



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-12383-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 5 de Diciembre de 2017

Referencia: 1-47-1110-194-16-0

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-194-16-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será importada a la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto PLEGRIDY / PEGINTERFERON BETA 1A la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por las Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11 y 3397/12.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por el Departamento de Farmacología de la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo, la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyendo que el producto cuya autorización se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto PLEGRIDY para la indicación solicitada.

Que asimismo, las áreas técnicas intervinientes, sugieren las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA ARCHIVADA; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo presentado ante el Departamento de Farmacovigilancia (FVG) a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo presentar los informes de avance, las modificaciones y actualizaciones del mismo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

INAME; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informe de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación prospecto.

Que respecto al punto 3) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT N° 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Médicas (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunas Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA's) incluidas en el Anexo I de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico y teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcripta, corresponde incluir el producto PLEGRIDY / PEGINTERFERON BETA 1A dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad de la Disposición ANMAT N° 3683/11 complementarias.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcritos en la Disposición autorizante y en el Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de los rótulos y prospectos correspondientes y el Plan de Gestión de Riesgos.

Que la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgos y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos han tomado la intervención de su competencia.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos y el Instituto Nacional de Medicamentos han tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

- ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L., la inscripción en el Registro Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial PLEGRID y nombre genérico PEGINTERFERON BETA 1A, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° BIOL 1.2, será importada a la República Argentina por BIOGEN ARGENTINA S.R.L., según los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo de la presente disposición.
- ARTÍCULO 2º.- Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales con los datos identificatorios característicos autorizados por el Artículo 1º de la presente disposición.
- ARTÍCULO 3º.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.
- ARTÍCULO 4º.- Acéptase el texto de rótulos que consta en el Anexo IF-2017-23726855-API/DECBR#ANMAT.
- ARTÍCULO 5º.- Acéptase el texto de prospecto que consta en el Anexo IF2017-23726706-API/DECBR#ANMAT.
- ARTÍCULO 6º.- Acéptase el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2017-29805795-APN-DECBR#ANMAT.
- ARTÍCULO 7º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.
- ARTÍCULO 8º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondientes.
- ARTÍCULO 9º.- Establécese que la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L., deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de esta Administración Nacional.
- ARTÍCULO 10.- Hágase saber a la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L., que deberá presentar informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME.
- ARTÍCULO 11.- Hágase saber a la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L., que deberá presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME.
- ARTÍCULO 12.- Hágase saber a la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L., que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.
- ARTÍCULO 13.- Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la disposición ANMAT N° 3683/11.
- ARTÍCULO 14.- En caso de incumplimiento de las obligaciones prevista en los artículos precedentes, la Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.
- ARTÍCULO 15.- Regístrese; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Por Mesa Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente disposición, los Anexos mencionados y el Certificado. Cumplido, archívese.

ANEXO

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: BIOGEN ARGENTINA S.R.L.

1. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: PLEGRIDY

Nombre Genérico (IFA/s): PEGINTERFERON BETA 1A

Concentración: 63 µg, 94 µg y 125 µg en cartucho precargado

Forma farmacéutica: solución inyectable

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

Principio activo/ Nombre común	Contenido	Unidad de medida
PEGINTERFERON BETA 1A	63	µg
Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Hidrocloruro de Arginina-L	15,8	mg
Acetato de Sodio Trihidrato	0,79	mg
Acido Acético Glacial	0,25	mg
Polisorbato 20	0,025	mg
Agua para inyección	c.s.p. 0,5	ml

Principio activo/ Nombre común	Contenido	Unidad de medida
PEGINTERFERON BETA 1A	94	µg
Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Hidrocloruro de Arginina-L	15,8	mg

Acetato de Sodio Trihidrato	0,79	mg
Acido Acético Glacial	0,25	mg
Polisorbato 20	0,025	mg
Agua para inyección	c.s.p. 0,5	ml

Principio activo/ Nombre común	Contenido	Unidad de medida
PEGINTERFERON BETA 1A	125	µg
Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Hidrocloruro de Arginina-L	15,8	mg
Acetato de Sodio Trihidrato	0,79	mg
Acido Acético Glacial	0,25	mg
Polisorbato 20	0,025	mg
Agua para inyección	c.s.p. 0,5	ml

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s: Biotecnológico.

Envase Primario: Cartucho precargado (autoinyector de uso único): Dentro del cartucho precargado, desechable, de un solo uso, hay una jeringa precargada de PLEGRIDY de 1 ml de vidrio (Tipo I) con un tapón de caucho de bromobutilo y un protector de aguja rígido de polipropileno y termoplástico que contiene 0,5 ml de solución.

Presentaciones: Envases conteniendo 2 o 6 cartuchos precargados.

Período de vida útil: 36 (TREINTA Y SEIS) MESES

Forma de conservación: Conservar en la heladera entre 2°C y 8°C. No congelar. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz. PLEGRIDY puede conservarse a temperatura ambiente (entre 2°C y 25°C) durante tiempo máximo de 30 días siempre que se conserve protegido de la luz. Si PLEGRIDY está a temperatura ambiente durante un total de 30 días, se debe utilizar o desechar. Si no se sabe con certeza si PLEGRIDY ha estado a temperatura ambiente 30 días o más, se debe desechar.

Condición de expendido: venta BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía/s de administración: Subcutánea.

Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s: está indicado para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) remitente recidivante en adultos.

DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

- BIOGEN INC., 5000 Davis Drive, Research Triangle Park, Estados Unidos. Fabricación del ingrediente farmacéutico activo.
- BIOGEN INC., 250 Binney Street, Cambridge, Estados Unidos. Fabricación del ingrediente farmacéutico activo.
- Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Schützenstraße 87, 99-101, Ravensburg, Alemania. Fabricación del producto terminado, acondicionamiento primario.
- BIOGEN DENMARK MANUFACTURING APS, Biogen Alle 1, Hillerod, Dinamarca. Acondicionamiento secundario.

3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

- BIOGEN ARGENTINA S.R.L., Av. Castañares 3222, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Expediente N° 1-47-1110-194-16-0

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
 Date: 2017.12.05 09:52:53 ART
 Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
 SubAdministrador
 Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
 Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
 GDE
 DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
 o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
 MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
 30715117564
 Date: 2017.12.05 09:53:06 -0300



ORIGINAL

PROYECTO DE ROTULO

PLEGRIDY™

Peginterferón beta-1a

63 mcg

Solución Inyectable en Cartucho Precargado – Vía Subcutánea

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cartucho precargado de 63 mcg contiene 63 mcg de peginterferón beta-1a* en 0,5 ml de solución inyectable.

Excipientes: Hidrocloruro de arginina-L 15,8 mg; Acetato de sodio trihidrato 0,79 mg, Ácido acético glacial 0,25 mg; Polisorbato 20 0,025 mg; Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,5 ml.

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

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Ver prospecto interno.

PRESENTACIÓN

El kit de inicio de tratamiento con PLEGRIDY contiene 2 cartuchos precargados de uso único (autoinyectores); dosis 1 (día 1) provee 63 microgramos de PLEGRIDY en cartucho con etiqueta naranja) y la dosis 2 (día 15) contiene 94 microgramos de PLEGRIDY en cartucho con etiqueta azul.

CONSERVACIÓN

Conservar en la heladera entre 2°C y 8°C.

No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz

PLEGRIDY puede conservarse a temperatura ambiente (entre 2°C y 25°C) durante tiempo máximo de 30 días siempre que se conserve protegido de la luz. Si PLEGRIDY está a temperatura ambiente durante un total de 30 días, se debe utilizar o desechar. Si no se sabe con certeza si PLEGRIDY ha estado a temperatura ambiente 30 días o más, se debe desechar.

OV

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2017-23726855-APN-DECBR#ANMAT

 **Biogen.**



ORIGINAL

Mantener refrigerado entre 2°C y 8°C. No congelar. Una vez retirado del refrigerador, PLEGRIDY debe estar a temperatura ambiente (entre 2°C y 25°C) alrededor de 30 minutos previo a la inyección. No usar fuentes de calor externas como agua caliente para calentar PLEGRIDY.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO Nº:

Elaborado por: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO KG. – Schützenstrasse 87 y 99 – 101, 88212 Ravensburg, Alemania.

Acondicionamiento Primario

Acondicionado por: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO-KG. – Schützenstrasse 87 y 99 – 101, 88212 Ravensburg, Alemania.

Acondicionamiento Secundario

Acondicionado por: Biogen (Denmark) Manufacturing ApS, Biogen Allé 1, DK - 3400 Hillerød, Dinamarca.

Importado y Distribuido por: BIOGEN ARGENTINA S.R.L. – Av. Del Libertador 352 Piso 7.- (B16388HF)- Vicente López – Buenos Aires.

