



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

**DISPOSICIÓN Nº 0 2 7 2**

BUENOS AIRES, **17 ENE 2013**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007319-08-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

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

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los



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

**DISPOSICIÓN Nº 0 2 7 2,**

requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

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

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

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:



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

## DISPOSICIÓN Nº 0 2 7 2

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial B-RETISTIM y nombre/s genérico/s INTERFERÓN BETA 1a, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por PC GEN S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

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

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

M  
H



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

## DISPOSICIÓN Nº 0 2 7 2

técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

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

ARTICULO 7º - Establécese que con anterioridad a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza, la firma PC GEN S.A. deberá contar con la autorización, por parte del Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos, del Plan de Gestión de Riesgo cuyo cumplimiento es obligatorio.

ARTICULO 8º - En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 9º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente.; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-007319-08-2

DISPOSICIÓN Nº: 0 2 7 2

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº **0 2 7 2**

Nombre comercial: B-RETISTIM.

Nombre/s genérico/s: INTERFERÓN BETA 1a.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ESTADOS UNIDOS Nº 5105 ESQUINA (1016) LUIS SULLIVAN Nº 2961, EL TRIANGULO, MALVINAS ARGENTINAS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (MR PHARMA S.A.).

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

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: B-RETISTIM.

Clasificación ATC: L03AB07.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE (EM) RECIDIVANTE - REMITENTE, CAPACES DE ANDAR, QUE HAYAN PRESENTADO AL MENOS 2 BROTES RECURRENTES DE DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA (RECAÍDAS) DURANTE LOS DOS AÑOS ANTERIORES. IFN BETA 1A-R-HU DISMINUYE LA FRECUENCIA Y GRAVEDAD DE LAS RECAÍDAS DURANTE UN PERÍODO DE 4 AÑOS Y RETRASA LA PROGRESIÓN DE LA INCAPACIDAD. EL USO DE IFN  $\beta$  1a-R-HU EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE PROGRESIVA



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

0 2 7 2

NO SE HA INVESTIGADO AÚN, POR LO QUE DEBE INTERRUMPIRSE EL TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES QUE PRESENTEN ESCLEROSIS MÚLTIPLE PROGRESIVA.

Concentración/es: 12 MUI (44 mcg) DE INTERFERON BETA 1a RECOMBINANTE HUMANO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: INTERFERON BETA 1a RECOMBINANTE HUMANO 12 MUI (44 mcg).

Excipientes: ACETATO DE SODIO 0.40 mg, ACIDO ACETICO 1.85 mg, ALBUMINA HUMANA 4.00 mg, MANITOL 27.30 mg, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 0.50 ml.

Origen del producto: BIOTECNOLÓGICO.

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: CULTIVO DE CÉLULAS RECOMBINANTES CHO (CHINESE HAMSTER OVARY).

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: JERINGA PRELLENADA DE VIDRIO TIPO I CON AGUJA.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 3, 12 JERINGAS PRELLENADAS CON SUS CORRESPONDIENTES AGUJAS ESTERILES Y APIROGÉNAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 3, 12 JERINGAS PRELLENADAS CON SUS CORRESPONDIENTES AGUJAS ESTERILES Y APIROGÉNAS.

Período de vida útil: 24 MESES.



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

0272

Forma de conservación: CONSERVAR EN HELADERA; TEMPERATURA ENTRE 2°C Y 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: B-RETISTIM.

Clasificación ATC: L03AB07.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE (EM) RECIDIVANTE - REMITENTE, CAPACES DE ANDAR, QUE HAYAN PRESENTADO AL MENOS 2 BROTES RECURRENTES DE DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA (RECAÍDAS) DURANTE LOS DOS AÑOS ANTERIORES. IFN BETA 1A-R-HU DISMINUYE LA FRECUENCIA Y GRAVEDAD DE LAS RECAÍDAS DURANTE UN PERÍODO DE 4 AÑOS Y RETRASA LA PROGRESIÓN DE LA INCAPACIDAD. EL USO DE IFN  $\beta$  1a-R-HU EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE PROGRESIVA NO SE HA INVESTIGADO AÚN, POR LO QUE DEBE INTERRUMPIRSE EL TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES QUE PRESENTEN ESCLEROSIS MÚLTIPLE PROGRESIVA.

