la farmacovigilancia posterior a la comercialización (ver "Tabla 3") de Extavia®. La experiencia con Extavia® en pacientes con esclerosis múltiple es limitada, por consiguiente, puede que algunas reacciones adversas que se presenten en muy raras ocasiones no hayan sido observadas todavía.

Tabla 2 Eventos adversos y alteraciones en las pruebas de laboratorio con índices de incidencia $\geq 10\%$ y sus porcentajes correspondientes con placebo; reacciones adversas asociadas significativamente $\geq 10\%$

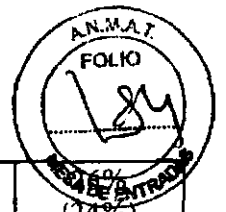


Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.675
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



Clasificación por órganos y sistemas	Evento único sugestivo de Esclerosis Múltiple (BENEFIT)	Esclerosis múltiple secundaria progresiva (Estudio europeo)	Esclerosis múltiple secundaria progresiva (Estudio norteamericano)	Esclerosis múltiple recidivante-remitente
Eventos adversos y alteraciones en las pruebas de laboratorio	Extavia 250 µg (placebo) n=292 (n=176)	Extavia 250 µg (placebo) n=360 (n=358)	Extavia 250 µg (placebo) n=317 (n=308)	Extavia 250 µg (placebo) n=124 (n=123)
Infecciones e infestaciones				
Infección	6% (3%)	13% (11%)	11% (10%)	14% (13%)
Absceso	0% (1%)	4% (2%)	4% (5%)	1% (6%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Descenso del recuento de linfocitos (<1500/mm ³) ^{x^A}	79% (45%)	53% (28%)	88% (68%)	82% (67%)
Descenso del recuento absoluto de neutrófilos (<1500/mm ³) ^{x^A*}	11% (2%)	18% (5%)	4% (10%)	18% (5%)
Descenso del recuento de leucocitos (<3000/mm ³) ^{x^A*}	11% (2%)	13% (4%)	13% (4%)	16% (4%)
Linfoadenopatía	1% (1%)	3% (1%)	11% (5%)	14% (11%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Descenso de la glucemia (<55 mg/dL) ^x	3% (5%)	27% (27%)	5% (3%)	15% (13%)
Trastornos psiquiátricos				
Depresión	10% (11%)	24% (31%)	44% (41%)	25% (24%)
Ansiedad	3% (5%)	6% (5%)	10% (11%)	15% (13%)
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea ^A	27% (17%)	47% (41%)	55% (46%)	84% (77%)
Mareo	3% (4%)	14% (14%)	28% (26%)	35% (28%)
Insomnio	8% (4%)	12% (8%)	26% (25%)	31% (33%)
Migraña	2% (2%)	4% (3%)	5% (4%)	12% (7%)
Parestesias	16% (17%)	35% (39%)	40% (43%)	19% (21%)
Trastornos oculares				
Conjuntivitis	1%	2%	6%	12%

	(1%)	(3%)	(6%)	(11%)
Visión anormal [^]	3% (1%)	11% (15%)	11% (11%)	7% (4%)
Trastornos del oído y del laberinto				
Dolor de oído	0% (1%)	<1% (1%)	6% (8%)	16% (15%)
Trastornos cardíacos				
Palpitación *	1% (1%)	2% (3%)	5% (2%)	8% (2%)
Trastornos vasculares				
Vasodilatación	0% (0%)	6% (4%)	13% (8%)	18% (17%)
Hipertensión °	2% (0%)	4% (2%)	9% (8%)	7% (2%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Infección del tracto respiratorio superior	18% (19%)	3% (2%)		
Sinusitis	4% (6%)	6% (6%)	16% (18%)	36% (26%)
Aumento de la tos	2% (2%)	5% (10%)	11% (15%)	31% (23%)
Disnea *	0% (0%)	3% (2%)	8% (6%)	8% (2%)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	4% (2%)	7% (10%)	21% (19%)	35% (29%)
Estreñimiento	1% (1%)	12% (12%)	22% (24%)	24% (18%)
Náuseas	3% (4%)	13% (13%)	32% (30%)	48% (49%)
Vómitos [^]	5% (1%)	4% (6%)	10% (12%)	21% (19%)
Dolor abdominal °	5% (3%)	11% (6%)	18% (16%)	32% (24%)
Trastornos hepatobiliares				
Aumento de alanina aminotransferasa (SGPT >5 veces el valor basal) [^] *	18% (5%)	14% (5%)	4% (2%)	19% (6%)
Aumento de aspartato aminotransferasa (SGOT >5 veces el valor basal) [^] *	6% (1%)	4% (1%)	2% (1%)	4% (0%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Trastorno de la piel	1% (0%)	4% (4%)	19% (17%)	6% (8%)
Erupción cutánea [^] °	11% (3%)	20% (12%)	26% (20%)	27% (32%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				



Hipertonía ^o	2% (1%)	41% (31%)	57% (57%)	57% (24%)
Mialgia * °	8% (8%)	23% (9%)	19% (29%)	44% (28%)
Miastenia	2% (2%)	39% (40%)	57% (60%)	13% (10%)
Dolor de espalda	10% (7%)	26% (24%)	31% (32%)	36% (37%)
Dolor en las extremidades	6% (3%)	14% (12%)		0% (0%)
Trastornos renales y urinarios				
Retención urinaria	1% (1%)	4% (6%)	15% (13%)	
Proteinuria positiva (>1+)*	25% (26%)	14% (11%)	5% (5%)	5% (3%)
Frecuencia urinaria	1% (1%)	6% (5%)	12% (11%)	3% (5%)
Incontinencia urinaria	1% (1%)	8% (15%)	20% (19%)	2% (1%)
Urgencia urinaria	1% (1%)	8% (7%)	21% (17%)	4% (2%)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				
Dismenorrea	2% (0%)	<1% (<1%)	6% (5%)	18% (11%)
Trastornos menstruales *	1% (2%)	9% (13%)	10% (8%)	17% (8%)
Metrorragia	2% (0%)	12% (6%)	10% (10%)	15% (8%)
Impotencia	1% (0%)	7% (4%)	10% (11%)	2% (1%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración				
Reacción en el lugar de inyección (varios tipos) [^] * ° 5	52% (11%)	78% (20%)	89% (37%)	85% (37%)
Necrosis en el lugar de inyección * °	1% (0%)	5% (0%)	6% (0%)	5% (0%)
Complejo sintomático de tipo gripal ^{& ^ * °}	44% (18%)	61% (40%)	43% (33%)	52% (48%)
Fiebre ^{^ * °}	13% (5%)	40% (13%)	29% (24%)	59% (41%)
Dolor	4% (4%)	31% (25%)	59% (59%)	52% (48%)
Dolor torácico °	1% (0%)	5% (4%)	15% (8%)	15% (15%)
Edema periférico	0% (0%)	7% (7%)	21% (18%)	7% (8%)
Astenia *	22% (17%)	63% (58%)	64% (58%)	49% (35%)
Escalofríos ^{^ * °}	5% (1%)	23% (7%)	22% (12%)	46% (19%)

Sudoración *	2% (1%)	6% (6%)	10% (10%)	(11%)
Malestar *	0% (1%)	8% (5%)	6% (2%)	15% (3%)

* Alteración en una prueba de laboratorio

[^] Asociado significativamente al tratamiento con Extavia® en pacientes con un primer episodio sugestivo de esclerosis múltiple, $p < 0,05$

* Asociado significativamente al tratamiento con Extavia® en la EM RR, $p < 0,05$

° Asociado significativamente al tratamiento con Extavia® en la EM SP, $p < 0,05$

§ Reacción en el lugar de inyección (varios tipos): Comprende todas los eventos adversos que se producen en el lugar de inyección, es decir, los siguientes términos: hemorragia en el lugar de inyección, hipersensibilidad en el lugar de inyección, inflamación en el lugar de inyección, nódulo en el lugar de inyección, necrosis en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección, edema en el lugar de inyección y atrofia en el lugar de inyección.