Laboratorio: Avenida Castaños N° 3222 – (C1407HS) CABA

Directora Técnica: Ma. Natalia Riesco Murúa - Farmaceutica.

or

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2017-23726855-APN-DECBR#ANMAT



ORIGINAL

PROYECTO DE ROTULO

PLEGRIDY™

Peginterferón beta-1a

94 mcg

Solución Inyectable en Cartucho Precargado – Vía Subcutánea

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cartucho precargado de 94 mcg contiene 94 mcg de peginterferón beta-1a* en 0,5 ml de solución inyectable.

Excipientes: Hidrocloruro de arginina-L 15,8 mg; Acetato de sodio trihidrato 0,79 mg, Ácido acético glacial 0,25 mg; Polisorbato 20 0,025 mg; Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,5 ml.

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

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Ver prospecto interno.

PRESENTACIÓN

El kit de inicio de tratamiento con PLEGRIDY contiene 2 cartuchos precargados de uso único (autoinyectores); dosis 1 (día 1) provee 63 microgramos de PLEGRIDY en cartucho con etiqueta naranja) y la dosis 2 (día 15) contiene 94 microgramos de PLEGRIDY en cartucho con etiqueta azul.

CONSERVACIÓN

Conservar en la heladera entre 2°C y 8°C.

No congelar.

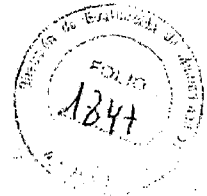
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz

PLEGRIDY puede conservarse a temperatura ambiente (entre 2°C y 25°C) durante tiempo máximo de 30 días siempre que se conserve protegido de la luz. Si PLEGRIDY está a temperatura ambiente durante un total de 30 días, se debe utilizar o desechar. Si no se sabe con certeza si PLEGRIDY ha estado a temperatura ambiente 30 días o más, se debe desechar.

CV

BIOGEN ARGENTINA S.A.
M. NATALIA HIE...
DIRECTORA TECNICA
APODERADA
IF-2017-23726855-APN-DECBR#ANMAT

 **Biogen**



ORIGINAL

Mantener refrigerado entre 2°C y 8°C. No congelar. Una vez retirado del refrigerador, PLEGRIDY debe estar a temperatura ambiente (entre 2°C y 25°C) alrededor de 30 minutos previo a la inyección. No usar fuentes de calor externas como agua caliente para calentar PLEGRIDY.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°:

Elaborado por: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO KG. – Schützenstrasse 87 y 99 – 101, 88212 Ravensburg, Alemania.

Acondicionamiento Primario

Acondicionado por: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO KG. – Schützenstrasse 87 y 99 – 101, 88212 Ravensburg, Alemania.

Acondicionamiento Secundario

Acondicionado por: Biogen (Denmark) Manufacturing ApS, Biogen Allé 1, DK - 3400 Hillerød, Dinamarca.

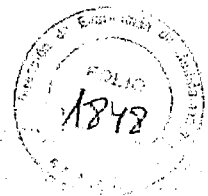
Importado y Distribuido por: BIOGEN ARGENTINA S.R.L. – Av. Del Libertador 352 Piso 7.- (B1638BHF)- Vicente López – Buenos Aires.

Laboratorio: Avenida Castañares N° 3222 – (C1407HS) CABA

Directora Técnica: Ma. Natalia Riesco Murúa - Farmacéutica.

CV

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
IF-2017-23726855-APN-DECBR#ANMAT



ORIGINAL

PROYECTO DE ROTULO

PLEGRIDY™

Peginterferón beta-1a

125 mcg

Solución Inyectable en Cartucho Precargado – Vía Subcutánea

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cartucho precargado de 125 mcg contiene 125 mcg de peginterferón beta-1a* en 0,5 ml de solución inyectable.

Excipientes: Hidrocloruro de arginina-L 15,8 mg; Acetato de sodio trihidrato 0,79 mg, Ácido acético glacial 0,25 mg; Polisorbato 20 0,025 mg; Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,5 ml.

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

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Ver prospecto interno.

PRESENTACIÓN

Envase de tratamiento mensual: contiene 2 cartuchos precargados de uso único (autoinyectores), cada uno de ellos contiene 125 microgramos de PLEGRIDY, ambos cartuchos contienen etiquetas color gris.

CONSERVACIÓN

Conservar en la heladera entre 2°C y 8°C.

No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

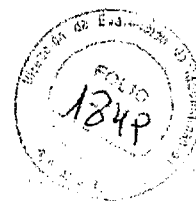
PLEGRIDY puede conservarse a temperatura ambiente (entre 2°C y 25°C) durante tiempo máximo de 30 días siempre que se conserve protegido de la luz. Si PLEGRIDY está a temperatura ambiente durante un total de 30 días, se debe utilizar o desechar. Si no se sabe con certeza si PLEGRIDY ha estado a temperatura ambiente 30 días o más, se debe desechar.

CV

BIOPEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA FERRARI
DIRECTORA GENERAL
IF-2017-00000000-DECBR#ANMAT

 **Biogen.**

ORIGINAL



Mantener refrigerado entre 2°C y 8°C. No congelar. Una vez retirado del refrigerador, PLEGRIDY debe estar a temperatura ambiente (entre 2°C y 25°C) alrededor de 30 minutos previo a la inyección. No usar fuentes de calor externas como agua caliente para calentar PLEGRIDY.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO Nº:

Elaborado por: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO KG. – Schützenstrasse 87 y 99 – 101, 88212 Ravensburg, Alemania.

Acondicionamiento Primario

Acondicionado por: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO KG. – Schützenstrasse 87 y 99 – 101, 88212 Ravensburg, Alemania.

Acondicionamiento Secundario

Acondicionado por: Biogen (Denmark) Manufacturing ApS, Biogen Allé 1, DK - 3400 Hillerød, Dinamarca.

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

Laboratorio: Avenida Castañares Nº 3222 – (C1407IHS) CABA

Directora Técnica: Ma. Natalia Riesco Murúa - Farmacéutica.

02

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2017-23726855-APN-DECBR#ANMAT

Biogen



ORIGINAL

PROYECTO DE ROTULO

PLEGRIDY™

Peginterferón beta-1a

125 mcg

Solución Inyectable en Cartucho Precargado

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cartucho precargado de 125 mcg contiene 125 mcg de peginterferón beta-1a* en 0,5 ml de solución inyectable.

Excipientes: Hidrocloruro de arginina-L 15,8 mg; Acetato de sodio trihidrato 0,79 mg, Ácido acético glacial 0,25 mg; Polisorbato 20 0,025 mg; Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,5 ml.

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

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Ver prospecto interno.

PRESENTACIÓN

Multienvases que contienen 6 cartuchos precargados (3 envases de 2) de 125 microgramos /cartuchos (cartuchos con etiquetas grises). El envase contiene 3 cajas en su interior. Cada caja contiene 2 cartuchos en una bandeja de plástico protectora.

CONSERVACIÓN

Conservar en la heladera entre 2°C y 8°C.

No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz

PLEGRIDY puede conservarse a temperatura ambiente (entre 2°C y 25°C) durante tiempo máximo de 30 días siempre que se conserve protegido de la luz. Si PLEGRIDY está a temperatura ambiente durante un total de 30 días, se debe utilizar o desechar. Si no se sabe con certeza si PLEGRIDY ha estado a temperatura ambiente 30 días o más, se debe desechar.

CV

BIOPEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
IF-2017-2372685-RA-DN-DECBR#ANMAT

 **Biogen**



ORIGINAL

Mantener refrigerado entre 2°C y 8°C. No congelar. Una vez retirado del refrigerador, PLEGRIDY debe estar a temperatura ambiente (entre 2°C y 25°C) alrededor de 30 minutos previo a la inyección. No usar fuentes de calor externas como agua caliente para calentar PLEGRIDY.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO Nº:

Elaborado por: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO KG. – Schützenstrasse 87 y 99 – 101, 88212 Ravensburg, Alemania.

Acondicionamiento Primario

Acondicionado por: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO KG, – Schützenstrasse 87 y 99 – 101, 88212 Ravensburg, Alemania.

Acondicionamiento Secundario

Acondicionado por: Biogen (Denmark) Manufacturing ApS, Biogen Allé 1, DK - 3400 Hillerød, Dinamarca.

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

Laboratorio: Avenida Castañares Nº 3222 – (C1407JHS) CABA

Directora Técnica: Ma. Natalia Riesco Murúa - Farmacéutica.

02

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

IF-2017-23726855-APN-DECBR#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-23726855-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 10 de Octubre de 2017

Referencia: 1110-194-16-0 ROTULOS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

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



ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO

PLEGRIDY™ (peginterferón beta-1a) para inyección subcutánea

63 microgramos – 94 microgramos – 125 microgramos

Solución Inyectable en Cartucho Precargado – Vía Subcutánea

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cartucho precargado de 63 microgramos contiene 63 microgramos de peginterferón beta-1a* en 0,5 ml de solución inyectable.