Concentración/es: 6 MUI (22 mcg) DE INTERFERON BETA 1a RECOMBINANTE HUMANO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: INTERFERON BETA 1a RECOMBINANTE HUMANO 6 MUI (22 mcg).



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

Excipientes: ACETATO DE SODIO 0.40 mg, ACIDO ACETICO 1.85 mg, ALBUMINA HUMANA 2.00 mg, MANITOL 27.30 mg, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 0.50 ml.

Origen del producto: BIOTECNOLÓGICO.

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: CULTIVO DE CÉLULAS RECOMBINANTES CHO (CHINESE HAMSTER OVARY).

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: JERINGA PRELLENADA DE VIDRIO TIPO I CON AGUJA.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 3, 12 JERINGAS PRELLENADAS CON SUS CORRESPONDIENTES AGUJAS ESTERILES Y APIROGÉNAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 3, 12 JERINGAS PRELLENADAS CON SUS CORRESPONDIENTES AGUJAS ESTERILES Y APIROGÉNAS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN HELADERA; TEMPERATURA ENTRE 2°C Y 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: **0 2 7 2**

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.





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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE  
DISPOSICIÓN ANMAT Nº **0 2 7 2**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'CHIALE'.

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**β -RETISTIM**

**INTERFERON BETA 1a RECOMBINANTE HUMANO**

6 MUI / 0,5 ml; 12 MUI / 0,5 ml

Solución Inyectable para jeringas prellenadas.

Industria Argentina  
Venta Bajo Receta Archivada

**FÓRMULA**

Presentación	6 MUI	12 MUI
Interferon beta-1a	6 MUI	12 MUI
Albúmina humana	2.0 mg	4.0 mg
Manitol	27.3 mg	27.3 mg
Acetato de sodio	0.4 mg	0.4 mg
Acido acético	1.85 mg	1.85 mg
Agua para inyectables c.s.p	0.5 ml	0.5 ml

**FORMA FARMACÉUTICA**

Solución Inyectable

**DATOS CLÍNICOS**

**Indicaciones terapéuticas**

El Interferón Beta 1a Recombinante Humano (IFN β1a-r-hu) está indicado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple (EM) recidivante-remitente, capaces de andar, que hayan presentado al menos 2 brotes recurrentes de disfunción neurológica (recaídas) durante los dos años anteriores. IFN β1a-r-hu disminuye la frecuencia y gravedad de las recaídas, durante un periodo de 4 años, y retrasa la progresión de la incapacidad.

El uso de IFN β1a-r-hu en pacientes con esclerosis múltiple progresiva no se ha investigado aún, por lo que debe interrumpirse el tratamiento en los pacientes que presenten esclerosis múltiple progresiva.

**Posología y forma de administración.**

IFN β1a-r-hu está disponible en dos concentraciones 6 MUI y 12 MUI.

La posología recomendada es de 12 MUI, administrados tres veces por semana por inyección subcutánea. IFN β1a-r-hu 6 MUI, administrado también tres veces por semana por inyección subcutánea se recomienda para pacientes que no pueden tolerar la dosis más alta, a juicio del especialista que los trata.

El tratamiento debe instaurarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad.

Cuando se inicia por primera vez el tratamiento, para lograr que aparezca la taquifilaxia y que así disminuyan los acontecimientos adversos, se recomienda administrar 0,1 ml de la concentración de 12 MUI o 0,2 ml de la de 6 MUI durante las primeras 2 semanas de tratamiento, administrar 6 MUI (0,25 ml de la presentación de 12 MUI o el total de la presentación de 6 MUI) en las semanas tercera y cuarta, y administrar el total de la dosis de 12 MUI desde la quinta semana en adelante.

No existe experiencia en niños menores de 16 años con Esclerosis Múltiple, por lo que no debe utilizarse en esta población.

Actualmente se desconoce durante cuánto tiempo se debe tratar a los pacientes. La seguridad y eficacia no se han demostrado mas allá de los cuatro años de tratamiento. Se recomienda evaluar a los pacientes al menos cada dos años en el periodo de los cuatro años al comienzo del tratamiento, y que el médico decida entonces de forma individualizada si es conveniente continuar o interrumpir el tratamiento.