& "Complejo sintomático de tipo gripal": Se refiere a un síndrome y/o combinación donde se producen, al menos, dos eventos adversos de entre los siguientes: fiebre, escalofríos, mialgia, malestar y sudoración.

El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.

Tabla 3 Tasas de frecuencia [*muy frecuentes* $\geq 1/10$; *frecuentes* $\geq 1/100$ a $< 1/10$; *poco frecuentes* $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; *raras* $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$; *muy raras* $< 1/10000$] basadas en la comunicación espontánea de reacciones adversas a medicamentos

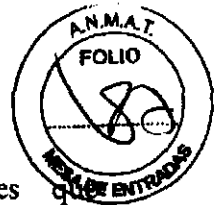
Clasificación por órganos y sistemas	<i>Muy frecuentes</i> $\geq 1/10$	<i>Frecuentes</i> $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<i>Poco frecuentes</i> $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	<i>Raras</i> $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia, trombocitopenia, leucopenia.	Linfadenopatía.
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones anafilácticas.
Trastornos endocrinos				Hipertiroidismo hipotiroidismo, trastorno de la tiroides.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Aumento de triglicéridos en sangre, anorexia.
Trastornos psiquiátricos			Depresión (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").	Confusión, ansiedad, labilidad emocional, intento de suicidio (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Trastornos del sistema nervioso				Convulsiones.
Trastornos cardíacos				Miocardiopatía, taquicardia, palpitaciones.
Trastornos vasculares			Hipertensión.	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Broncoespasmo, disnea.
Trastornos gastrointestinales			Vómitos, náuseas.	Pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares			Aumento de alanina aminotransferasa, Aumento de aspartato aminotransferasa.	Aumento de bilirrubina sanguínea, Aumento de gamma-glutamyl-transferasa, hepatitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Urticaria, erupción cutánea, prurito, alopecia.	Decoloración de la piel.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Mialgia, hipertonía.	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Trastorno menstrual.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Síntomas gripales*, escalofríos*, fiebre*, reacción en el lugar de inyección*, inflamación en el lugar de inyección*, dolor en el lugar de inyección.	Necrosis en el lugar de inyección*.		Dolor torácico, malestar, sudoración.
Exploraciones complementarias				Pérdida de peso.

* frecuencias basadas en los ensayos clínicos

El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.
Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Oroza
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



SOBREDOSIFICACION

Interferón beta-1b ha sido administrado sin efectos adversos graves que comprometieran funciones vitales a pacientes adultos con cáncer, en dosis de hasta 5500 µg (176 millones de U.I.) por vía intravenosa, tres veces/semana.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Extavia® y para qué se utiliza
2. Antes de usar Extavia®
3. Cómo usar Extavia®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Extavia®

1. QUÉ ES EXTAVIA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es Extavia®

Extavia® es un tipo de medicamento conocido como interferón, utilizado en el tratamiento de la esclerosis múltiple. Los interferones son proteínas producidas por el organismo que le ayudan a combatir contra los ataques al sistema inmunitario, tales como las infecciones virales.

Cómo actúa Extavia®

La esclerosis múltiple (EM) es un trastorno a largo plazo que afecta al sistema nervioso central (SNC), en particular al funcionamiento del cerebro y de la médula espinal. En la EM, la inflamación destruye la cubierta protectora (llamada *mielina*) que envuelve los nervios del SNC e impide que los nervios funcionen correctamente. A esto se le llama *desmielinización*.

La causa exacta de la EM se desconoce. Se piensa que en el proceso que daña el SNC juega un importante papel la aparición de una respuesta anormal por parte del sistema inmunitario.

El daño al SNC puede ocurrir durante un ataque de EM (*recaída*). Puede causar una incapacidad temporal, como dificultad para caminar. Los síntomas pueden desaparecer completa o parcialmente.

Se ha demostrado que el Interferón beta-1b cambia la respuesta del sistema inmunitario y contribuye a reducir la actividad de la enfermedad.



Cómo ayuda Extavia® a combatir su enfermedad

Episodio clínico único, sugestivo de un alto riesgo de desarrollo de esclerosis múltiple: Se ha mostrado que Extavia® retrasa la progresión hacia una esclerosis múltiple definida.

Esclerosis múltiple remitente-recidivante: Las personas con EM remitente-recidivante tienen ataques ocasionales o recaídas, durante las cuales los síntomas empeoran considerablemente. Extavia® ha demostrado reducir el número de ataques y hacerlos menos graves, reduce el número de hospitalizaciones debidas a la enfermedad y prolonga el tiempo sin recaídas.

Esclerosis múltiple secundaria y progresiva: En algunos casos, las personas con EM remitente y recidivante notan que sus síntomas aumentan y progresan hacia otra forma de EM llamada EM secundaria progresiva. En esta forma, las personas se sienten cada vez más discapacitadas, tengan o no tengan recaídas. Extavia® puede reducir el número y la severidad de los ataques, y retrasar la progresión de la discapacidad.

Para qué se utiliza Extavia®

Extavia® es para uso en pacientes

- ▶ Que han sufrido por primera vez síntomas que indiquen un alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple. Su médico descartará otras causas que pudieran explicar estos síntomas antes de administrarle el tratamiento.
- ▶ Que sufren esclerosis múltiple remitente-recidivante, con la aparición de al menos dos recaídas en los dos años anteriores.
- ▶ Que sufren esclerosis múltiple secundaria y progresiva, con enfermedad activa demostrada por la aparición de recaídas.

2. ANTES DE USAR EXTAVIA®

No use Extavia®

- Si está embarazada. No debe iniciar el tratamiento con Extavia® (ver "Embarazo").
- Si es alérgico (*hipersensible*) al interferón beta natural o recombinante, a la albúmina humana o a cualquiera de los demás componentes de Extavia®.
- Si padece actualmente depresión grave y/o ideas suicidas (ver "Tenga especial cuidado con Extavia®" y "Posibles efectos adversos").
- Si tiene una enfermedad hepática grave (ver "Tenga especial cuidado con Extavia®", "Uso de otros medicamentos" y "Posibles efectos adversos").
- ▶ Informe a su médico, si algo de lo anterior es de aplicación en su caso.