Excipientes: Hidrocloruro de arginina-L 15,8 mg; Acetato de sodio trihidrato 0,79 mg, Ácido acético glacial 0,25 mg; Polisorbato 20 0,025 mg; Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,5 ml.

Cada cartucho precargado de 94 microgramos contiene 94 microgramos de peginterferón beta-1a* en 0,5 ml de solución inyectable.

Excipientes: Hidrocloruro de arginina-L 15,8 mg; Acetato de sodio trihidrato 0,79 mg, Ácido acético glacial 0,25 mg; Polisorbato 20 0,025 mg; Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,5 ml.

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

Excipientes: Hidrocloruro de arginina-L 15,8 mg; Acetato de sodio trihidrato 0,79 mg, Ácido acético glacial 0,25 mg; Polisorbato 20 0,025 mg; Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,5 ml.

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

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

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

INDICACIONES

PLEGRIDY está indicado para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente en adultos.

av

BIOPEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2017-23726706-APN-DECBR#ANMAT



ORIGINAL

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

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

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

Mecanismo de Acción

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

Efectos Farmacodinámicos

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

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

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

CW

BIOGEN ARGENTINA SRL
IF-2017-23726700-2017-00000000-ANMAT
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA



ORIGINAL

concentraciones de neopterinina tanto en sujetos sanos como en pacientes con esclerosis múltiple tratados con PLEGRIDY, con un aumento sostenido y prolongado a lo largo de 10 días en comparación con los 5 días observados para el interferón beta-1a no pegilado. Las concentraciones de neopterinina regresan a los niveles basales tras el intervalo de administración de dos semanas.

Propiedades Farmacocinéticas

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

Absorción

Tras la administración subcutánea de peginterferón beta-1a en pacientes con esclerosis múltiple, se alcanzó la concentración máxima entre 1 y 1,5 días tras la administración. La $C_{\text{máx}}$ observada (media \pm DE) fue de 280 ± 79 pg/ml tras la administración repetida de 125 microgramos cada dos semanas. La administración de peginterferón beta-1a por vía subcutánea produjo unos valores de exposición (AUC_{168h}) aproximadamente 4, 9 y 13 veces superiores y de $C_{\text{máx}}$ aproximadamente 2, 3,5 y 5 veces superiores, tras dosis únicas de 63 (6 MUI), 125 (12 MUI) y 188 (18 MUI) microgramos respectivamente, en comparación con la administración intramuscular de 30 (6 MUI) microgramos de beta-1a no pegilado.

Distribución

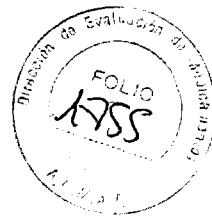
Tras la administración de repetida dosis de 125 microgramos cada dos semanas por vía subcutánea, el volumen de distribución sin corregir para la biodisponibilidad (media \pm DE) fue de 481 ± 105 l.

Biotransformación y eliminación

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

cy

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
IF-2017-23726706-APN-DECBR#ANMAT



ORIGINAL

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Función hepática

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

Pacientes de edad avanzada

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

Sexo

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

Raza

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

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad

Tras la administración subcutánea repetida de peginterferón beta-1a a monos rhesus a dosis de hasta 400 veces (en base a la exposición, AUC) la dosis terapéutica recomendada, no se observaron efectos que no fueran las respuestas farmacológicas leves conocidas en los monos rhesus al interferón beta-

CW

BIOPEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RISSO
IF-2017-230 DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA



ORIGINAL



1a tras la primera y la segunda dosis semanales. Los estudios de toxicología con dosis repetidas se limitaron a 5 semanas ya que la exposición disminuyó en gran medida a partir de la semana 3, debido a la formación de anticuerpos anti-fármaco por los monos rhesus al interferón beta-1a humano. Por lo tanto, no puede evaluarse la seguridad a largo plazo de la administración crónica de PLEGRIDY en pacientes en base a estos estudios.

Mutagénesis

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

Carcinogénesis

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

Toxicidad para la reproducción

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

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

La eficacia de PLEGRIDY se ha demostrado sobre placebo. No hay disponibles datos comparativos directos de PLEGRIDY frente a interferón beta no pegilado o datos sobre la eficacia de PLEGRIDY después de cambiar desde un interferón beta no pegilado.

Esto deberá ser considerado cuando se cambian tratamientos entre interferones pegilados y no pegilados. Por favor ver también Propiedades Farmacodinámicas.

GV

BIOGEN ARGENTINA SRL
IF-2017-23726706-APN/DIC/RES/COMAT
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA



ORIGINAL

Posología

La dosis recomendada de tratamiento mensual de PLEGRIDY es 125 microgramos en inyección subcutánea cada 2 semanas (14 días).

Inicio del tratamiento

Se recomienda que los pacientes comiencen el tratamiento con 63 microgramos en la dosis 1 (día 1), aumenten a 94 microgramos en la dosis 2 (día 15); es decir, 14 días después de la dosis 1, alcancen la dosis completa de 125 microgramos en la dosis 3 (día 29); es decir, 14 días después de la dosis 3 y continúen con la dosis completa (125 microgramos) cada 2 semanas a partir de entonces (ver Tabla 1). Existe disponible un envase para el inicio del tratamiento que contiene las 2 primeras dosis en autoinyector (63 microgramos-dosis día 1 y 94 microgramos-dosis día 14).

Tabla 1: Programa de ajuste al inicio

Dosis	Tiempo*	Cantidad (microgramos)	Etiqueta del Cartucho (autoinyector)
Dosis 1	Día 1	63	Naranja
Dosis 2	Día 15	94	Azul
Dosis 3	Día 29 y a partir de entonces cada 14 días	125 (dosis completa)	Gris

*Administración cada 2 semanas

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

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

cy

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
IF-2017-23726706



ORIGINAL

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal en base a los datos del estudio de insuficiencia renal leve, moderada y grave, y la enfermedad renal terminal (ver Advertencias y Precauciones y Propiedades Farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado PLEGRIDY en pacientes con insuficiencia hepática (ver Advertencias y Precauciones).

Población pediátrica

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

Forma de Administración

PLEGRIDY se administra por vía subcutánea.

Se recomienda que un profesional de la salud instruya al paciente sobre la técnica correcta para autoadministrarse las inyecciones subcutáneas utilizando el cartucho precargado (autoinyector). Se debe aconsejar a los pacientes que alternen los sitios de administración de las inyecciones subcutáneas. Los sitios habituales para las inyecciones subcutáneas son el abdomen, brazo y muslo.

Cada cartucho precargado (autoinyector) de PLEGRIDY está provisto de una aguja. Los cartuchos precargados son de un solo uso y deben desecharse una vez usados.

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

Una vez retirado de la heladera, se debe dejar que PLEGRIDY alcance la temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos) antes de la inyección. No se deben usar fuentes externas de calor como agua caliente para calentar PLEGRIDY.

El cartucho precargado (autoinyector) de PLEGRIDY no se debe usar a menos que se puedan ver las rayas verdes en la ventana del estado de inyección, y no debe usarse si el líquido presenta un cambio de color, está turbio o contiene partículas en suspensión. El líquido de la ventana del medicamento debe ser transparente e incoloro.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al interferón beta o peginterferón natural o recombinante o a alguno de los excipientes.
- Inicio del tratamiento en el embarazo (ver Fertilidad, Embarazo y Lactancia).

Chy

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NÚMERO 1859
IF-2017-23726706-20170106
DIRECCIÓN TÉCNICA
APODERADA



ORIGINAL

- Pacientes con depresión grave activa y/o ideación suicida. (Ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Injuria hepática

Se notificaron casos de hepatitis (elevación de los niveles séricos de las enzimas hepáticas), hepatitis autoinmune y casos raros de insuficiencia hepática grave con medicamentos que contienen interferón beta. Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas con el uso de PLEGRIDY. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos de injuria hepática (ver Reacciones Adversas).

Depresión

Se debe administrar PLEGRIDY con precaución a pacientes con trastornos depresivos (ver Contraindicaciones). La depresión se presenta con elevada frecuencia en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe aconsejar a los pacientes que informen inmediatamente a su médico de cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida.

Se debe controlar estrechamente durante el tratamiento a aquellos pacientes que muestren signos de depresión y tratarlos de manera adecuada. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con PLEGRIDY (ver Reacciones Adversas).

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves como una complicación rara del tratamiento con interferón beta, incluido PLEGRIDY. Se debe suspender el tratamiento con peginterferón beta-1a si se producen reacciones de hipersensibilidad graves (ver Reacciones Adversas).