**Contraindicaciones**

El IFN  $\beta$ 1a-r-hu esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a IFN  $\beta$ 1a natural o recombinante, a la albúmina humana o a cualquiera de los componentes de su formulación. IFN  $\beta$ 1a-r-hu está contraindicado en pacientes embarazadas (véase embarazo y lactancia), en pacientes con trastornos depresivos graves y/o ideación suicida, y en pacientes epilépticos con historia de crisis que no se controlen en forma adecuada con el tratamiento.

**Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se debe informar a los pacientes de los acontecimientos mas frecuentes asociados a la administración de IFN  $\beta$ 1a-r-hu, incluyendo los síntomas de síndrome pseudogripal (ver reacciones adversas). Estos síntomas tienden a ser mas intensos al comenzar el tratamiento, para disminuir en frecuencia y gravedad con el avance del tratamiento.

Los interferones deben utilizarse con precaución en los pacientes con depresión. Se sabe que existe una mayor frecuencia de depresión e ideación suicida en la población con Esclerosis Múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe aconsejar a los pacientes tratados con IFN  $\beta$ 1a-r-hu que comuniquen inmediatamente a su médico cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida. Los pacientes que presenten depresión deben controlarse estrechamente durante el tratamiento y tratarse en forma adecuada. Debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

Debe tenerse precaución cuando se administre IFN  $\beta$ 1a-r-hu a pacientes con historia previa de crisis epilépticas. En los pacientes sin historia previa de crisis epilépticas, que presenten dichas crisis durante el tratamiento con IFN  $\beta$ 1a-r-hu, debe determinarse su base etiológica e instaurar el tratamiento anticonvulsivo adecuado, antes de reanudar el tratamiento con IFN  $\beta$ 1a-r-hu.

Los pacientes afectados de cardiopatías, tales como angina, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias, deben vigilarse estrechamente para descartar un empeoramiento de su situación clínica durante el inicio del tratamiento. Los síntomas del síndrome pseudogripal asociados al tratamiento pueden ser estresantes para los pacientes cardiopatas.

En algunos pacientes se ha descrito necrosis en a zona de inyección (ver reacciones adversas). Para minimizar el riesgo de necrosis en la zona de inyección se debe recomendar a los pacientes que:

- Utilicen técnica de inyección aséptica
- Alteren la zona de inyección cada vez que se inyecten

Se debe revisar periódicamente el procedimiento de autoinyección, especialmente si se han producido reacciones en el sitio de inyección.

Si el paciente presenta cualquier rotura de la piel que pueda estar asociada a hinchazón o drenaje de líquido desde la zona de inyección, se le debe recomendar que consulte a su médico antes de continuar con las inyecciones de IFN  $\beta$ 1a-r-hu. Si el paciente presenta múltiples lesiones, se debe suspender el tratamiento hasta que éstas se hayan curado. Los pacientes con una única lesión pueden continuar el tratamiento, siempre que la necrosis no sea demasiado extensa.

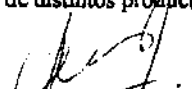
Se debe informar a los pacientes sobre el potencial abortivo del IFN  $\beta$ 1a-r-hu (ver Embarazo y Lactancia y Datos Preclínicos Sobre Seguridad).

La utilización de IFN  $\beta$ 1a-r-hu suele acompañarse de alteraciones analíticas. Por tanto, además de las pruebas de laboratorio que se requieran normalmente en el control del paciente con Esclerosis Múltiple, se recomienda determinar, durante el tratamiento, el recuento y fórmula de leucocitos, plaquetas y parámetros bioquímicos, incluyendo pruebas de función hepática.

Se deberá mantener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre IFN  $\beta$ 1a-r-hu a pacientes con insuficiencia renal o hepática graves, y en pacientes con mielo supresión grave.

Pueden aparecer en el suero anticuerpos neutralizantes anti IFN  $\beta$ 1a-r-hu. La incidencia de la formación de anticuerpos todavía no está clara. Los datos clínicos sugieren que después de 24 o 48 meses de tratamiento con 12 MUJ, aproximadamente el 13-14% de los pacientes presentan anticuerpos en suero en forma persistente. La presencia de estos anticuerpos atenúa la farmacodinámica del IFN  $\beta$ 1a-r-hu. Aunque el significado clínico de la inducción de anticuerpos no se ha dilucidado totalmente, este desarrollo se asocia a una reducción de la eficacia sobre los parámetros clínicos y de resonancia magnética. Si un paciente responde escasamente al tratamiento, y tiene anticuerpos neutralizantes, el médico debe evaluar el coeficiente riesgo/beneficio de continuar el tratamiento.