Tenga especial cuidado con Extavia®

Su médico también debe conocer las siguientes circunstancias antes de que le administren Extavia®:

- Si padece *gammapatía monoclonal*, una enfermedad del sistema inmunitario en la que se encuentra una proteína anómala en la sangre. Pueden aparecer problemas en los vasos sanguíneos de menor tamaño (capilares) al utilizar medicamentos como Extavia® (*síndrome de extravasación capilar sistémica*). Esto puede llegar a originar un shock (*colapso*) e incluso ser mortal.
- Si ha tenido o tiene depresión o anteriormente ha tenido ideas de suicidio. Su médico lo vigilará de cerca durante el tratamiento. Si su depresión y/o ideas suicidas son graves, no se le recetará Extavia® (ver "No use Extavia®").
- Si ha sufrido convulsiones en alguna ocasión, o si está usando medicamentos para tratar la epilepsia (*anti-epilépticos*). (ver "Uso de otros medicamentos" y "Posibles efectos adversos"). Su médico vigilará atentamente su tratamiento.



- Si tiene problemas graves de riñón, su médico puede vigilar su función renal durante el tratamiento.

► Informe a su médico si alguna de estas situaciones es de aplicación en su caso.

Su médico también debe conocer las siguientes circunstancias mientras está usando Extavia®:

- Si experimenta síntomas tales como picor por todo el cuerpo, hinchazón de la cara y/o la lengua, o dificultad respiratoria repentina. Pueden ser síntomas de una reacción alérgica grave (*hipersensibilidad*), que podría convertirse en mortal.

- Si se siente considerablemente más triste o desesperanzado que antes de iniciar el tratamiento con Extavia®, o si presenta ideas de suicidio. Si se deprime mientras está en tratamiento con Extavia®, puede que necesite tratamiento especial, y su médico lo vigilará de cerca y puede considerar también interrumpir su tratamiento. Si padece depresión grave y/o ideas suicidas, no será tratado con Extavia® (ver "No use Extavia®").

- Si nota que le salen hematomas con facilidad, que sangra demasiado cuando tiene heridas, o que contrae muchas infecciones. Pueden ser síntomas de un descenso del recuento de células sanguíneas o del número de plaquetas de la sangre (células que contribuyen a la coagulación de la sangre). Puede necesitar un seguimiento más estrecho por parte de su médico.

- Si tiene pérdida de apetito, fatiga, mareos (*náuseas*), vómitos repetidos, especialmente si nota picor difuso, la aparición de un color amarillento en la piel o en la parte blanca de los ojos o que le salen hematomas fácilmente. Estos síntomas pueden indicar problemas con su hígado. En algunos estudios clínicos se han observado cambios en los valores de la función del hígado en pacientes tratados con Extavia®. Al igual que con otros interferones beta, en los pacientes que toman Extavia® se ha comunicado, en raras ocasiones, un daño hepático grave, que incluye casos de insuficiencia hepática. Los más graves se comunicaron en los pacientes que tomaban otros medicamentos o que padecían enfermedades que pueden afectar al hígado (p. ej.: abuso del alcohol, infección grave).

- Si experimenta síntomas tales como irregularidades en los latidos de su corazón o hinchazón en los tobillos o en las piernas, o dificultad respiratoria. Esto puede indicar una enfermedad del corazón (*miocardiopatía*), que se ha comunicado en raras ocasiones en pacientes que usaban Extavia®.

- Si nota dolor en el vientre que irradia hacia la espalda, o si se mareo o tiene fiebre. Esto puede indicar una inflamación del páncreas (*pancreatitis*), que se ha comunicado con el uso de Extavia®. Esto se asocia con frecuencia a un aumento de ciertas grasas en sangre (*triglicéridos*).

► Interrumpa el uso de Extavia® e informe a su médico inmediatamente si le ocurre cualquiera de ellos.

Otras cosas a tener en cuenta al usar Extavia®:

- Será necesario un análisis de sangre para determinar el número de sus células sanguíneas, la bioquímica de la sangre y las enzimas hepáticas. Esto se hará antes de que comience a usar Extavia®, regularmente después de haber iniciado el tratamiento con Extavia® y periódicamente mientras sigue con él, incluso si no tiene síntomas específicos. Estos análisis de sangre se harán además de los análisis que se realizan normalmente para vigilar su EM.

- Si tiene una enfermedad cardíaca, los síntomas de tipo gripal que con frecuencia ocurren al inicio del tratamiento pueden suponer una sobrecarga para usted. Extavia® debe usarse con precaución, y su médico vigilará un posible



empeoramiento de su patología cardíaca, sobre todo al inicio del tratamiento. Extavia® por sí mismo no afecta al corazón directamente.

- Se le realizará una comprobación de la función de la glándula tiroides, regularmente o siempre que su médico lo considere necesario por otros motivos.
- Extavia® contiene albúmina humana y, por lo tanto, conlleva un riesgo potencial de transmisión de enfermedades virales. No se puede descartar un riesgo de transmisión de la enfermedad de Creutzfeld-Jacob (ECJ).
- Durante el tratamiento con Extavia®, su organismo puede producir sustancias llamadas *anticuerpos neutralizantes*, los cuales pueden reaccionar con Extavia® (*actividad neutralizante*). No está claro si estos anticuerpos neutralizantes reducen la eficacia del tratamiento. Los anticuerpos neutralizantes no se producen en todos los pacientes. Actualmente no es posible predecir qué pacientes pertenecen a este grupo.

Reacciones en el lugar de la inyección:

Durante el tratamiento con Extavia®, es probable que experimente reacciones en el lugar de la inyección. Los síntomas consisten en enrojecimiento, hinchazón, cambio en el color de la piel, inflamación, dolor e hipersensibilidad. Con menos frecuencia, se observan piel y tejido muerto alrededor del lugar de la inyección (*necrosis*). Las reacciones en el lugar de la inyección suelen volverse menos frecuentes con el tiempo. La rotura de la piel y su destrucción pueden dar como resultado la formación de cicatrices. Si éstas son graves, un médico puede tener que realizar una eliminación de materia extraña y tejido muerto (*desbridamiento*) y, con menor frecuencia, un injerto de piel, pudiendo tardar la curación hasta 6 meses.

Para reducir el riesgo de tener una reacción en el lugar de la inyección debe:

- Usar una técnica de inyección estéril (*aséptica*).
- Hacer una rotación los lugares de la inyección con cada inyección (ver "Anexo: PROCEDIMIENTO DE AUTO-INYECCION").

Las reacciones en el lugar de la inyección pueden ocurrir con menos frecuencia si utiliza un dispositivo auto-inyector. Su médico puede informarle acerca de esto.

Si sufre una rotura de la piel, la cual puede estar asociada a hinchazón o pérdida de líquidos por el lugar de inyección:

- ▶ Interrumpa las inyecciones con Extavia® e informe a su médico.
- ▶ Si presenta un único lugar de inyección ulcerado (*lesión*) y la destrucción del tejido (*necrosis*) no es demasiado extensa, puede continuar usando Extavia®.
- ▶ Si presenta más de un lugar de inyección ulcerado (*lesiones múltiples*) debe dejar de usar Extavia® hasta que su piel se haya recuperado.