Reacciones en el lugar de inyección

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

CV

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
IF-2017-23726706-APC-DE-FCB-CA-NMAT
APODERADA



ORIGINAL



Disminución de los recuentos de células en sangre periférica

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

Trastornos renales y urinarios

Síndrome nefrótico

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

Insuficiencia renal grave

Se debe tener precaución cuando se administre PLEGRIDY a pacientes con insuficiencia renal grave.

Microangiopatía trombótica (MAT)

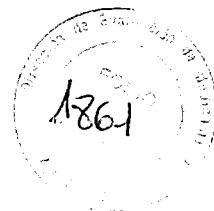
Se han notificado casos de MAT, manifestada como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), incluidos casos mortales, con medicamentos que contienen interferón beta. Los acontecimientos se notificaron en varios puntos temporales durante el tratamiento y pueden ocurrir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

CH

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS
APODERADA
IF-2017-23726766-APCUBR#ANMAT



ORIGINAL



Anomalías de laboratorio

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

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

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

Crisis epilépticas

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

Enfermedad cardíaca

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

Inmunogenicidad

Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos frente a PLEGRIDY. Los datos obtenidos de pacientes tratados con PLEGRIDY hasta dos años sugieren que menos del 1% (5/715) desarrolló anticuerpos neutralizantes persistentes a la porción de interferón beta-1a del peginterferón beta-1a. Los anticuerpos neutralizantes tienen el potencial de reducir la eficacia clínica. Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos frente a la fracción de interferón del peginterferón beta-1a no tuvo un impacto apreciable en la seguridad o eficacia clínica, aunque el análisis estaba limitado por la baja incidencia de inmunogenicidad.

El 3% de los pacientes (18/681) desarrolló anticuerpos persistentes a la porción de PEG del peginterferón beta-1a. En el estudio clínico realizado, el desarrollo de anticuerpos frente a la porción de PEG del peginterferón beta-1a no tuvo un impacto apreciable en la seguridad o eficacia clínica (incluida la tasa anualizada de brotes, lesiones detectadas en la RM y progresión de la discapacidad).

97



ORIGINAL



Insuficiencia hepática

Se debe tener precaución y considerar un control estrecho cuando se administre PLEGRIDY a pacientes con insuficiencia hepática grave. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos de injuria hepática y se debe tener precaución cuando se utilicen interferones conjuntamente con otros medicamentos asociados a lesión hepática (ver Reacciones Adversas y Propiedades Farmacocinéticas).

Contenido de sodio

Cada cartucho precargado (autoinyector) contiene menos de 1 mmol (23mg) de sodio y por lo tanto se considera esencialmente "exento de sodio".

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Si la paciente se queda embarazada o tiene intención de quedarse embarazada durante el tratamiento con PLEGRIDY, se le debe informar de los posibles riesgos y considerar la conveniencia de interrumpir el tratamiento (ver Datos preclínicos sobre seguridad). En pacientes con una tasa elevada de brotes antes del inicio del tratamiento, hay que sopesar el riesgo de un brote grave después de interrumpir la administración de PLEGRIDY en caso de embarazo frente al posible aumento del riesgo de aborto espontáneo.

Embarazo

Los datos relativos al uso de PLEGRIDY en mujeres embarazadas son limitados. Los datos disponibles indican que puede haber un aumento del riesgo de aborto espontáneo. Está contraindicado iniciar el tratamiento durante el embarazo (ver Contraindicaciones).

av

BIOGEN ARGENTINA S/RL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
IF-2017-23726706-APN-DIC#ANMAT

ORIGINAL

Lactancia

Se desconoce si peginterferón beta-1a se excreta en la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con PLEGRIDY.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los eventos adversos relacionados con el sistema nervioso central asociados al uso de interferón beta (p. ej.: náuseas) pueden influir sobre la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas (ver Reacciones Adversas).

REACCIONES ADVERSASResumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más frecuentes (con una incidencia mayor que con placebo) de 125 microgramos de PLEGRIDY por vía subcutánea cada 2 semanas fueron dolor, eritema y prurito en el sitio de inyección, síndrome seudogripal, fiebre, cefalea, mialgia, escalofríos, astenia y artralgia.

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

Tabla de reacciones adversas

En los estudios clínicos 1468 pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente recibieron PLEGRIDY durante un tiempo de hasta 177 semanas (41 meses), con una exposición global equivalente a 1932 personas-año). 1093 pacientes recibieron al menos 1 año, y 415 pacientes han recibido al menos 2 años de tratamiento con PLEGRIDY. La experiencia en la fase aleatorizada, no controlada (año 2) del estudio ADVANCE y en el estudio ATTAIN de extensión de seguridad de 2 años fue coherente con la experiencia de la fase controlada con placebo de 1 año del estudio ADVANCE.

La tabla resume las RAM (con mayor incidencia que el placebo y con una posibilidad de causalidad razonable) de 512 pacientes tratados con 125 microgramos de PLEGRIDY por vía subcutánea cada 2 semanas y 500 pacientes que recibieron placebo durante un periodo de hasta 48 semanas.





1764
FOLIO
Dirección de Evaluación de

ORIGINAL

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

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

Clasificación de Órganos del sistema MedDRA	Reacción Adversas	Frecuencia
Trastornos en la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Poco frecuentes
	Microangiopatía trombótica que incluye púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico	Raras
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción de hipersensibilidad	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes
	Crisis epilépticas	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuentes
	Vómitos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	Muy frecuentes
	Artralgia	
Trastornos renales y urinarios	Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis	Raras

u2

BIOMEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
20170601-1200/20170601
IF-2017-23128706-01#ANMAT
APODERADA

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

CV

Descripción de reacciones adversas seleccionadas*Síntomas seudogripales*

El 47 % de los pacientes que recibieron 125 microgramos de PLEGRIDY cada 2 semanas y el 13 % de los pacientes que recibieron placebo experimentaron síndrome seudogripal. La incidencia de síntomas seudogripales (p. ej. enfermedad seudogripal, escalofríos, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor, pirexia) fue mayor al inicio del tratamiento y en general disminuyó a lo largo de los primeros 6 meses. De los pacientes que notificaron síntomas seudogripales, el 90 % los notificó con una intensidad leve o moderada. Ninguno se consideró de naturaleza grave. Menos del 1 % de los pacientes que recibieron PLEGRIDY durante la fase controlada con placebo del estudio ADVANCE suspendió el tratamiento debido a los síntomas seudogripales.

Reacciones en el sitio de inyección

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

Alteraciones en las aminotransferasas hepáticas

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

Trastornos hematológicos

Se observó una disminución en los recuentos de leucocitos de $<3,0 \times 10^9 / l$ en el 7 % de los pacientes que recibieron PLEGRIDY y en el 1 % de los que recibieron placebo. Los recuentos medios de leucocitos permanecieron dentro de los límites normales en los pacientes tratados con PLEGRIDY. La disminución en los recuentos de leucocitos no se asoció a un aumento del riesgo de infecciones o de infecciones graves. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos de linfocitos ($<0,5 \times 10^9 / l$) (<1 %), recuentos de neutrófilos ($\leq 1,0 \times 10^9 / l$) (<1 %) y recuentos de plaquetas ($\leq 100 \times 10^9 / l$) (≤ 1 %) fue similar en los pacientes tratados con PLEGRIDY en comparación con los pacientes tratados con placebo. Se notificaron 2 casos graves en los pacientes tratados con





ORIGINAL

PLEGRIDY: un paciente (<1 %) presentó trombocitopenia grave (recuento de plaquetas $<10 \times 10^9/l$) y otro paciente (<1 %) presentó neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/l$). En ambos pacientes los recuentos celulares volvieron a la normalidad tras suspender PLEGRIDY. Se observó una ligera disminución de los recuentos medios de eritrocitos en los pacientes tratados con PLEGRIDY. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos de eritrocitos ($<3,3 \times 10^{12}/l$) fue similar en los pacientes tratados con PLEGRIDY en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Reacción de hipersensibilidad

Se notificaron acontecimientos de hipersensibilidad en el 16 % de los pacientes tratados con 125 microgramos de PLEGRIDY cada 2 semanas y en el 14 % de los pacientes que recibieron placebo. Menos del 1 % de los pacientes tratados con PLEGRIDY presentó un acontecimiento de hipersensibilidad grave (p. ej. angioedema, urticaria) y se recuperaron pronto con un tratamiento antihistamínico y/o de corticoesteroides.

Depresión e ideación suicida.

La incidencia global de eventos adversos relacionados con depresión e ideación suicida fue del 8 % para los grupos tratados con 125 microgramos de PLEGRIDY cada 2 semanas y con placebo. La incidencia de eventos adversos graves relacionados con depresión y pensamientos suicidas fue similar y baja (<1 %) tanto en el grupo tratado con 125 microgramos de PLEGRIDY cada 2 semanas como con placebo.