La utilización de diversos análisis para detectar los anticuerpos y las diferentes definiciones de "anticuerpos positivos" limitan la capacidad para comparar la antigenicidad de distintos productos.

  
PC GEN SA  
MARGARITA CECILIA CARRIL  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

#### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica de IFN  $\beta$ 1a-r-hu en humanos. Se ha descrito, en seres humanos y animales, que los interferones disminuyen la actividad de las enzimas hepáticas dependientes del citocromo P450. Debe tenerse precaución cuando se administre IFN  $\beta$ 1a-r-hu asociado con medicamentos con estrecho índice terapéutico, y cuya metabolización dependa en gran manera del sistema hepático del citocromo P450, como por ejemplo antiepilépticos y algunas clases de antidepressivos. No se ha estudiado sistemáticamente la interacción del IFN  $\beta$ 1a-r-hu con los corticoides y la ACTH. Los estudios clínicos indican que los pacientes con Esclerosis Múltiple pueden recibir IFN  $\beta$ 1a-r-hu y corticoides o ACTH durante los brotes.

#### **Embarazo y Lactancia**

El IFN  $\beta$ 1a-r-hu no debe administrarse en caso de embarazo o la lactancia. No existen estudios en mujeres embarazadas. Con otros interferones se han observado efectos abortivos en monos (Datos Preclínicos Sobre Seguridad)

Las mujeres fértiles tratadas con IFN  $\beta$ 1a-r-hu deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados. Se debe informar a las pacientes que planifiquen un embarazo, y a las que resulten embarazadas durante el tratamiento notificarlas de los riesgos potenciales para el feto e interrumpir el tratamiento.

No se sabe si el IFN  $\beta$ 1a-r-hu se excreta en la leche materna, pero dada la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes debe tomarse la decisión de interrumpir la lactancia o el tratamiento IFN  $\beta$ 1a-r-hu.

#### **Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas**

Ciertos acontecimientos adversos que afectan al sistema nervioso central, asociados con escasa frecuencia al uso de IFN  $\beta$ 1a-r-hu podrían influir sobre la capacidad del paciente para conducir u operar maquinaria (ver reacciones adversas).

#### **Reacciones adversas**

Los acontecimientos adversos asociados con mayor frecuencia al tratamiento están relacionados con un síndrome pseudogripal. Los síntomas de este síndrome comunicados más frecuentemente son mialgias, fiebre, escalofrío, astenia, cefalea y náuseas. Estos síntomas suelen ser leves, y tienden a ser más importantes al comienzo del tratamiento y disminuyen su frecuencia con el tratamiento.

Es frecuente observar reacciones en el lugar de la inyección, que suelen ser leves y reversibles. De forma infrecuente se ha descrito necrosis en la zona de inyección. En todos los casos la necrosis se resolvió espontáneamente.

Otros acontecimientos adversos menos frecuentes, comunicados en relación con el IFN  $\beta$ 1a-r-hu, incluyen diarrea, anorexia, vómitos, insomnio, vértigos, ansiedad, erupciones cutáneas, vasodilatación y palpitaciones.

La administración de interferones de tipo 1 se ha asociado en en raras ocasiones a efectos indeseados graves que afectan al SNC, tales como depresión, suicidio y despersonalización, así como crisis epilépticas y arritmias.

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad.

Pueden producirse alteraciones analíticas tales como leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, elevación de los valores de GOT, GPT,  $\gamma$ -GT y fosfatasa alcalina. Estas alteraciones suelen ser leves, asintomáticas y reversibles.

En caso de efectos indeseados graves o persistentes, la dosis de IFN  $\beta$ 1a-r-hu puede reducirse o interrumpirse de forma temporal, según el criterio del médico tratante.

#### **Sobredosis**

Aún no se han reportado casos en los que haya habido sobredosis no tratadas. Ante una eventual sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología. En Argentina; Hospital Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666

#### **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

##### **Propiedades farmacodinámicas**

Código ATC L03AB07: Inmunomodulador

PC GEN SA  
MARGARITA CECILIA CARRH  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

Los interferones (IFNs) son un grupo de glicoproteínas endógenas, dotadas de propiedades inmunomoduladoras, antivirales y antiproliferativas.