Su médico comprobará regularmente la manera en que usted se autoinyecta, sobre todo si ha sufrido reacciones en el lugar de inyección.

Niños y adolescentes

No se han realizado ensayos clínicos formales en niños o adolescentes.

Sin embargo, se dispone de algunos datos en niños y adolescentes de 12 a 16 años. Estos datos sugieren que el perfil de seguridad de dicha edad es el mismo que el de los adultos en cuanto a la administración de 8,0 millones de U.I. de Extavia® bajo la piel (*vía subcutánea*) en días alternos. Extavia® no debe utilizarse en niños menores de 12 años, ya que no hay información sobre este uso.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.



No se han llevado a cabo estudios de interacción formales para averiguar si Extavia® afecta a otros medicamentos o es afectado por ellos.

No se recomienda el uso de Extavia® con otros medicamentos que modifican la respuesta del sistema inmunitario, excepto los medicamentos antiinflamatorios llamados *corticosteroides* o la *hormona adrenocorticotrópica (ACTH)*.

Extavia® debe utilizarse con precaución con:

- Los medicamentos que necesitan un determinado sistema enzimático hepático para su eliminación del organismo (conocido como sistema citocromo P450), por ejemplo, los medicamentos usados para tratar la epilepsia (como la fenitoina).
- Los medicamentos que afectan a la producción de las células sanguíneas.

Uso de Extavia® con los alimentos y bebidas

Extavia® se inyecta bajo la piel, por lo que no se considera que ninguna comida o bebida que usted consuma tendrá algún efecto sobre Extavia®.

Embarazo

Si puede quedar embarazada, use medidas anticonceptivas durante el tratamiento con Extavia®.

- ▶ Si está embarazada o piensa que puede estarlo, informe a su médico. El tratamiento con Extavia® no se debe iniciar si está embarazada (ver "No use Extavia®").
- ▶ Si desea quedar embarazada, debe discutir esto primero con el médico.
- ▶ Si queda embarazada mientras utiliza Extavia®, debe suspender el tratamiento y contactar a su médico inmediatamente. Su médico, junto con usted, decidirá si su tratamiento con Extavia® continuará o no.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Lactancia

No se sabe si el interferón beta-1b pasa a la leche materna humana. Sin embargo, teóricamente sería posible que Extavia® cause efectos adversos en un lactante.

- ▶ Coméntelo primero con su médico, para decidir si interrumpe la lactancia natural o deja de utilizar Extavia®.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Conducción o uso de máquinas

Extavia® puede causar efectos adversos en el sistema nervioso central (ver "Posibles efectos adversos"). Si es especialmente sensible, esto puede influir sobre su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

3. CÓMO USAR EXTAVIA

El tratamiento con Extavia® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Siga exactamente las instrucciones de administración de Extavia® indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

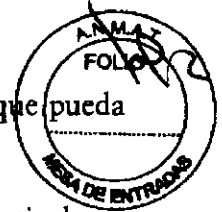
Dosis

La dosis habitual es:

En días alternos (una vez cada dos días) 1 mL de la solución preparada se inyecta bajo la piel (*subcutáneamente*) (ver "Anexo: PROCEDIMIENTO PARA LA AUTO-INYECCIÓN"). Esto equivale a 250 µg (8,0 millones de U.I.) de Interferón beta-1b.

En general, el tratamiento debe iniciarse con una dosis baja de 0,25 mL (62,5 µg). Sus dosis irán aumentando gradualmente hasta la dosis completa de 1 mL (250 µg).

La dosis debe ir aumentando cada cuatro inyecciones en cuatro pasos (0,25 mL; 0,5 mL; 0,75 mL; 1 mL). Su médico puede decidir junto con usted cambiar los intervalos



de tiempo para el aumento de la dosis dependiendo de los efectos adversos que pueda sufrir al inicio del tratamiento.

Preparación de la inyección

Antes de la inyección, se prepara la solución para inyección de Extavia® a partir de un vial de Extavia® polvo y 1,2 mL de líquido de una de las jeringas precargadas de disolvente. Esto lo hará su médico ó enfermera/o, incluso usted mismo, una vez que se le haya instruido de manera cuidadosa en la técnica.

Se incluyen instrucciones detalladas para la auto-inyección de Extavia® debajo de la piel en el Anexo de este prospecto en las que también se explica cómo preparar la solución de Extavia® para inyección.

Hay que cambiar el lugar de inyección regularmente. Ver "Tenga especial cuidado con Extavia®" y seguir las instrucciones que se indican en el apartado "Rotación de los lugares de inyección" en el Anexo de este prospecto.

Al día de hoy, no se conoce durante cuánto tiempo debe ser tratado el paciente. La duración del tratamiento debe decidirla el médico junto con usted.

Si usa más Extavia® del que debiera

La administración de dosis de Extavia® muy superiores a las recomendadas para la esclerosis múltiple no ha dado lugar a situaciones que ponen en peligro la vida.

- ▶ Informe a su médico si se ha inyectado demasiado Extavia® o lo ha inyectado con demasiada frecuencia.

Si olvidó usar Extavia®

Si ha olvidado administrarse una inyección en el horario previsto, hágalo tan pronto como sea posible y continúe con la siguiente 48 horas más tarde.

No inyecte una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Extavia®

Hable con su médico si interrumpe o desea interrumpir el tratamiento. Se desconoce si la interrupción de Extavia® causa síntomas agudos de abstinencia.

- ▶ Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Al iniciar el tratamiento son habituales los efectos adversos, pero en general disminuyen al seguir con él.

Los efectos adversos más frecuentes son:

- ▶ Un complejo de síntomas de tipo gripal, como fiebre, escalofríos, dolor en las articulaciones, malestar, sudores, dolor de cabeza o dolor muscular. Estos síntomas se pueden reducir tomando paracetamol o medicamentos antiinflamatorios no esteroides, como ibuprofeno.

- ▶ Reacciones en el lugar de inyección. Los síntomas pueden ser enrojecimiento, hinchazón, decoloración, inflamación, dolor, hipersensibilidad o necrosis (ver "Tenga especial cuidado con Extavia®"). Éstas se pueden reducir mediante el uso de un dispositivo auto-inyector. Hable con su médico para información adicional.

Para reducir los efectos adversos al inicio del tratamiento, su médico debe comenzar con una dosis baja de Extavia® y aumentarla gradualmente (ver "Cómo usar Extavia®").