Crisis epilépticas

La incidencia de crisis epilépticas fue baja y comparable en los pacientes que recibieron PLEGRIDY (125 microgramos cada 2 semanas) y placebo (<1 % en cada grupo).

Eficacia clínica y Seguridad

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de PLEGRIDY a partir de los datos del primer año de la fase controlada con placebo de un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, de 2 años de duración en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente (estudio ADVANCE). Se aleatorizaron 1512 pacientes y recibieron 125 microgramos de PLEGRIDY en inyección subcutánea cada 2 (n=512) o 4 (n=500) semanas frente a placebo (n=500).

La variable principal fue la tasa anualizada de recaídas (TAR) a lo largo de 1 año. El diseño del estudio y los datos demográficos de los pacientes se presentan en la Tabla 2.

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

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA BIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
IF-2017-23726706-AP001-2017-ANMAT
APODERADA

Tabla 2: Diseño del Estudio

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

EDSS: escala ampliada del estado de discapacidad

Gd+: realizada con gadolinio

PLEGRIDY cada 2 semanas redujo significativamente la tasa anualizada de recaídas (TAR) en un 36% en comparación con el placebo ($p=0,0007$) a un año (Tabla 3) con reducciones coherentes de la tasa anualizada de recaídas observadas en los subgrupos definidos por las características basales de la enfermedad y demográficas. PLEGRIDY también redujo significativamente el riesgo de brote en un 39 % ($p=0,0003$), el riesgo de progresión de discapacidad sostenida a las 12 semanas en un 38% ($p=0,0383$) y a las 24 semanas (análisis post-hoc) en un 54% ($p=0,0069$), el número de nuevas lesiones o lesiones que crecen nuevamente en T2 en un 67% ($p<0,0001$), el número de lesiones realizadas con Gadolinio en un 86% ($p<0,0001$) y el número de lesiones hipointensas en T1 en comparación con placebo en un 53% ($p<0,0001$). Se observó un efecto del tratamiento ya a los 6 meses, con 125 microgramos de PLEGRIDY cada 2 semanas, lo que demuestra una reducción del 61 % ($p<0,0001$) en las nuevas lesiones o lesiones que crecen nuevamente en T2 en comparación con placebo. En los criterios de valoración de brote y de RM, 125 microgramos de PLEGRIDY cada dos semanas mostraron un efecto del tratamiento numéricamente mayor que el régimen de administración de PLEGRIDY cada cuatro semanas en el año 1.

Los resultados a los 2 años confirmaron que la eficacia se mantiene más allá del primer año del tratamiento (estudio controlado con placebo). Los pacientes expuestos a PLEGRIDY cada 2 semanas mostraron una disminución estadísticamente significativa en comparación con los pacientes expuestos a PLEGRIDY cada 4 semanas durante 2 años en un análisis post-hoc para los criterios de valoración incluidos la TAR (24%, $p=0,0209$), el riesgo de brote (24%, $p=0,0212$), el riesgo de progresión de la discapacidad con confirmación a las 24 semanas (36%, $p=0,0459$) y los criterios de valoración de RM (lesiones nuevas/que crecen en T2 del 60%, Gd+ del 71 %, y lesiones hipointensas en T1 del 53%; $p<0,0001$ para todos).

Or

Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Resultados clínicos y de RM

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

HR: Cociente de riesgos (Hazard Ratio)

IC: Intervalo de confianza

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

^n=477



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

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

- Para los pacientes con ≥ 1 brote en el año anterior y ≥ 9 lesiones en T2 o ≥ 1 lesión con Gd+ (n=1401), la tasa anualizada de brotes al año fue de 0,39 para placebo; 0,29 para PLEGRIDY cada 4 semanas y 0,25 para PLEGRIDY cada 2 semanas.

Los resultados en este subgrupo fueron coherentes con los de la población general.

- Para los pacientes con ≥ 2 brotes en el año anterior y al menos 1 lesión con Gd+ (n=273), la tasa anual de brotes al año fue de 0,47 para el placebo, 0,35 para PLEGRIDY cada 4 semanas y 0,33 para PLEGRIDY cada 2 semanas.

Los resultados en este subgrupo fueron numéricamente coherentes con los de la población general pero no estadísticamente significativos.

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis, se debe hospitalizar a los pacientes para su observación y administrar el tratamiento de soporte adecuado.

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

❖ Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez - Ciudad de Buenos Aires- Teléfono: (011) 4962-6666 / 2247

❖ Hospital A. Posadas – Provincia de Buenos Aires - Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658- 7777

❖ Hospital de Niños Pedro Elizalde - Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4300-2115

❖ Hospital de Niños Sor María Ludovica – La Plata – Teléfono: (0221) 451-5555

❖ Sanatorio de Niños – Rosario – Teléfono: (0341) 448-0202

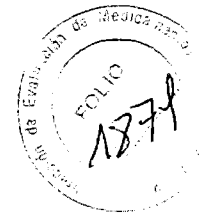
❖ Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIONES

Cartucho precargado (autoinyector de uso único)

Dentro del cartucho precargado, desechable, de un solo uso, hay una jeringa precargada de PLEGRIDY de 1 ml de vidrio (Tipo I) con un tapón de caucho de bromobutilo y un protector de aguja rígido de polipropileno y termoplástico que contiene 0,5 ml de solución.

69



ORIGINAL

El kit de inicio de tratamiento con PLEGRIDY contiene 2 cartuchos precargados de uso único (autoinyectores); dosis 1 (día 1) provee 63 microgramos de PLEGRIDY en cartucho con etiqueta naranja y la dosis 2 (día 15) contiene 94 microgramos de PLEGRIDY en cartucho con etiqueta azul. Ambos contenidos en una bandeja de plástico protectora.

Envase de tratamiento mensual: contiene 2 cartuchos precargados de uso único (autoinyectores), cada uno de ellos contiene 125 microgramos de PLEGRIDY, ambos cartuchos contienen etiquetas color gris.

Tamaño de los envases: caja de dos cartuchos precargados de 125 microgramos (cartuchos con etiquetas grises) en una bandeja de plástico protectora sellada.

Multienvasos que contienen 6 cartuchos precargados (3 envases de 2) de 125 microgramos /cartuchos (cartuchos con etiquetas grises). El envase contiene 3 cajas en su interior. Cada caja contiene 2 cartuchos en una bandeja de plástico protectora.

En todos los envases las agujas están acopladas a los cartuchos listas para inyectar.

CONSERVACIÓN

Conservar en la heladera entre 2°C y 8°C.

No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz

PLEGRIDY puede conservarse a temperatura ambiente (entre 2°C y 25°C) durante tiempo máximo de 30 días siempre que se conserve protegido de la luz. Si PLEGRIDY está a temperatura ambiente durante un total de 30 días, se debe utilizar o desechar. Si no se sabe con certeza si PLEGRIDY ha estado a temperatura ambiente 30 días o más, se debe desechar.

Mantener refrigerado entre 2°C y 8°C. No congelar. Una vez retirado del refrigerador, PLEGRIDY debe estar a temperatura ambiente (entre 2°C y 25°C) alrededor de 30 minutos previo a la inyección. No usar fuentes de calor externas como agua caliente para calentar PLEGRIDY.

Consultas: Centro de Atención a Pacientes con Esclerosis Múltiple (Programa ACOMPAÑAR) línea de contacto 0800-122-0304.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO Nº:

Elaborado por: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO KG. – Schützenstrasse 87 y 99 - 101
88212 Ravensburg, Alemania.

CV

BIOPEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
IF-2017-23726706-APN-DECBR#ANMAT



ORIGINAL

Acondicionamiento Primario

Acondicionado por: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO KG. – Schützenstrasse 87 y 99 - 101
88212 Ravensburg, Alemania.

Acondicionamiento Secundario

Acondicionado por: Biogen (Denmark) Manufacturing ApS, Biogen Allé 1, DK - 3400 Hillerød,
Dinamarca.

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

Laboratorio: Avenida Castañares Nº 3222 – (C1407IHS) CABA

Directora Técnica: Ma. Natalia Riesco Murúa - Farmacéutica.

Fecha última revisión:

CM

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
IF-2017-23726706-APN-DECBR#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-23726706-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 10 de Octubre de 2017

Referencia: 1110-194-16-0 PROSPECTO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.10.10 15:11:00 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I

Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.10.10 15:11:01 -03'00'

Biogen



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

PLEGRIDY™ (peginterferón beta-1a) para inyección subcutánea

63 microgramos – 94 microgramos – 125 microgramos

Solución Inyectable en Cartucho Precargado

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de Posibles Efectos Adversos incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

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

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

¿Qué es PLEGRIDY y para qué se utiliza?