IFN  $\beta$ 1a-r-hu está constituido por la secuencia original de aminoácidos del interferón beta humano natural, se produce en células de mamífero (Ovario de Hamster Chino) por lo que es glicosilado, como la proteína natural.

El mecanismo de acción del IFN  $\beta$ 1a-r-hu en la Esclerosis Múltiple todavía se está investigando. Se ha evaluado la seguridad y eficacia del IFN  $\beta$ 1a-r-hu en el tratamiento de pacientes con Esclerosis Múltiple remitente-recidivante a dosis de 3 a 12 Millones de Unidades Internacionales, administradas por vía subcutánea, tres veces por semana. Se ha demostrado que, a las dosis autorizadas, IFN  $\beta$ 1a-r-hu 6 MUI disminuye la incidencia (aproximadamente un 30% en 2 años) y la gravedad de los brotes clínicos. La proporción de pacientes con progresión de la incapacidad definida por un incremento de al menos un punto en la EDSS, confirmado tres meses más tarde se redujo desde el 39% (placebo) hasta el 30% (IFN  $\beta$ 1a-r-hu 6 MUI). A lo largo de 4 años, la reducción en la tasa media de brotes fue del 22% en los pacientes tratados con IFN  $\beta$ 1a-r-hu 6 MUI y del 29% en los pacientes tratados con 12 MUI, por comparación con un grupo de pacientes tratados con placebo durante 2 años y posteriormente con IFN  $\beta$ 1a-r-hu 6 MUI o 12 MUI durante otros 2 años.

#### Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración intravenosa en voluntarios sanos, el IFN  $\beta$ 1a-r-hu muestra un pronunciado descenso multi-exponencial, y los niveles séricos son proporcionales a la dosis. La vida media de distribución es del orden de minutos, y la vida media de eliminación es de varias horas, con la posible existencia de un compartimiento profundo. Cuando se administra por vía subcutánea o intramuscular, los niveles séricos del IFN  $\beta$ 1a-r-hu permanecen bajos, pero siguen siendo detectables hasta 12 a 24 horas después de la inyección. La administración intramuscular o subcutánea de IFN  $\beta$ 1a-r-hu produce una exposición equivalente al interferón beta. Tras una dosis única de 16 MUI, la concentración máxima determinada por inmunoensayo es de alrededor de 6 a 10 UI/ml, y se alcanza, como promedio, unas 3 horas post inyección. Tras la administración subcutánea de la misma dosis, repetida cada 48 horas hasta un total de 4 dosis, se produce una acumulación moderada (aproximadamente 2,5 veces para el AUC).

La administración de IFN  $\beta$ 1a-r-hu se asocia a cambios farmacodinámicos pronunciados, independientemente de la vía utilizada. Tras una dosis única, la actividad intracelular y sérica de 2-5A sintetasa y las concentraciones de beta-2 microglobulina y neopterina aumentan en las primeras 24 horas, y comienzan a descender a los 2 días. La administración intramuscular y subcutánea dan lugar a unas respuestas totalmente superponibles. Tras la administración subcutánea repetida cada 48 horas, hasta un total de 4 dosis, estas respuestas biológicas aparece elevadas, sin signos de tolerancia.

El IFN  $\beta$ 1a-r-hu se metaboliza y excreta principalmente por el hígado y los riñones.

#### Datos preclínicos sobre seguridad

Con IFN  $\beta$ 1a-r-hu se han realizado estudios toxicológicos de hasta 6 meses de duración en monos y hasta 3 meses en ratas. No se observaron signos manifiestos de toxicidad, salvo fiebre transitoria.

Se ha demostrado que el IFN  $\beta$ 1a-r-hu no es mutagénico ni clastogénico. No se han realizado estudios de carcinogénesis con IFN-beta 1a.

Un estudio de toxicidad embrio-fetal en monos no mostró ninguna evidencia de trastornos en la reproducción. Según las observaciones realizadas con otros interferones alfa y beta, no puede descartarse un aumento del riesgo de aborto. No se dispone de información sobre la fertilidad femenina.

#### DATOS FARMACEUTICOS.

##### Incompatibilidades

No se han descrito incompatibilidades.