Extavia® también puede causar efectos adversos graves. Si alguno de los efectos adversos se agrava, o si nota cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

► Informe a su médico inmediatamente e interrumpa el uso de Extavia®:

- Si experimenta síntomas tales como picor por todo el cuerpo, hinchazón de la cara y/o la lengua, o dificultad respiratoria repentina.
- Si se siente considerablemente más triste o desesperanzado que antes de iniciar el tratamiento con Extavia®, o si tiene ideas de suicidio.
- Si nota que le salen hematomas con facilidad, que sangra demasiado cuando tiene heridas, o que contrae muchas infecciones.
- Si tiene pérdida de apetito, fatiga, mareos (*náuseas*), vómitos repetidos, especialmente si nota picor difuso, la aparición de un color amarillento en la piel, o en la parte blanca de los ojos, o que salgan hematomas fácilmente.
- Si presenta síntomas como irregularidades en los latidos de su corazón o hinchazón en los tobillos o las piernas, o dificultad respiratoria.
- Si nota dolor en el vientre que irradia hacia la espalda, o si se mareo o tiene fiebre.

La lista de efectos adversos a continuación está basada en las comunicaciones de los ensayos clínicos con Extavia® (Lista 1) y en los efectos adversos comunicados del producto comercializado (Lista 2).

Lista 1: Efectos adversos que han ocurrido en los ensayos clínicos con Extavia® muy frecuentemente (al menos 1 de cada 10 pacientes) y en un porcentaje mayor a los que se observaron con placebo. La lista también incluye los efectos adversos que ocurren en menos de 1 de cada 10 pacientes pero que estuvieron significativamente asociados con el tratamiento:

- Infección, absceso.
- Reducción de glóbulos blancos, hinchazón de los ganglios linfáticos.
- Disminución de la glucosa en la sangre.
- Depresión, ansiedad.
- Dolor de cabeza, mareo, insomnio, migraña, sensación de sueño u hormigueos (*parestesia*.)
- Conjuntivitis, visión anormal.
- Dolor de oído.
- Latidos más rápidos e irregulares, o palpitaciones del corazón (*palpitación*).
- Enrojecimiento y/o eritema facial debido a la dilatación de los vasos sanguíneos, aumento de la presión arterial.
- Goteo nasal, tos, ronquera debido a infección de las vías respiratorias altas, sinusitis, aumento de la tos, dificultad respiratoria.
- Diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos, dolor abdominal.
- Aumentos en los niveles en sangre de las enzimas hepáticas que se revelan en análisis de sangre.
- Trastorno de la piel, erupción cutánea.
- Rigidez muscular (*hipertonía*), dolor muscular (*mialgia*), debilidad muscular (*miastenia*), dolor de espalda, dolor en las extremidades como en los dedos de las manos y los pies.
- Retención urinaria, aparición de proteínas en la orina, (se revelará en el análisis de orina) frecuencia urinaria, incontinencia urinaria, urgencia urinaria.



- Reglas (*menstruación*) dolorosas, trastorno menstrual, hemorragia uterina abundante, especialmente entre periodos menstruales, impotencia.
- Reacciones en el lugar de inyección [entre las que están enrojecimiento, hinchazón, decoloración, inflamación, dolor, reacción alérgica (*hipersensibilidad*); ver "Tenga especial cuidado con Extavia®"], rotura de la piel y destrucción del tejido (*necrosis*) en el lugar de inyección (ver "Tenga especial cuidado con Extavia®").
- Síntomas de tipo gripal, fiebre, dolor, dolor en el pecho, acumulación de líquidos en el brazo, la pierna o la cara, falta/pérdida de fuerza, escalofríos, sudoración, malestar.

Lista 2: Efectos adversos (reacciones adversas) del producto comercializado (a partir de comunicación espontánea):

► Efectos adversos muy frecuentes (significa que es probable que las padezcan al menos 1 de cada 10 pacientes):

- Síntomas de tipo gripal*.
- Escalofríos*.
- Fiebre*.
- Reacción en el lugar de la inyección*.
- Inflamación del lugar de la inyección*.
- Dolor en el lugar de la inyección*.

(*frecuencias basadas en los ensayos clínicos)

► Efectos adversos frecuentes (quiere decir que es probable que los padezcan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes):

- Rotura de la piel y destrucción del tejido (*necrosis*) en el lugar de la inyección*.

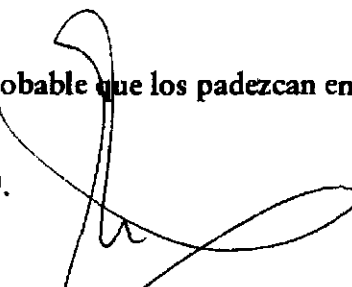
(*frecuencias basadas en ensayos clínicos)

► Efectos adversos poco frecuentes (quiere decir que es probable que los padezcan entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes):

- Puede descender el número de los glóbulos blancos y rojos en la sangre; puede descender el número de plaquetas (que contribuyen a que la sangre coagule).
- Depresión.
- Aumento de la presión arterial.
- Náuseas.
- Vómitos.
- Alteración del resultado de las pruebas de la función del hígado (aumento de las concentraciones en la sangre de las enzimas que el hígado produce).
- Manchas cutáneas o membranas mucosas elevadas, edematosas y que suelen picar (*urticaria*).
- Erupción cutánea.
- Picor (*prurito*).
- Caída del cabello.
- Músculos dolorosos.
- Rigidez muscular.

► Efectos adversos raros (quiere decir que es probable que los padezcan entre 1 y 10 de cada 10000 pacientes):

- Hinchazón de los ganglios linfáticos.
- Reacciones alérgicas graves (*hipersensibilidad*).


 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orosa
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada



- Alteración del funcionamiento de la glándula tiroides (produce demasiada hormona o demasiado poca).
- Puede aumentar una fracción de las grasas en la sangre (*triglicéridos*) (ver "Tenga especial cuidado con Extavia®"), esto se revelará en el análisis de sangre.
- Pérdida de apetito grave que produce pérdida de peso (*anorexia*).
- Confusión.
- Ansiedad.
- Inestabilidad emocional.
- Intento de suicidio.
- Convulsiones.
- Enfermedad del músculo del corazón (*miocardiopatía*).
- Latidos más rápidos del corazón.
- Latidos más rápidos e irregulares o palpitaciones del corazón (*palpitación*).
- Dificultad respiratoria repentina (*broncoespasmo*).
- Dificultad respiratoria (*disnea*).
- Pancreatitis (ver "Tenga especial cuidado con Extavia®").
- En los niveles sanguíneos puede aumentar una enzima específica del hígado (gamma GT) y aparecer un pigmento amarillo rojizo (bilirrubina) producido por el hígado (esto se revelará en el análisis de sangre).
- Hepatitis.
- Decoloración de la piel.
- Trastornos menstruales.
- Dolor del pecho.
- Malestar.
- Sudoración.
- Pérdida de peso.

5. CONSERVACIÓN DE EXTAVIA®

No utilice Extavia® después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

No conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar.

Debe usar inmediatamente la solución tras su preparación. No obstante, si no le es posible hacerlo, la solución se puede utilizar durante 3 horas, si se conserva entre 2 y 8°C (en la heladera).

No utilice Extavia® si observa que contiene partículas o si está decolorado.

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

Anexo: PROCEDIMIENTO PARA LA AUTO-INYECCIÓN

Las siguientes instrucciones tienen por objeto explicar cómo debe preparar la solución de Extavia® y cómo debe proceder para inyectársela usted mismo. Por favor, lea cuidadosamente las instrucciones y sígalas paso a paso. Su médico o su practicante le instruirán y adiestrarán en el procedimiento y la técnica de autoadministración. No intente la autoadministración hasta estar seguro de haber comprendido cómo ha de preparar la solución para inyección y cómo ha de inyectársela.

PARTE I: INSTRUCCIONES PASO A PASO

Las instrucciones incluyen los siguientes pasos principales:

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orsaa
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
 Ste. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada



- A) Consejos generales
- B) Preparándose para inyectar.
- C) Reconstitución de la solución paso a paso.
- D) Preparación de la inyección manualmente (para realizar una inyección con un autoinyector, ver las instrucciones de uso suministradas con el autoinyector).
- E) Realización de la inyección.
- F) Revisión rápida del proceso.

A) Consejos generales

• ¡Empiece bien!

Comprobará que, en unas pocas semanas, el tratamiento formará parte de su vida. Para empezar, lo siguiente le puede ayudar:

- Tenga preparada permanentemente una zona apropiada en su casa, fuera del alcance de los niños donde le sea fácil encontrar Extavia® y los demás utensilios.

Consulte las condiciones de conservación en la sección 5 del prospecto para el paciente, "Conservación de Extavia®".

- Intente inyectarse cada día a la misma hora, ya que así le será más fácil recordarlo y reservarse un tiempo en el que no le interrumpan.

Consulte otros detalles sobre el uso de Extavia® en la sección 3 del prospecto para el paciente, "Cómo usar Extavia®".

- Prepare cada dosis sólo cuando esté listo para inyectarse, ya que debe inyectarse inmediatamente después de reconstituir Extavia® (si no usa inmediatamente Extavia®, consulte las instrucciones para guardarlo en la sección 5 del prospecto para el paciente, "Conservación de Extavia®").

• Consejos importantes que debe tener en cuenta

- Sea constante. Use Extavia® tal como se explica en la sección 3 del prospecto para el paciente, "Cómo usar Extavia®". Compruebe siempre dos veces la dosis preparada.

- Mantenga el contenedor en el que elimina las jeringas y las propias jeringas fuera del alcance de los niños. Cierre el material bajo llave, si es posible.

- No reutilice nunca ni las jeringas ni las agujas.

- Use siempre una técnica estéril (*aséptica*), como se explica a continuación.

- Deseche siempre las jeringas usadas sólo en el contenedor apropiado.

B) Preparándose para inyectar

• ¿Cómo elegir el lugar para la inyección?

Antes de preparar la inyección de Extavia®, decida dónde se va a inyectar. Debe inyectarse Extavia® en la capa grasa, entre la piel y el músculo (es decir, en el tejido subcutáneo, entre 8 y 12 mm por debajo de la piel). Los mejores lugares para la inyección son aquellos en los que la piel es blanda y suave, y lejos de las articulaciones, los nervios o los huesos, por ejemplo, el abdomen, el brazo, el muslo o las nalgas.

Importante: No se inyecte en las zonas en las que usted perciba bultos, hematomas, nódulos firmes, dolor o una zona en la cual la piel esté decolorada, deprimida, con costra o con una herida abierta. Hable con su médico o profesional sanitario acerca de éstas u otras condiciones poco habituales que pueda hallar.

Debe alternar el lugar de inyección cada vez que se inyecte siguiendo ciclos de rotación. Si alguna zona es demasiado difícil de alcanzar, es posible que algún familiar o un amigo tengan que ayudarle a administrarse esas inyecciones. Siga la secuencia que se



describe en el esquema que se incluye al final del Anexo (ver "Parte II: ROTACION DE LOS LUGARES DE INYECCION") y volverá al primer lugar en que se inyectó después de 8 inyecciones (16 días). En ese tiempo, cada lugar de la inyección se recuperará completamente antes de recibir la siguiente inyección.

Consulte el esquema de rotaciones que se encuentra al final de este Anexo para saber cómo elegir el lugar de inyección. También se incluye un ejemplo de "CALENDARIO PARA LA ADMINISTRACIÓN". Con esto, tendrá una idea de cómo controlar los lugares y las fechas de sus inyecciones.

• Medicamento

Necesitará el medicamento:

- 1 vial de Extavia® (con polvo para solución inyectable).
- 1 jeringa prellenada con disolvente para Extavia® [solución de cloruro de sodio con 5,4 mg/mL (al 0,54%)].

Para reconstituir e inyectar su medicamento necesitará los siguientes componentes:

- Una aguja adecuada para la reconstitución.
- Aguja de calibre 30 para la inyección.
- Toallitas con alcohol.

También necesitará un contenedor de desechos para eliminar las jeringas y las agujas usadas.

Alternativamente, puede utilizar un kit de aplicación para la administración de Extavia® (que se suministra separadamente de su medicamento) que contiene adaptadores para el vial para la reconstitución de su medicamento, agujas de calibre 30 para inyectar su medicamento y toallitas de alcohol, además de las instrucciones de cómo utilizar estos componentes.

Las agujas de calibre 30 suministradas con el kit de aplicación para la administración de Extavia® pueden utilizarse para la inyección manual o con el auto-inyector ExtaviJect® 30G.

Utilice un desinfectante adecuado para desinfectar la piel.

C) Reconstitución de la solución, paso a paso

- 1 - Lávese las manos cuidadosamente con agua y jabón antes de comenzar este proceso.
 - 2 - Abra el vial de Extavia® y póngalo en la mesa. Es mejor usar el pulgar que las uñas, porque se las podría partir.
 - 3 - Limpie la parte superior del vial con una toallita con alcohol, moviéndola sólo en una dirección, Déjela apoyada encima del vial.
 - 4 - Saque de su envase la jeringa prellenada de disolvente. Retire la cápsula de la punta de la jeringa prellenada con un movimiento de giro. Tenga cuidado de no tocar el extremo expuesto del émbolo de la jeringa. No empuje el émbolo.
 - 5 - Saque de su envoltura la aguja adecuada para la reconstitución y colóquela firmemente encajada en la boquilla de la jeringa. Quite la protección de la aguja. No toque la aguja.
 - 6 - Mientras sostiene el vial de Extavia® sobre una superficie estable, introduzca lentamente la aguja de la jeringa (que contiene 1,2 mL de líquido) hasta tocar el tapón del vial.
 - 7 - Empuje lentamente el émbolo hacia abajo, dirigiendo la aguja hacia un lado del vial, para permitir que el líquido penetre en el interior del vial mismo.
- La inyección de disolvente directamente sobre el polvo producirá un exceso de

espuma.

Transfiera todo el disolvente hacia el vial. Suelte el émbolo.

8 - Después de que el disolvente en la jeringa haya sido inyectado completamente dentro del vial de Extavia®, sostenga el vial entre sus dedos pulgar, índice y mayor, con la aguja y la jeringa hacia su mano, y gire suavemente el vial, para disolver completamente el polvo de Extavia®.

No agite el vial.

9 - Examine la solución cuidadosamente. Debe ser incolora (transparente) y no debe presentar partículas. Si la solución está coloreada o tiene partículas, deséchela y comience de nuevo, utilizando otra jeringa y otro vial del envase.

Si aparece espuma, lo que puede suceder cuando el vial se agita o se mueve en círculos demasiado vigorosamente, déjelo reposar hasta que desaparezca la espuma.

D) Preparación de la solución para inyección

10 - Para volver a introducir la solución en la jeringa, gire el sistema jeringa-vial, de modo que la aguja apunte hacia arriba. Vuelva a introducir un poco la aguja en el vial, para que la punta de la aguja quede en el punto más bajo del vial.

Mantenga la punta de la aguja en el líquido, y tire lentamente del émbolo hacia atrás, para extraer la solución del vial a la jeringa.

11 - Cualquier exceso de aire se desplaza a la parte superior de la solución. Elimine las burbujas de aire, dando unos suaves golpecitos a la jeringa y empujando el émbolo hasta la marca de 1 mL, o hasta el volumen recetado por su médico.

Si entra demasiada solución en el vial junto con las burbujas de aire, tire del émbolo un poco, para hacer pasar nuevamente la solución desde el vial hacia la jeringa. Haga esto hasta que todo el aire desaparezca y haya 1 mL de solución reconstituida en la jeringa.

12 - Desconecte la jeringa y la aguja. Deje la aguja en el vial.

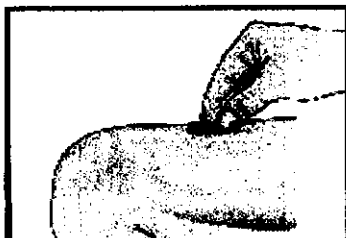
13 - Saque la aguja de calibre 30 de su envoltura y colóquela firmemente sobre la punta (cánula) de la jeringa.

14 - Deseche el vial y cualquier cantidad no utilizada de la solución en el contenedor de desechos.

15 - Ya está listo para la inyección.

Si, por algún motivo, no puede inyectar el Extavia® inmediatamente, puede mantener en la heladera la solución reconstituida en la jeringa durante tres horas, como máximo, antes de su uso. Nunca debe congelarla ni esperar más de tres horas para inyectarla. Si pasan más de tres horas, deseche la solución reconstituida de Extavia® y prepare una inyección nueva. Cuando *use la* solución, caliente la jeringa con sus manos antes de la inyección, para evitar el dolor.

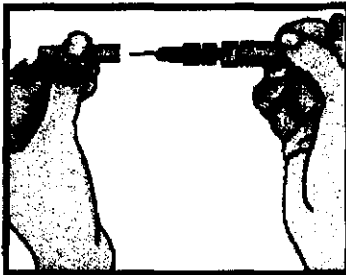
E) Realización de la inyección manualmente (para realizar una inyección con un auto-inyector, ver las instrucciones de uso suministradas con el auto-inyector)



Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Aprobada

1 - Elija un área para la inyección (ver los consejos al inicio y los diagramas al final de este Anexo) y anótela en su "CALENDARIO PARA LA ADMINISTRACIÓN".

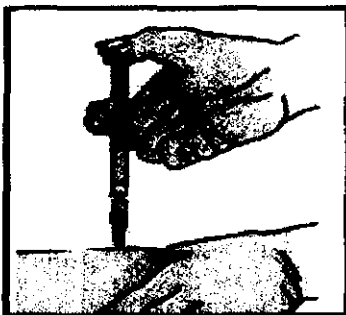
2 - Emplee una toallita con alcohol para limpiar la piel en el lugar de la inyección: deje secar la piel al aire. Tire la toallita.



Utilice un desinfectante adecuado para desinfectar la piel.

3 - Quite el capuchón de la aguja, tirando del mismo y sin girarlo.

4 - Pellizque suavemente la piel que rodea el punto de la inyección previamente desinfectado (para levantarla un poco).



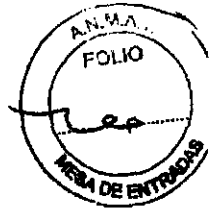
5 - Sujete la jeringa como un lápiz o un dardo; empuje la aguja en la piel, manteniéndola recta en un ángulo de 90°, con un movimiento rápido y sin titubeos.

6 - Inyecte el medicamento, empujando el émbolo con un movimiento lento y constante (presione el émbolo hasta el final hasta que la jeringa quede vacía).

7 - Deseche la jeringa y la aguja, depositándolas en el contenedor de desechos.

F) Revisión rápida del proceso

1. Saque el contenido necesario (1 vial, 1 jeringa prellenada, 2 toallitas con alcohol, aguja adecuada para la reconstitución, aguja de calibre 30 para la inyección).
2. Retire la cápsula del vial y limpie el tapón de goma con una gasa con alcohol.
3. Quite el envoltorio de la aguja adecuada para la reconstitución y acóplela a la jeringa de la que retiró antes la cápsula de la punta.
4. Transfiera el disolvente desde la jeringa hacia el vial, empujando el émbolo a fondo.
5. Gire el sistema jeringa-vial; a continuación, tire del émbolo para cargar la solución.



6. Desconecte la jeringa y la aguja; deje la aguja en el vial y deseche ambas.
7. Quite el envoltorio de la aguja de calibre 30 y conéctela a la jeringa.
8. Retire la cápsula de la aguja justo antes de la inyección; ahora está preparado para inyectar.

NOTA: La inyección debe administrarse inmediatamente después de la mezcla (si la inyección se retrasa, refrigere la solución e inyéctela en un plazo de tres horas). No congelar.

PARTE II: ROTACIÓN DE LOS LUGARES DE INYECCIÓN

Debe elegir un nuevo lugar para cada inyección, para permitir a la zona tiempo de recuperación, ayudando a prevenir una infección. Se proporciona consejo sobre qué áreas elegir en la primera parte de este Anexo. Es una buena idea conocer dónde se va a aplicar la inyección antes de preparar la jeringa. El esquema mostrado en el diagrama más adelante le ayudará a variar los lugares de forma adecuada. Por ejemplo, administre la primera inyección en el lado derecho del abdomen, elija el lado izquierdo para la segunda inyección; después, desplácese hacia el muslo derecho para la tercera, y así, a través del diagrama, hasta que se hayan utilizado todas las zonas apropiadas posibles del cuerpo. Conserve una anotación de dónde y cuándo se inyectó la última vez. Una forma de hacerlo es anotar esta información en el "CALENDARIO PARA LA ADMINISTRACION", que se acompaña.

Siguiendo este esquema, volverá usted al lugar inicial (es decir, al lado derecho del abdomen), después de ocho inyecciones (16 días). Esto es lo que se conoce como "ciclo de rotación". En nuestro calendario de ejemplo, cada una de las ocho áreas corporales se ha dividido a su vez en seis lugares de inyección (sumándolos todos, hay 48 lugares en los que se administran las inyecciones): izquierdo, derecho, partes superior, media e inferior de cada área corporal. Cuando vuelva a un área de inyección después de terminar un ciclo de rotación, elija la zona más alejada dentro de esa área. Si aparece alguna úlcera, consulte con su médico o enfermera/o antes de elegir otros lugares de inyección.

Calendario de rotación

Para ayudarle a rotar de forma adecuada los lugares de inyección, le recomendamos que complete un registro con la fecha y el lugar de inyección. Puede usar el siguiente esquema de rotación.

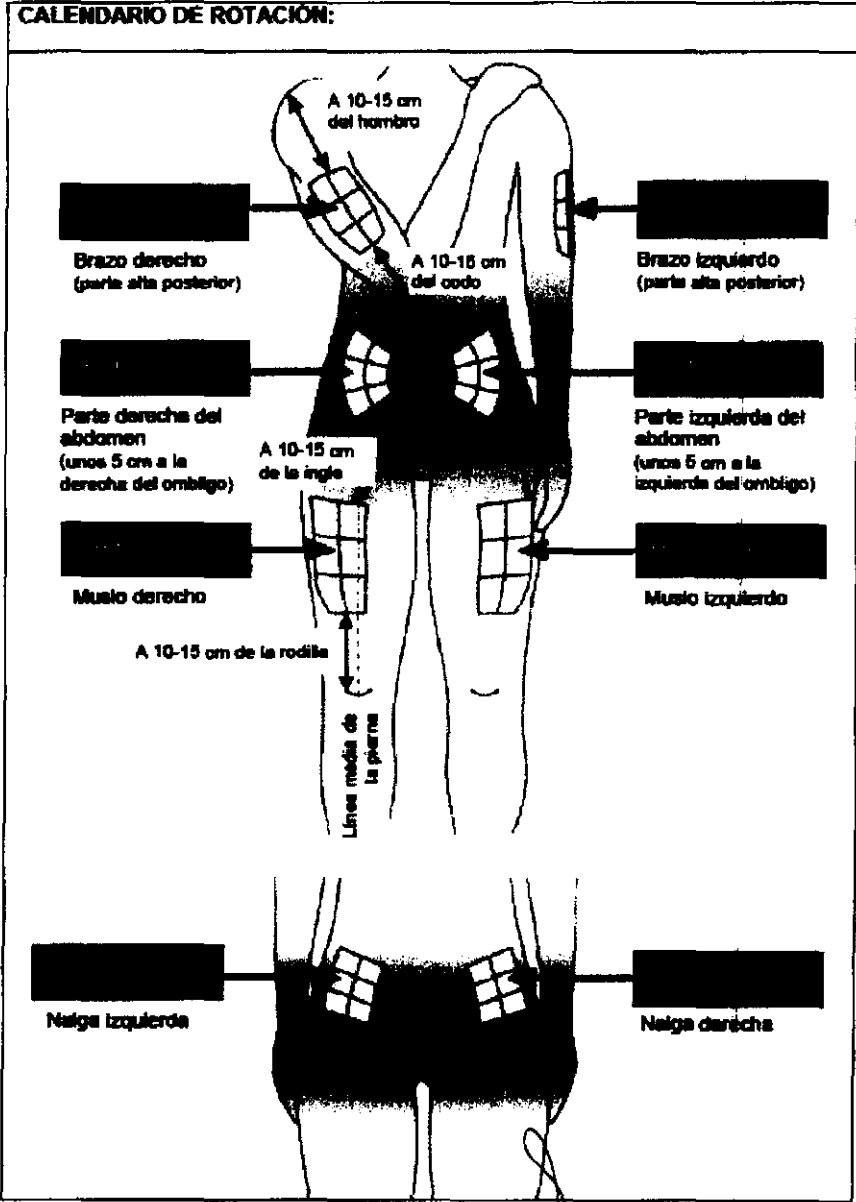
Trabaje cada ciclo de rotación sucesivamente. Cada ciclo será de ocho inyecciones (16 días), administradas desde la primera área hasta la octava área, por turno. Siguiendo esta secuencia, dará a cada área la oportunidad de recuperarse antes de recibir otra inyección.

- Primer ciclo de rotación: Sección superior izquierda de cada área.
- Segundo ciclo de rotación: Sección inferior derecha de cada área.
- Tercer ciclo de rotación: Sección central izquierda de cada área.
- Cuarto ciclo de rotación: Sección superior derecha de cada área.
- Quinto ciclo de rotación: Sección inferior izquierda de cada área.
- Sexto ciclo de rotación: Sección central derecha de cada área.

PARTE III: Calendario para la administración de EXTAVIA®

Instrucciones para controlar los lugares y las fechas de inyección

- Comience con su primera inyección (o con la última inyección, si no es usuario nuevo de Extavía®).
- Seleccione un sitio de inyección (si usted ya ha estado utilizando Extavía®, comience con un área que no haya sido utilizada durante el último ciclo de rotación, es decir, en los últimos 16 días).
- Después de la inyección, complete el lugar de inyección y la fecha en el "CALENDARIO PARA LA ADMINISTRACION" (ver el ejemplo en: "Instrucciones para controlar los lugares y las fechas de inyección").



Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

EJEMPLO DE CALENDARIO PARA LA ADMINISTRACION:

Mantenga un registro de los lugares y fechas de las inyecciones

The diagram shows a human figure with various injection sites marked with a grid pattern. Each site is associated with a 2x2 calendar grid. The sites and their corresponding dates are:

- Brazo derecho:** 09/12, 20/12
- Brazo izquierdo:** 06/12
- Parte derecha del abdomen:** 08/12
- Parte izquierda del abdomen:** 10/12
- Muslo derecho:** 12/12
- Muslo izquierdo:** 14/12
- Nalga izquierda:** 18/12
- Nalga derecha:** 16/12

Additional labels on the diagram include: "A 10-15 cm del hombro", "A 10-15 cm del oido", "A 10-15 cm de la ingle", "A 10-15 cm de la rodilla", and "Linea media de la pierna".

PRESENTACIONES

Envase conteniendo 15 viales con polvo liofilizado, 15 jeringas prellenadas con disolvente, kit de aplicación y auto-inyector Extaviject® 30G.

[Signature]
Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.576
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

5595



CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

No conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar.
Se recomienda el uso inmediato del producto tras su reconstitución. No obstante, se ha demostrado su estabilidad durante 3 horas, a 2-8°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

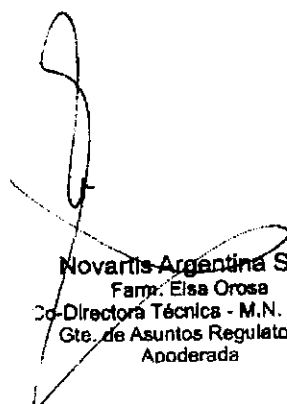
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N°.....

Elaborado en:

- Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc., Emeryville, USA ó Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, Biberach an der Riss, ALEMANIA (elaborador del producto y acondicionador primario).
- Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Ravensburg, ALEMANIA (elaborador del diluyente).
- Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Ravensburg, ALEMANIA (elaborador de la jeringa prellenada y envasado primario).
- Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Ravensburg, ALEMANIA ó Bayer Schering Pharma AG, Berlin, ALEMANIA (acondicionador del producto terminado).

Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico.

Ultima revisión: EMA 25/08/2010.-



Novartis Argentina S.A.
Fam. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
ApoDERada