¿Qué es PLEGRIDY?

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

¿Para qué se utiliza PLEGRIDY?

Este medicamento se utiliza para tratar la Esclerosis Múltiple (EM) Remitente recurrente en adultos de 18 años de edad o mayores.

La EM es una enfermedad de (crónica) que afecta al sistema nervioso central (SNC), incluido el cerebro y la médula espinal, en la que el sistema inmunológico del organismo (sus defensas naturales) daña la capa protectora (mielina) que rodea los nervios del cerebro y de la médula espinal. Esto altera los mensajes entre el cerebro y las demás partes del organismo que provoca los síntomas de la EM. Los pacientes con EM remitente recurrente tienen periodos en los que la enfermedad no está activa (remisión) entre exacerbaciones de los síntomas (brote).

Cada paciente tiene síntomas específicos de EM. Pueden ser:

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

IF-2017-29805795-APN-DECBR#ANMAT

¿Cómo actúa PLEGRIDY?

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

Qué necesita saber antes de empezar a usar PLEGRIDY

No use PLEGRIDY

- No use PLEGRIDY:
 - si es alérgico al peginterferón beta-1a, interferón beta-1a o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. Ver los síntomas de una reacción alérgica en Posibles Efectos Adversos;
 - si padece una depresión grave o pensamientos suicidas.
- No comience a usar PLEGRIDY si ya está embarazada.

Advertencias y precauciones

- Si ha tenido alguna vez:
 - depresión o problemas que afecten a su estado de ánimo;
 - pensamientos suicidas.
 - Informe a su médico. Su médico puede aún prescribirle PLEGRIDY, pero es importante que sepa si ha tenido depresión u otro problema similar que afecte a su estado de ánimo en el pasado.
- Si tiene alguna de las afecciones siguientes:
 - problemas renales o hepáticos graves;
 - irritación en el lugar de inyección, que puede producir daños en la piel y en los tejidos (*necrosis en el lugar de inyección*). Cuando esté listo para administrarse, siga cuidadosamente las instrucciones descritas en "Instrucciones para la inyección de PLEGRIDY", al final de este prospecto. Así se reduce el riesgo de reacciones en el lugar de inyección;
 - epilepsia u otros trastornos convulsivos, no controlados con medicación;
 - problemas de corazón que puedan producir síntomas como dolor torácico (*angina*), especialmente después de cualquier actividad; hinchazón de tobillos, dificultad respiratoria (*insuficiencia cardíaca congestiva*) o un ritmo cardíaco irregular (*arritmias*);
 - problemas de tiroides;
 - recuentos bajos de leucocitos o plaquetas, lo que puede incrementar el riesgo de infección o hemorragia.
 - Consulte a su médico, o enfermero antes de inyectar PLEGRIDY si presenta alguno de estos efectos, ya que pueden empeorar con el uso concomitante de PLEGRIDY.

Otras consideraciones a tener en cuenta cuando use PLEGRIDY

- Necesitará análisis de sangre para determinar sus números de células sanguíneas, bioquímica sanguínea y sus niveles de enzimas hepáticas. Estas pruebas le serán realizadas antes de empezar a usar PLEGRIDY, a intervalos periódicos tras iniciar el tratamiento con PLEGRIDY y luego periódicamente durante el tratamiento, incluso si no tiene síntomas concretos. Estos análisis de sangre se sumarán a las pruebas que se realizan normalmente para controlar su EM.

Biogen



- El funcionamiento de su glándula tiroides se revisará regularmente o en cualquier momento que su médico lo considere necesario por otras razones.
- Pueden darse casos de formación de coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños durante el tratamiento, desde varias semanas del tratamiento hasta varios años después de comenzar PLEGRIDY. Su médico posiblemente quiera controlarle la tensión arterial, la sangre (recuento de plaquetas) y su función renal.

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

Niños y adolescentes

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

Uso de PLEGRIDY con otros medicamentos

PLEGRIDY se debe usar con cuidado cuando se administra con otros medicamentos que se procesan en el organismo por un grupo de proteínas llamadas "citocromo P450" (p. ej. algunos medicamentos utilizados para la epilepsia o la depresión).

- Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, especialmente aquellos utilizados para tratar la epilepsia o la depresión. Esto incluye cualquier medicamento obtenido sin receta médica.

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

Embarazo y lactancia

- Si ya está embarazada, no comience a utilizar PLEGRIDY.
- Si puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo mientras use PLEGRIDY.
- Si tiene previsto tener un hijo o si se queda embarazada mientras usa PLEGRIDY, informe a su médico. Usted y su médico pueden hablar sobre si debe continuar con el tratamiento.
- Si quiere dar el pecho a su hijo mientras usa PLEGRIDY, hable primero con su médico.

Conducción y uso de máquinas

PLEGRIDY puede hacer que sienta náuseas (ver "Posibles efectos adversos"). No conduzca ni utilice máquinas si le ocurre esto o cualquier otro efecto que pueda afectar a su capacidad para conducir.

PLEGRIDY contiene sodio

Cada cartucho precargado contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg), es decir, está esencialmente "exento de sodio".

¿Cómo usar PLEGRIDY?

F-2017-29805795-APN-DECBR#ANMAT

M. NATALIA
DIRECTORA GENERAL
APROBADO

Biogen



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

La dosis de inicio de tratamiento recomendada es: 63 microgramos en la dosis 1 (día 1), 94 microgramos en la dosis 2 (día 15); es decir, 14 días después de la dosis 1 y alcanzar la dosis completa de 125 microgramos en la dosis 3 (día 29); es decir, 14 días después de la dosis 3 y continúen con la dosis completa (125 microgramos) cada 2 semanas a partir de entonces.

La dosis mensual recomendada es:

Una inyección de PLEGRIDY 125 microgramos cada 4 días (cada dos semanas). Intente usar PLEGRIDY a la misma hora el mismo día cada vez que se inyecte.

Comienzo de PLEGRIDY

Si va a utilizar PLEGRIDY por primera vez, su médico puede aconsejarle que empiece a aumentar gradualmente la dosis para que pueda acostumbrarse a los efectos de PLEGRIDY antes de administrar la dosis completa. Se le suministrará un envase de iniciación de tratamiento que contiene las 2 primeras inyecciones: un cartucho precargado naranja con PLEGRIDY 63 microgramos (para el día 1) y un cartucho precargado azul con PLEGRIDY 94 microgramos (para el día 15). Después se le suministrará un envase de mantenimiento que contiene cartuchos precargados grises con PLEGRIDY 125 microgramos (para el día 29 y luego cada dos semanas).

Lea las "Instrucciones para la inyección de PLEGRIDY" al final de este prospecto antes de empezar a usar PLEGRIDY.

Utilice el recuadro de registro impreso en el interior de la tapa del envase de iniciación para llevar un registro de las fechas de las inyecciones.

Autoinyección

PLEGRIDY se inyecta debajo de la piel (*inyección subcutánea*). Alterne el lugar de inyección. No utilice siempre el mismo lugar de inyección para las demás inyecciones.

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

- Consulte y siga los consejos dados en las instrucciones de la sección 7 "Instrucciones para la inyección de PLEGRIDY" antes de empezar.
- Si tiene problemas para manejar el cartucho precargado (autoinyector), hable con su médico o enfermero que le podrán ayudar.

Duración del tratamiento con PLEGRIDY

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

Si usa más PLEGRIDY del que debe

Solo debe inyectarse PLEGRIDY una vez cada 2 semanas.

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

IF-2017-29805795-APN-DECBR#ANMAT

DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS

Biogen



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

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

Si olvidó usar PLEGRIDY

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

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

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

Posibles efectos adversos

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

Efectos adversos graves

- Problemas hepáticos

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

Si presenta alguno de los síntomas siguientes:

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

- Llame a su médico inmediatamente ya que pueden ser manifestaciones de un posible problema hepático.

- Depresión

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

Si presenta:

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

- Llame a su médico inmediatamente.

IF-2017-29805795-APN/DESBR#ANMAT

INstituto Nacional de Estadística y Censos
DIRECTOR GENERAL TÉCNICA

- Reacciones alérgicas graves

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

Si presenta alguna de las siguientes:

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

- Póngase en contacto con un médico inmediatamente.

- Convulsiones

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

Si presenta una crisis convulsiva o un ataque epiléptico.

- Póngase en contacto con un médico inmediatamente.

- Daño en el lugar de inyección

(raras - pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

Si presenta alguno de los síntomas siguientes:

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

- Póngase en contacto con su médico para que le aconseje.

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

(raras - pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

Si presenta alguno o todos estos síntomas:

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

- Informe a su médico ya que pueden ser manifestaciones de un posible problema renal.