PC GEN S.A.  
MARGARITA CECILIA CARRÉ,  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

**Período de validez**

2 años a 2-8 °C (refrigerado en heladera)

En poder del usuario 30 días a temperatura menor de 25°C

**Precauciones especiales de conservación**

Conservar entre 2°C y 8°C (en heladera) en el envase original, sin congelar. Si temporalmente no se dispone de refrigerador, el producto puede ser conservado por el usuario a una temperatura inferior a los 25°C durante un máximo de 30 días; luego debe regresarse a la heladera y utilizarse antes de su fecha de vencimiento.

**Instrucciones de uso****Como administrar el producto**

El del IFN  $\beta$ 1a-r-hu debe inyectarse por vía subcutánea.

Si es posible, la primer inyección debe administrarse bajo la supervisión de un profesional debidamente capacitado. Puesto que el del IFN  $\beta$ 1a-r-hu se presenta en jeringas prellenadas para su administración subcutánea, usted o un miembro de la familia, o un amigo puede administrarle el medicamento en forma segura en su domicilio.

**Para la administración de del IFN  $\beta$ 1a-r-hu lea atentamente las siguientes instrucciones:****Administración subcutánea (bajo la piel)**

- Elija un lugar para la inyección. Su médico le indicará donde puede colocarse la inyección. Son zonas adecuadas la parte superior de los muslos y la parte inferior del vientre. Mantenga la jeringa como un lápiz o un dardo. Se recomienda tomar nota de la zona empleada de manera tal de no repetir con demasiada frecuencia la inyección en la misma zona.  
NOTA: No utilice ninguna zona que considere hinchada, inflamada, con bultos duros o sienta dolor. Comuníquese con su médico o personal sanitario calificado por cualquier cosa que observe
- Lávese las manos profusamente con agua y jabón.
- Saque la jeringa de IFN  $\beta$ 1a-r-hu de su envoltorio y quítele la cubierta de la aguja.
- Utilice una gasa con alcohol para limpiar la piel del lugar de la inyección. Deje secar, si queda algo de alcohol en la piel podrá tener una sensación de escozor.
- Pelizque suavemente la piel en la zona de inyección (para levantarla un poco).
- Apoye la muñeca en la piel próxima a la zona de inyección, y con un movimiento rápido y firme introduzca la aguja directamente en la piel en ángulo recto.
- Inyecte el medicamento presionando en forma lenta y sostenida. Empuje el émbolo hasta el final, en donde la jeringa queda totalmente vacía.
- Mantenga una torunda en el lugar de inyección, y retire la aguja.
- Frote suavemente el lugar de la inyección con una bola de algodón o gasa seca. Deseche todo el material utilizado en un recipiente adecuado.

**Estabilidad y conservación**

IFN  $\beta$ 1a-r-hu, solución inyectable en jeringas prellenadas debe conservarse refrigerado, entre 2°C y 8°C. No congelar

**Presentación**

IFN  $\beta$ 1a-r-hu solución inyectable en jeringas prellenadas listas para usar:

- 6 MUI / 0,5 ml x 1, 3 o 12 unidades
- 12 MUI / 0,5 ml x 1, 3 o 12 unidades

Las jeringas prellenadas están listas para ser utilizadas sólo vía subcutánea.

La vía de administración para Esclerosis Múltiple Recidivante / Remitente es subcutánea.

**Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños**

Utilícese sólo por indicación y bajo la supervisión médica.

No repita el medicamento sin indicación médica.

No utilice este medicamento si observa signos de deterioro.

No utilice éste, ni cualquier otro medicamento en fecha posterior a la de su vencimiento.

  
 PC GEN SA  
 MARGARITA CECILIA CARRI  
 FARMACEUTICA  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APROBADA

PCGEN



0272

Especialidad Medicinal Autorizada Por El Ministerio De Salud De La Nación

**Certificado N°**

**LABORATORIO PC-GEN S.A**  
Ruiz Huidobro 2764. C.A.Buenos Aires CP 1429  
Directora Técnica: Margarita Cecilia Carril  
Elaboración: Estados Unidos 5101, Tortuguitas, CP B1667JHM, Pcia. de Buenos Aires

Lote:

Vencimiento:

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas.

  
**PC GEN SA**  
**MARGARITA CECILIA CARRIL**  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

**PROYECTO DE ROTULO**  
**β-RETISTIM**  
**INTERFERON BETA 1a RECOMBINANTE HUMANO**  
**SOLUCION INYECTABLE**

**INDUSTRIA ARGENTINA                      VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

**ENVASES CONTENIENDO:**

1 jeringa prellenada conteniendo 22 ug (6 MUI) de Interferón beta -1a  
Incluye aguja estéril y apirógena para aplicación subcutánea \*

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

Interferon Beta-1a	22 ug (6 MUI)
Excipientes	
Albúmina humana	2.0 mg
Manitol	27.3 mg
Acetato de sodio	0.4 mg
Acido acético	1.85 mg
Agua para inyectables c.s.p	0.5 ml

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

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

**N° DE LOTE:                                      FECHA DE VENCIMIENTO:**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO  
DE SALUD DE LA NACIÓN Y AMBIENTE  
CERTIFICADO N°**

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

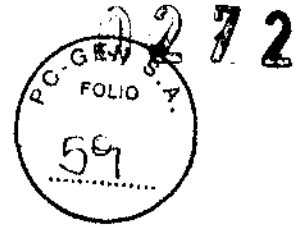
**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN  
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

**No utilice este medicamento si observa signos de deterioro.**

**No utilice éste, ni cualquier otro medicamento en fecha posterior a la de su vencimiento.**

**LABORATORIO PC-GEN S.A**  
Ruiz Huidobro 2764. C.A.Buenos Aires CP 1429  
Directora Técnica: Margarita Cecilia Carri  
Elaboración: Estados Unidos 5101, Tortuguitas, CP B1667JHM, Pcia. de Buenos Aires





**Información para el paciente:**

**Período de validez**

2 años entre 2-8 °C (refrigerado en heladera)

En poder del usuario 30 días a temperatura menor de 25°C

**Precauciones especiales de conservación**

Conservar entre 2°C y 8°C (en heladera) en el envase original, sin congelar. Si temporalmente no se dispone de refrigerador, el producto puede ser conservado por el usuario a una temperatura inferior a los 25°C durante un máximo de 30 días; luego debe regresarse a la heladera y utilizarse antes de su fecha de vencimiento.

\*Nota: El mismo texto se utilizará para las presentaciones de 3 y 12 jeringas prellenadas.



**PROYECTO DE ROTULO**

**β-RETISTIM  
INTERFERON BETA 1a RECOMBINANTE HUMANO**

**SOLUCION INYECTABLE**

**INDUSTRIA ARGENTINA**

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

**ENVASES CONTENIENDO:**

1 jeringa prellenada conteniendo 44ug (12 MUI) de Interferón beta -1a  
Incluye aguja estéril y apirógena para aplicación subcutánea \*

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

Interferon Beta-1a	44 ug (12 MUI)
Excipientes	
Albúmina humana	4.0 mg
Manitol	27.3 mg
Acetato de sodio	0.4 mg
Acido acético	1.85 mg
Agua para inyectables c.s.p	0.5 ml

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

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

**Nº DE LOTE:**

**FECHA DE VENCIMIENTO:**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO  
DE SALUD DE LA NACIÓN Y AMBIENTE  
CERTIFICADO Nº**

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN  
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

No utilice este medicamento si observa signos de deterioro.

No utilice éste, ni cualquier otro medicamento en fecha posterior a la de su vencimiento.

**LABORATORIO PC-GEN S.A**  
Ruiz Huidobro 2764, C.A. Buenos Aires CP 1429  
Directora Técnica: Margarita Cecilia Carril  
Elaboración: Estados Unidos 5101, Tortuguitas, CP B1667JHM, Pcia. de Buenos Aires

**Información para el paciente:**

**Período de validez**

2 años entre 2-8 °C (refrigerado en heladera)

En poder del usuario 30 días a temperatura menor de 25°C

**Precauciones especiales de conservación**

Conservar entre 2°C y 8°C (en heladera) en el envase original, sin congelar. Si temporalmente no se dispone de refrigerador, el producto puede ser conservado por el usuario a una temperatura inferior a los 25°C durante un máximo de 30 días; luego debe regresarse a la heladera y utilizarse antes de su fecha de vencimiento.

\*Nota: El mismo texto se utilizará para las presentaciones de 3 y 12 jeringas prellenadas.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-007319-08-2

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0272, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por PC GEN S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: B-RETISTIM.

Nombre/s genérico/s: INTERFERÓN BETA 1a.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ESTADOS UNIDOS Nº 5105 ESQUINA (1016) LUIS SULLIVAN Nº 2961, EL TRIANGULO, MALVINAS ARGENTINAS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (MR PHARMA S.A.).

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

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: B-RETISTIM.



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

Clasificación ATC: L03AB07.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE (EM) RECIDIVANTE - REMITENTE, CAPACES DE ANDAR, QUE HAYAN PRESENTADO AL MENOS 2 BROTES RECURRENTES DE DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA (RECAÍDAS) DURANTE LOS DOS AÑOS ANTERIORES. IFN BETA 1A-R-HU DISMINUYE LA FRECUENCIA Y GRAVEDAD DE LAS RECAÍDAS DURANTE UN PERÍODO DE 4 AÑOS Y RETRASA LA PROGRESIÓN DE LA INCAPACIDAD. EL USO DE IFN  $\beta$  1a-R-HU EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE PROGRESIVA NO SE HA INVESTIGADO AÚN, POR LO QUE DEBE INTERRUMPIRSE EL TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES QUE PRESENTEN ESCLEROSIS MÚLTIPLE PROGRESIVA.

Concentración/es: 12 MUI (44 mcg) DE INTERFERON BETA 1a RECOMBINANTE HUMANO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: INTERFERON BETA 1a RECOMBINANTE HUMANO 12 MUI (44 mcg).

Excipientes: ACETATO DE SODIO 0.40 mg, ACIDO ACETICO 1.85 mg, ALBUMINA HUMANA 4.00 mg, MANITOL 27.30 mg, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 0.50 ml.

Origen del producto: BIOTECNOLÓGICO.

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: CULTIVO DE CÉLULAS RECOMBINANTES CHO (CHINESE HAMSTER OVARY).

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

H



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

Envase/s Primario/s: JERINGA PRELLENADA DE VIDRIO TIPO I CON AGUJA.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 3, 12 JERINGAS PRELLENADAS CON SUS CORRESPONDIENTES AGUJAS ESTERILES Y APIROGÉNAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 3, 12 JERINGAS PRELLENADAS CON SUS CORRESPONDIENTES AGUJAS ESTERILES Y APIROGÉNAS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN HELADERA; TEMPERATURA ENTRE 2°C Y 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: B-RETISTIM.

Clasificación ATC: L03AB07.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE (EM) RECIDIVANTE - REMITENTE, CAPACES DE ANDAR, QUE HAYAN PRESENTADO AL MENOS 2 BROTES RECURRENTE DE DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA (RECAÍDAS) DURANTE LOS DOS AÑOS ANTERIORES. IFN BETA 1A-R-HU DISMINUYE LA FRECUENCIA Y GRAVEDAD DE LAS RECAÍDAS DURANTE UN PERÍODO DE 4 AÑOS Y RETRASA LA PROGRESIÓN DE LA INCAPACIDAD. EL USO DE IFN  $\beta$  1a-R-HU EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE PROGRESIVA NO SE HA INVESTIGADO AÚN, POR LO QUE DEBE INTERRUMPIRSE EL

MA



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

TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES QUE PRESENTEN ESCLEROSIS MÚLTIPLE  
PROGRESIVA.

Concentración/es: 6 MUI (22 mcg) DE INTERFERON BETA 1a RECOMBINANTE  
HUMANO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: INTERFERON BETA 1a RECOMBINANTE HUMANO 6 MUI (22 mcg).

Excipientes: ACETATO DE SODIO 0.40 mg, ACIDO ACETICO 1.85 mg, ALBUMINA  
HUMANA 2.00 mg, MANITOL 27.30 mg, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 0.50  
ml.

Origen del producto: BIOTECNOLÓGICO.

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de  
origen biológico ó biotecnológico: CULTIVO DE CÉLULAS RECOMBINANTES CHO  
(CHINESE HAMSTER OVARY).

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: JERINGA PRELLENADA DE VIDRIO TIPO I CON AGUJA.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 3, 12 JERINGAS PRELLENADAS CON  
SUS CORRESPONDIENTES AGUJAS ESTERILES Y APIROGÉNAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 3, 12 JERINGAS  
PRELLENADAS CON SUS CORRESPONDIENTES AGUJAS ESTERILES Y  
APIROGÉNAS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN HELADERA; TEMPERATURA ENTRE 2°C  
Y 8°C.




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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a PC GEN S.A. el Certificado N° **56986**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de **17 ENE 2013** de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **0272**

  
DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.