- Problemas de la sangre

(raras - pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

Pueden ocurrir los siguientes: formación de coágulos de sangre en vasos sanguíneos pequeños como sucede en la purpura trombocitopénica trombótica / síndrome urémico hemolítico: un síndrome que puede manifestarse con aumento de hematomas, sangrado, disminución de plaquetas, anemia, hipertensión, debilidad extrema y trastornos renales.

Si presenta alguno o todos estos síntomas:

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

- Informe a su médico inmediatamente.

Otros efectos adversos

Efectos adversos muy frecuentes

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

- síntomas seudogripales. Estos síntomas realmente no corresponden a la gripe, ver a continuación.

No los puede transmitir a nadie;

- dolor de cabeza;
- dolores musculares (*mialgia*);

Biogen



- dolor en las articulaciones, brazos, piernas o cuello (*artralgia*);
 - escalofríos;
 - fiebre;
 - debilidad y cansancio (*astenia*);
 - enrojecimiento, picazón o dolor alrededor del lugar de inyección.
- Si le preocupa alguno de estos efectos, hable con su médico.

Síntomas seudogripales: no es realmente una gripe

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

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

1. Adminístrese la inyección de PLEGRIDY justo antes de acostarse. Estará dormido mientras aparecen los efectos.
2. Tome paracetamol o ibuprofeno media hora antes de la inyección de PLEGRIDY y continúe tomándolo durante un día. Comente con su médico o farmacéutico la dosis adecuada.
3. Si tiene fiebre, beba bastante agua para mantenerse hidratado.

Efectos adversos frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- sensación de malestar (*náuseas o vómitos*);
 - picazón de piel (*prurito*);
 - aumento de la temperatura corporal;
 - cambios alrededor del lugar de la inyección como hinchazón, inflamación, hematoma, calor, exantema o cambio de color;
 - cambios en la sangre pueden producir cansancio o capacidad reducida para luchar contra las infecciones.
 - Aumento de enzimas hepáticas en la sangre (aparecerán en los análisis de sangre).
- Si le preocupa alguno de estos efectos, hable con su médico.

Efectos adversos poco frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- urticaria;
 - cambios en la sangre que pueden ser la causa de los hematomas o sangrado sin explicación.
- Si le preocupa alguno de estos efectos, hable con su médico.

Conservación de PLEGRIDY

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

- Conservar PLEGRIDY en el embalaje original para protegerlo de la luz. Únicamente abrir el envase cuando se necesite un nuevo cartucho precargado.
- Conservar en heladera (frigorífico), entre 2°C y 8°C.
 - No congelar. Deseche cualquier PLEGRIDY que se haya congelado por accidente.
- PLEGRIDY puede conservarse fuera de la heladera a temperatura ambiente (hasta 25°C) durante un tiempo máximo de 30 días pero debe conservarse **protegido de la luz**.

IF-2017-29805795-APN-DECBR#ANMAT

BIOGEN ASISTENTE
M. NATALIA
DIRECTORA

Biogen



- Los envases pueden sacarse y volverse a meter en la heladera en más de una ocasión si es necesario.
 - Asegúrese de que el tiempo que pasan los cartuchos precargados fuera de la heladera no es mayor de 30 días en total.
 - Deseche cualquier cartucho precargado que haya estado fuera de la heladera durante más de 30 días.
 - Si no se sabe con certeza el número de días que ha tenido un cartucho precargado fuera de la heladera, deséchelo.
-
- No utilice este medicamento si observa que:
 - el cartucho está roto.
 - la solución presenta un cambio de color, está turbia o puede ver partículas en suspensión.
 - Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°:

Elaborado por: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO KG. – Schützenstrasse 87 y 99 - 101 88212 Ravensburg, Alemania.

Acondicionamiento Primario

Acondicionado por: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO KG. – Schützenstrasse 87 y 99 - 101 88212 Ravensburg, Alemania.

Acondicionamiento Secundario

Acondicionado por: Biogen (Denmark) Manufacturing ApS, Biogen Allé 1, DK - 3400 Hillerød, Dinamarca.

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

Laboratorio: Avenida Castaños N° 3222 – (C1407IHS) CABA

Directora Técnica: Ma. Natalia Riesco Murúa - Farmacéutica.

Fecha última revisión:

BIOGEN ARGENTINA S.R.L.
IF-2017-29805795-APN-DECBR#ANMAT

INSTRUCCIONES PARA LA INYECCIÓN DE PLEGRIDY™

ANTES DE EMPEZAR

Lea estas instrucciones antes de empezar a usar PLEGRIDY y cada vez que obtenga un nuevo envase. Esta información no sustituye la conversación con su médico o enfermero sobre su enfermedad o su tratamiento.

Antes de usar por primera vez el cartucho precargado de PLEGRIDY, su médico o enfermero debe enseñarle (o a su cuidador) cómo preparar e inyectar correctamente el cartucho precargado de PLEGRIDY.

Calendario de administración

Cada cartucho precargado es de un solo uso y no debe reutilizarse. Elija el cartucho de PLEGRIDY correcto del envase. El envase de iniciación de cartucho precargado de PLEGRIDY contiene sus dos primeras inyecciones para ajustar de forma gradual su dosis.

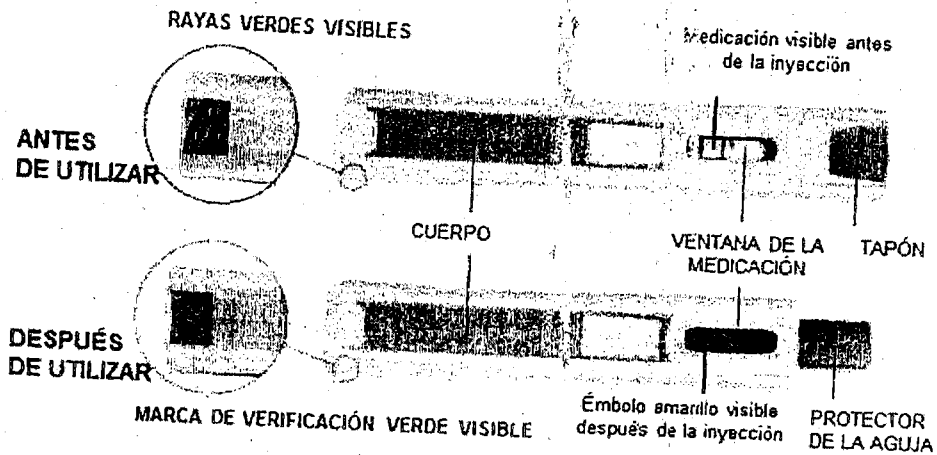
Cartucho Precargado (autoinyector)

Cuándo	Qué dosis	Qué envase
Día 1 (63 microgramos)	Primera inyección: 63 microgramos, elija el cartucho precargado naranja	 ENVASE DE INICIACIÓN
Día 15 (94 microgramos)	Segunda inyección: 94 microgramos, elija el cartucho precargado azul	
Día 29 y cada dos semanas a partir de entonces (125 microgramos)	Inyección de dosis completa: 125 microgramos, elija el cartucho precargado gris	 ENVASE DE 125 MICROGRAMOS

PREPARACIÓN PARA LA INYECCIÓN

Conozca las partes del cartucho precargado (autoinyector)

Biogen



Prepare la superficie de trabajo

Localice una superficie llana, limpia y bien iluminada, como una mesa, y tome todos los materiales necesarios para administrarse la inyección o para recibirla.

Tome los materiales. Necesitará los siguientes materiales para la inyección:

- Algodón o torunda humedecida en alcohol
- Gasa
- Apósito/tirita
- Un recipiente resistente a la punción para la eliminación de los cartuchos precargados

Extraiga de la heladera

Extraiga de la heladera 1 envase de PLEGRIDY y elija el cartucho precargado (autoinyector) correcto del envase.

Cuando haya tomado el primer cartucho precargado, vuelva a meter el envase en la heladera. Si no dispone de heladera, ver "Conservación de PLEGRIDY".

Compruebe el envase y el cartucho precargado

Cartucho Precargado (autoinyector)

Compruebe la fecha de caducidad impresa en el cartucho precargado y en la caja.

No utilice el cartucho precargado una vez pasada la fecha de caducidad.

Compruebe el estado de inyección. Asegúrese de que las rayas verdes estén visibles.
No use el cartucho precargado a menos que la ventana del estado de inyección muestre las rayas verdes.



Deje que PLEGRIDY alcance la temperatura ambiente antes de la inyección. Esto se consigue en unos 30 minutos.

No utilice fuentes externas de calor, como agua caliente, para calentar el cartucho de PLEGRIDY.

IF-2017-29805795-APN-DECBR#ANMAT

Biogen



Compruebe que el líquido es transparente e incoloro en la ventana del medicamento.
No use el cartucho precargado de PLEGRIDY si el líquido presenta un cambio de color, está turbio o contiene partículas en suspensión.
Puede ver una burbuja. Esto es normal.



ADMINISTRACIÓN DE LA INYECCIÓN

El cartucho precargado de PLEGRIDY se inyecta debajo de la piel (*inyección subcutánea*).

Inyecte el cartucho precargado de PLEGRIDY de la forma exacta que le ha enseñado su médico o enfermero.

No inyecte en una zona del cuerpo que tenga la piel irritada, enrojecida, con hematoma, infectada o cicatrizada. Rote el lugar de inyección. No utilice siempre el mismo lugar de inyección para las demás inyecciones.

No retire el protector de la aguja o tapón hasta que esté listo para inyectar.

Lávese las manos con agua y jabón.

Cartucho Precargado (autoinyector)

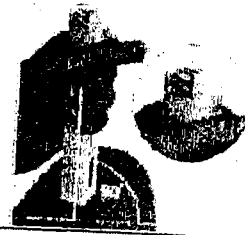
<p>1. Elija el lugar de inyección El cartucho precargado de PLEGRIDY debe inyectarse en el muslo, abdomen o parte superior trasera del brazo. Elija un lugar de inyección y limpie la piel con algodón humedecido en alcohol o torunda. Permita que se seque el lugar de inyección antes de inyectar la dosis. No vuelva a tocar esta zona antes de administrar la inyección.</p>	
<p>2. Retire el tapón Tire del tapón para quitarlo y elimínelo. La aguja está cubierta por un protector y no está visible.</p>	
<p>3. Ponga el cartucho en posición y compruebe Ponga el cartucho precargado de PLEGRIDY en posición de manera que las rayas verdes queden visibles. No use el cartucho precargado a menos que la ventana del estado de inyección muestre las rayas verdes.</p>	

IF-2017-29805795-APN-DECBR#ANMAT

Biogen



Sujete el cartucho precargado de PLEGRIDY a un ángulo de 90° con respecto a l lugar de inyección.



4. Inyecte el medicamento

Presione el cartucho precargado sobre el lugar de inyección y espere. Presionando el cartucho precargado hacia abajo introducirá la aguja y automáticamente comenzará la inyección.

No levante el cartucho precargado.
No haga ningun movimiento hasta que la inyección finalice.

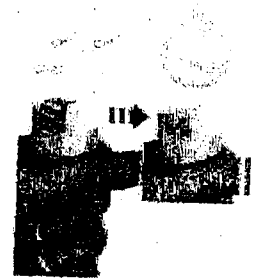
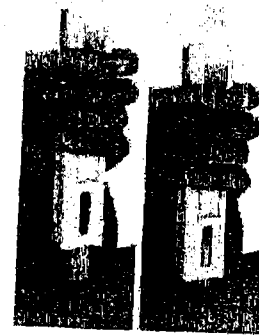
Continúe presionando con firmeza, manteniéndose quieto durante el proceso de inyección.

Espera hasta que deje de oír los clics y aparezca la marca de verificación verde.

Durante el proceso de inyección:

- El cartucho precargado de PLEGRIDY hará "clics" varias veces.
- Las rayas verdes se moverán en la ventana del estado de inyección.

Los clics del cartucho precargado dejarán de sonar cuando la inyección haya finalizado. Se tarda unos 5 segundos.



5. Compruebe que ha finalizado

Asegúrese que la marca de verificación verde aparece en la ventana del estado de inyección.

Levante el cartucho precargado de PLEGRIDY del lugar de inyección.

El protector de la aguja se extenderá para cubrir toda la aguja.



DESPUÉS DE LA INYECCIÓN

IF-2017-29805795-APN-DECBR#ANMAT

Biogen



Cuidados en el lugar de inyección

Presione el lugar de inyección durante unos segundos con una gasa estéril.
Si sangra, limpie la sangre.
En caso necesario, póngase un apósito adhesivo.

Confirme la dosis administrada (Cartucho Precargado)

Compruebe que el émbolo amarillo se extiende a lo largo de la ventana.
Un émbolo extendido indica que se ha administrado con éxito la dosis completa.
No reutilice el cartucho precargado.

Deseche el cartucho precargado

Descarte el cartucho precargado de PLEGRIDY de uso único.

Registre la fecha y el lugar

Registre la fecha y el lugar de administración de cada inyección.
Para las primeras inyecciones puede utilizar el recuadro de registro impreso en la parte interior de la tapa del envase de inicio o kit de inicio de tratamiento.

Compruebe el lugar de inyección

Tras 2 horas, compruebe el lugar de inyección por si presenta enrojecimiento, hinchazón o dolor a la palpación.
Si presenta una reacción cutánea y no desaparece en unos días, póngase en contacto con su médico o enfermero.

Advertencias generales

No reutilice el cartucho precargado de PLEGRIDY.
No comparta el cartucho precargado de PLEGRIDY.

IF-2017-29805795-APN-DECBR#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-29805795-APN-DECBR#ANMA

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 24 de Noviembre de 2017

Referencia: 1110-194-16-0 INFO PACIENTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

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

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE
ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58529

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: BIOGEN ARGENTINA S.R.L.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: PLEGRIDY

Nombre Genérico (IFA/s): PEGINTERFERON BETA 1A

Concentración: 63 µg, 94 µg y 125 µg en cartucho precargado

Forma farmacéutica: solución inyectable

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

J *A*

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Principio activo/ Nombre común	Contenido	Unidad de medida
PEGINTERFERON BETA 1A	63	µg
Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Hidrocloruro de Arginina-L	15,8	mg
Acetato de Sodio Trihidrato	0,79	mg
Acido Acético Glacial	0,25	mg
Polisorbato 20	0,025	mg
Agua para inyección	c.s.p. 0,5	ml

Principio activo/ Nombre común	Contenido	Unidad de medida
PEGINTERFERON BETA 1A	94	µg
Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Hidrocloruro de Arginina-L	15,8	mg
Acetato de Sodio Trihidrato	0,79	mg
Acido Acético Glacial	0,25	mg
Polisorbato 20	0,025	mg
Agua para inyección	c.s.p. 0,5	ml

9
1

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAA
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AA1), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

Principio activo/ Nombre común	Contenido	Unidad de medida
PEGINTERFERON BETA 1A	125	µg
Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Hidrocloruro de Arginina-L	15,8	mg
Acetato de Sodio Trihidrato	0,79	mg
Acido Acético Glacial	0,25	mg
Polisorbato 20	0,025	mg
Agua para inyección	c.s.p. 0,5	ml

**Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s
 Activos/s:** Biotecnológico

Envase Primario: Cartucho precargado (autoinyector de uso único): Dentro del cartucho precargado, desechable, de un solo uso, hay una jeringa precargada de PLEGRIDY de 1 ml de vidrio (Tipo I) con un tapón de caucho de bromobutilo y un protector de aguja rígido de polipropileno y termoplástico que contiene 0,5 ml de solución.

Presentaciones: Envases conteniendo 2 o 6 cartuchos precargados.

Período de vida útil: 36 (TREINTA Y SEIS) MESES

Forma de conservación: Conservar en la heladera entre 2°C y 8°C. No congelar. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz. PLEGRIDY puede conservarse a temperatura ambiente (entre 2°C y 25°C)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INA
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

durante tiempo máximo de 30 días siempre que se conserve protegido de la luz. Si PLEGRIDY está a temperatura ambiente durante un total de 30 días, se debe utilizar o desechar. Si no se sabe con certeza si PLEGRIDY ha estado a temperatura ambiente 30 días o más, se debe desechar.

Condición de expendido: venta BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía/s de administración: Subcutánea.

Indicación/es terapéuticas/es autorizada/s: está indicado para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) remitente recidivante en adultos.

DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

- BIOGEN INC., 5000 Davis Drive, Research Triangle Park, Estados Unidos. Fabricación del ingrediente farmacéutico activo.
- BIOGEN INC., 250 Binney Street, Cambridge, Estados Unidos. Fabricación del ingrediente farmacéutico activo.
- Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Schützenstraße 87, 99-101, Ravensburg, Alemania. Fabricación del producto terminado, acondicionamiento primario.
- BIOGEN DENMARK MANUFACTURING APS, Biogen Alle 1, Hillerod, Dinamarca. Acondicionamiento secundario.

3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAI
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

- BIOGEN ARGENTINA S.R.L., Av. Castañares 3222, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

El presente certificado tendrá una validez de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la Disposición Autorizante.

Expediente N° 1-47-1110-194-13-0

DISPOSICIÓN N° **12383**

J 05 DIC 2017


Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAI
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Aisina
Aisina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA