



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN Nº

1854

BUENOS AIRES, **20 FEB 2017**

VISTO el Expediente Nº 1-47-1110-792-14-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma BIOSIDUS S.A., 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 ESCLEROFERON/ INTERFERON BETA 1ª HUMANO RECOMBINANTE, la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por las Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11, 7729/11 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

[Handwritten signatures]



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 1854

de Evaluación y Registro de Medicamentos y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose 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 ESCLEROFERON para la indicación solicitada.

Que asimismo, dicha Dirección considera que a los fines de garantizar la seguridad del producto, el patrocinador deberá presentar actualización del Plan de Gestión de Riesgo cada 6 meses debiendo contemplar éste la recopilación de las reacciones adversas e informes dirigidos a esta Administración incluyendo informes periódicos de actualización (PSUR) e informes expeditivos de reacciones a drogas; se deberá detectar el perfil de seguridad de la droga mediante a obtención de señales: pérdida de eficacia debido a generación de anticuerpos neutralizantes y aparición de manifestaciones de hipersensibilidad y generar guía de manejo de la medicación para el profesional de la salud.

Por su parte, la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, enumera las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA; 2) que considera necesario incluir el producto dentro del Sistema De Trazabilidad de Medicamentos; 3) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT*

DISPOSICIÓN N°

1854

modificación del prospecto. 4) que al momento de la solicitud de verificación de primer lote se encuentren cumplimentadas las observaciones descriptas en el acta de peritaje técnico OI 2016/2412-INAME-1481.

Que respecto al punto 2) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud N° 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las 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 asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

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 de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA's) incluidas en el Anexo I de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT*

DISPOSICIÓN N° 11854

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

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

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

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos; la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y la Dirección General de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

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

[Handwritten signatures]



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT*

DISPOSICIÓN N° **854**

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 BIOSIDUS S.A., la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial ESCLEROFERON y nombre genérico INTERFERON BETA 1A HUMANO RECOMBIANTE, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° BIOL 1.2, será elaborada en la República Argentina por BIOSIDUS S.A., con los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los rótulos prospectos e información para el paciente que obran a fojas 1718 a 1719; 1720 a 1721 y 1722 a 1723 para rótulos, desglosándose las fojas 1718 y 1719; a fojas 1724 a 1739; 1740 a 1755 y 1756 a 1771 para prospectos, desglosándose las fojas 1724 a 1739; a fojas 1772 a 1783; 1784 a 1795 y 1796 a 1807 para información para el paciente, desglosándose las fojas 1772 a 1783.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT*

DISPOSICIÓN N° 11854

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 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se 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 5º.- La firma BIOSIDUS S.A., deberá cumplir con la actualización del Plan de Gestión de Riesgos, tramitado y aprobado por expediente N° 1-47-15366-15-0, cada 6 meses debiendo contemplar éste la recopilación de las reacciones adversas e informes dirigidos a esta Administración incluyendo informes periódicos de actualización (PSUR) e informes expeditivos de reacciones a drogas, debiendo además detectar el perfil de seguridad de la droga de anticuerpos neutralizantes y aparición de manifestaciones de hipersensibilidad y generar guía de manejo de la mediación para el profesional de la salud.

ARTÍCULO 6º.- 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 7º.- Hácese saber a la firma BIOSIDUS S.A. que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN Nº 1854

correspondiente modificación del prospecto.

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

ARTÍCULO 9º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente Disposición será de 5 (CINCO) años contados a partir de la fecha impresa en él.

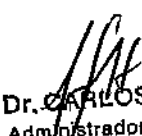
ARTÍCULO 10º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente disposición, Anexo, rótulos, prospectos e información para el paciente aprobados. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente.

Cumplido, archívese

Expediente Nº 1-47-1110-792-14-2

DISPOSICIÓN Nº 1854

Mjrl


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
ANMAT

BIOSIDUS

Escleroferon – Interferón Beta 1a

Original



Proyecto de rótulo

11854

**ESCLEROFERON
INTERFERON BETA 1A**

30 µg.

Solución Inyectable

Industria Argentina - Venta bajo receta

ATC L03AB07

20 FEB 2017

Contenido:

1 jeringa prellenada descartable

1 jeringa prellenada descartable, con aguja para inyección intramuscular

Composición

Cada jeringa prellenada de 0,5 ml contiene:

Interferón beta 1a

30 µg.

Excipientes

Arginina Clorhidrato

Ácido Acético Glacial

Polisorbato 20

Hidróxido de Sodio

Agua para inyectables

POSOLOGIA: Ver prospecto interno

LOTE N°

VENCIMIENTO:

VIA DE ADMINISTRACION: INTRAMUSCULAR.

CONSERVAR REFRIGERADO ENTRE 2 Y 8°C. NO CONGELAR. CONSERVAR EN SU

ENVASE ORIGINAL PROTEGIDO DE LUZ

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por: **BIOSIDUS S.A.**

Constitución 4234, (C1254ABX) Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina

Planta: Av. Los Quilmes 137, Bernal, Provincia de Buenos Aires

ca


VALERIA MAURO
APODERADA
BIOSIDUS S.A.

BIOSIDUS

Escleroferon – Interferón Beta 1a

19854 Original
Proyecto de rótulo



Director Técnico: Dr. Sergio Secchiari. Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N°:

Nota: El mismo texto se utilizará en los envases conteniendo el resto de las presentaciones

A handwritten mark or signature, possibly initials, consisting of a stylized 'S' or similar character.

A large, stylized handwritten signature of Valeria Mauro, enclosed in a large oval loop.

VALERIA MAURO
APODERADA
BIOSIDUS S.A.

**ESCLEROFERON®
INTERFERON BETA 1A**

30 µg.

Solución Inyectable

Industria Argentina - Venta bajo receta

Código ATC: L03AB07

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Escleroferon® 30 microgramos/0,5 ml solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa prellenada de 0,5 ml contiene 30 microgramos (6 millones de UI) de interferón beta 1a.

La concentración de interferón beta 1a es de 30 microgramos por 0,5 ml.

	Composición por unidad de dosis
Interferón beta 1a	30 µg
Arginina clorhidrato	15,8 mg
Ácido Acético Glacial	0,6 mg
Polisorbato 20	0,025 mg
Hidróxido de sodio	c.s.p pH: 4,8
Agua para inyectables	c.s.p. 0,5 mL

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

El color de la solución inyectable debe ser límpido e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Escleroferon® está indicado para el tratamiento de

- Pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple (EM) recidivante. En ensayos clínicos, se caracterizó por dos o más exacerbaciones agudas (recaídas) en los últimos tres años sin evidencia

02

VALERIA MAURO
APODERADA
BIOSIDUS S.A.

de progresión continua entre recaídas; el interferón beta 1a retrasa la progresión de la incapacidad y disminuye la frecuencia de las recaídas.

- Pacientes con un único acontecimiento desmielinizante con un proceso inflamatorio activo, si es lo bastante grave como para justificar el tratamiento con corticosteroides intravenosos, si se han excluido diagnósticos alternativos y si resultan tener un riesgo elevado para el desarrollo de esclerosis múltiple definida clínicamente (ver sección 5.1).

Se deberá interrumpir el tratamiento con Escleroferon® en los pacientes que desarrollen esclerosis múltiple progresiva.

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Adultos: la dosis recomendada para el tratamiento de la EM recidivante es de 30 microgramos (0,5 ml de solución) administrados en inyección intramuscular (IM) una vez por semana (ver sección 6.6). No se ha observado ningún beneficio adicional mediante la administración de una dosis más alta (60 microgramos) una vez a la semana.

Ajuste de la dosis: A fin de ayudar a los pacientes a reducir la incidencia y gravedad de los síntomas pseudogripales (ver sección 4.8), al iniciarse el tratamiento puede efectuarse una fase de ajuste de la dosis. Escleroferon® puede iniciarse en incrementos de $\frac{1}{4}$ de dosis por semana hasta alcanzar la dosis completa (30 microgramos/semana) a la cuarta semana.

Una pauta de ajuste de la dosis alternativa consiste en iniciar la terapia con aproximadamente $\frac{1}{2}$ dosis, una vez por semana, antes de pasar a la dosis total. Para obtener una eficacia adecuada se debe alcanzar y mantener una dosis de 30 μ g una vez por semana tras completarse el período inicial de ajuste de la dosis.

Antes de la inyección, y durante un período adicional de 24 horas tras cada inyección, se aconseja el uso de un analgésico antipirético para disminuir los síntomas pseudogripales asociados con la administración de Escleroferon®. Estos síntomas generalmente se presentan durante los primeros meses de tratamiento.

Población pediátrica: Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia del interferón beta 1a en



adolescentes de 12 a 16 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 4.8 y 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia del interferón beta 1a en niños menores de 12 años. No se dispone de datos.

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

Forma de administración

Se debe cambiar cada semana el punto de inyección intramuscular.

El médico puede prescribir una aguja de 25 mm, de calibre 25 si la considera adecuada para administrar una inyección intramuscular al paciente.

En el momento actual, se desconoce durante cuánto tiempo se deben tratar los pacientes. Los pacientes deben ser evaluados clínicamente después de dos años de tratamiento y la continuación del tratamiento debe ser decidida por el médico prescriptor de una forma individualizada. El tratamiento debe ser interrumpido si el paciente desarrolla EM progresiva crónica.

4.3 Contraindicaciones

- Inicio del tratamiento en el embarazo (ver sección 4.6)
- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al interferón beta recombinante o natural o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con depresión severa activa y/o ideación suicida (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe administrar Escleroferon® con precaución a pacientes con trastornos depresivos anteriores o activos, en particular a aquéllos con antecedentes de ideación suicida (ver sección 4.3). Es sabido que la depresión y la ideación suicida se presentan con mayor frecuencia en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe aconsejar a los pacientes que informen de inmediato a su médico ante cualquier síntoma de depresión y/o ideas de suicidio.



185

14



Se debe controlar estrechamente a aquellos pacientes que muestren signos de depresión durante el tratamiento y tratarlos de manera adecuada. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Escleroferon® (ver secciones 4.3 y 4.8).

Se debe administrar Escleroferon® 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 secciones 4.5 y 4.8).

Se debe tener precaución y se debe vigilar estrechamente cuando se administre Escleroferon® a pacientes con insuficiencia renal o hepática grave y a aquellos pacientes con mielosupresión grave.

Microangiopatía trombótica (MAT): Se han notificado casos de MAT, manifestada como púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), incluidos casos mortales, con medicamentos con interferón beta. Los acontecimientos se notificaron en diferentes momentos del tratamiento y pueden ocurrir transcurridas varias semanas o años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las manifestaciones clínicas incipientes incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (por ejemplo, confusión, paresia) e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio sugestivos de MAT incluyen disminución del recuento de plaquetas, aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) en suero debido a la hemólisis y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en un frotis de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de MAT, se recomienda realizar más pruebas para controlar los niveles de plaquetas en sangre, la LDH en suero, frotis de sangre y función renal. Si se diagnostica MAT, es preciso iniciar el tratamiento inmediatamente (considerar recambio plasmático) y se recomienda suspender inmediatamente Axoferon®.

Síndrome nefrótico: se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes, incluyendo la glomeruloesclerosis focal y segmentaria colapsante (GESFC), enfermedad con cambios mínimos (ECM), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) y glomerulopatía membranosa (GNM) durante el tratamiento con medicamentos a base de interferón beta. Los acontecimientos se notificaron en diversos momentos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con interferón beta. Se recomienda monitorizar periódicamente para detectar signos o síntomas precoces tales como edema, proteinuria y deterioro de la función renal, especialmente en pacientes con mayor riesgo de enfermedad renal. Es necesario tratar inmediatamente el síndrome nefrótico y considerar la suspensión del



VALERIA MAURO
APC DERADA
BIOSIDUS S.A.

tratamiento con Escleroferon®.

Se ha notificado lesión hepática con niveles elevados de enzimas hepáticas en suero, hepatitis, hepatitis autoinmune e insuficiencia hepática con interferón beta en estudios poscomercialización (ver sección 4.8). A veces, estas reacciones se han producido en presencia de otros medicamentos asociados a lesión hepática. No se ha determinado la posibilidad de efectos aditivos debidos a varios medicamentos o a otros agentes hepatotóxicos (p. ej., alcohol). Se debe vigilar en los pacientes la aparición de signos de lesión hepática y se tomarán precauciones cuando se utilicen interferones conjuntamente con otros medicamentos asociados a lesión hepática.

Se debe controlar estrechamente a aquellos pacientes con enfermedades cardíacas tales como angina, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmia por el empeoramiento de su situación clínica durante el tratamiento con Escleroferon®. Los síntomas pseudogripales asociados al tratamiento con interferón beta 1a pueden resultar estresantes para aquellos pacientes con una alteración cardíaca subyacente.

El uso de interferón se asocia con alteraciones analíticas. Por lo tanto, además de las pruebas analíticas que se realizan normalmente para controlar a aquellos pacientes con EM, se recomienda llevar a cabo recuento leucocitario completo y diferencial, recuento de plaquetas y química sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática durante el tratamiento con Escleroferon®. Aquellos pacientes con mielosupresión pueden necesitar una monitorización más estrecha del recuento hematológico completo, con diferencial y de la cifra de plaquetas.

Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos frente al interferón beta. Los anticuerpos de algunos de esos pacientes reducen la actividad del interferón beta 1a *in vitro* (anticuerpos neutralizantes). Los anticuerpos neutralizantes se asocian con una reducción de los efectos biológicos *in vivo* de Escleroferon® y pueden estar potencialmente asociados con una reducción de la eficacia clínica. Se estima que la meseta de incidencia de formación de anticuerpos neutralizantes se alcanza después de 12 meses de tratamiento. Ensayos clínicos recientes con pacientes tratados con interferón beta 1a hasta tres años sugieren que aproximadamente del 5 % al 8 % desarrolla anticuerpos neutralizantes.

La utilización de diversos análisis para detectar los anticuerpos séricos a los interferones limita la

capacidad para comparar la antigenicidad entre diferentes productos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones convencionales en humanos.

La interacción del interferón beta con corticosteroides o con la corticotropina (ACTH) no ha sido estudiada sistemáticamente. Los ensayos clínicos indican que los pacientes con EM pueden recibir interferón beta 1a y corticosteroides o ACTH durante las recidivas.

Se ha comunicado que los interferones reducen la actividad de los enzimas dependientes del citocromo P450 hepático en humanos y animales. Se evaluó el efecto de la administración de interferón beta 1a a alta dosis sobre el metabolismo dependiente de P450 en el mono, y no se observaron cambios en la capacidad de metabolización hepática. Se debe tener precaución cuando se administre Escleroferon® en combinación con otras especialidades farmacéuticas de índice terapéutico estrecho y que dependan en su mayor parte del sistema citocromo P450 hepático para su aclaramiento, tales como antiepilépticos y algunas clases de antidepresivos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos relativos al uso de interferón beta 1a durante el embarazo son limitados. Los datos disponibles indican que puede aumentar el riesgo de aborto espontáneo. El inicio del tratamiento durante el embarazo está contraindicado (ver sección 4.3).

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Si la paciente queda embarazada o tienen intención de quedarse embarazada durante el tratamiento con Escleroferon®, se le debe informar de los riesgos potenciales y considerar la conveniencia de interrumpir el tratamiento (ver sección 5.3). En pacientes con una tasa elevada de recaídas antes del inicio del tratamiento, hay que sopesar el riesgo de una recaída grave después de interrumpir la administración de Escleroferon® en caso de embarazo frente al posible aumento del riesgo de aborto espontáneo.

Lactancia

Se desconoce si el interferón beta 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 Escleroferon®.

Fertilidad

Se han llevado a cabo estudios de fertilidad y desarrollo en el mono rhesus con una forma relacionada del interferón beta 1a. A dosis muy altas, se observaron efectos anovulatorios y abortivos en animales de ensayo (ver sección 5.3).

No hay datos disponibles sobre los efectos del interferón beta 1a sobre la fertilidad masculina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos del interferón beta sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Las reacciones adversas que afectan al sistema nervioso central puede influir ligeramente sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas en pacientes susceptibles (ver sección 4.8).

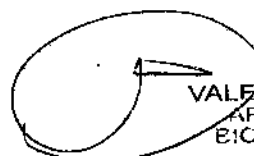
4.8 Reacciones adversas

La incidencia más alta de reacciones adversas asociadas al interferón beta 1a está relacionada con los síntomas pseudogripales. Los síntomas pseudogripales notificados con más frecuencia son dolores musculares, fiebre, escalofríos, sudoración, astenia, cefalea y náuseas. El ajuste de la dosis de Escleroferon® al inicio del tratamiento ha demostrado una reducción en la gravedad e incidencia de síntomas pseudogripales. Los síntomas pseudogripales tienden a ser más acusados al principio del tratamiento y disminuyen en frecuencia con el tratamiento continuado.

Después de las inyecciones pueden aparecer síntomas neurológicos transitorios que recuerden a las exacerbaciones de la EM. En cualquier momento durante el tratamiento pueden aparecer episodios transitorios de hipertensión y/o debilidad muscular intensa que impidan los movimientos voluntarios. Estos episodios tienen una duración limitada, guardan relación temporal con las inyecciones y pueden reaparecer con las siguientes inyecciones. En algunos casos estos síntomas se asocian a síntomas pseudogripales.

Las frecuencias de las reacciones adversas se expresan en pacientes-año, de acuerdo con las siguientes categorías:

- Muy frecuentes (1/10 pacientes-año);
- Frecuentes (1/100 a <1/10 pacientes-año);
- Poco frecuentes (1/1.000 a <1/100 pacientes-año);
- Raras (1/10.000 a <1/1.000 pacientes-año);



- Muy raras (<1/10.000 pacientes-año);
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La unidad paciente-tiempo es la suma de las unidades individuales de tiempo que el paciente del estudio ha estado expuesto al interferón beta 1a antes de experimentar la reacción adversa. Por ejemplo, 100 personas-año podrían corresponder a una reacción observada en 100 pacientes en tratamiento durante un año o en 200 pacientes tratados durante medio año.

En la siguiente tabla se citan las reacciones adversas identificadas en estudios (ensayos clínicos y estudios de observación, con un periodo de seguimiento comprendido entre dos y seis años) y otras reacciones adversas identificadas mediante notificación espontánea tras la comercialización con una frecuencia desconocida.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Exploraciones complementarias Frecuentes	Disminución del recuento de linfocitos, disminución del recuento de leucocitos, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del hematocrito, aumento del potasio en sangre, aumento del nitrógeno ureico en sangre.
Frecuentes	Disminución del recuento de plaquetas.
Frecuencia no conocida	Reducción de peso, aumento de peso, Anomalías en las pruebas de función hepática.
Trastornos cardíacos Frecuencia no conocida	Miocardiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva (ver sección 4.4), palpitaciones, arritmia, taquicardia.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Frecuencia no conocida	Pancitopenia, trombocitopenia.
Raras	Microangiopatía trombótica que incluye púrpura trombótica trombocitopénica /síndrome urémico hemolítico.
Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes	Cefalea.
Frecuentes	Espasticidad muscular, hipoestesia.
Frecuencia no conocida	Síntomas neurológicos, síncope, hipertonía, mareo, parestesias, epilepsia, migraña.

CS

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes Raras	Rinorrea Disnea
Trastornos gastrointestinales Frecuentes	Vómitos, diarrea, náuseas.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes Poco frecuentes Frecuencia no conocida	Erupción, aumento de la sudoración, contusión Alopecia Edema angioneurótico, prurito, erupción vesiculosa, urticaria, agravamiento de la psoriasis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Frecuentes Frecuencia no conocida	Calambres musculares, dolor de cuello, mialgia ² , artralgia, dolor en extremidad, dolor de espalda. Rigidez muscular, rigidez osteoarticular Lupus eritematoso sistémico, debilidad muscular, artritis
Trastornos renales y urinarios Raras	Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis (ver sección 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo")
Trastornos endocrinos Frecuencia no conocida	Hipotiroidismo, hipertiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Frecuente	Anorexia
Infecciones e infestaciones Frecuencia no conocida	Absceso en el punto de inyección ¹
Trastornos vasculares Frecuentes Frecuencia no conocida	Rubor facial Vasodilatación

CP

11854



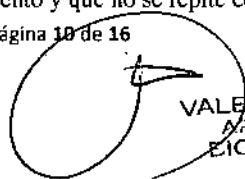
<p>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</p> <p>Muy frecuentes</p> <p>Frecuentes</p> <p>Poco frecuentes</p> <p>Frecuencia no conocida</p>	<p>Síntomas pseudogripales, fiebre², escalofríos², sudoración²</p> <p>Dolor en el lugar de inyección, eritema en el lugar de inyección, hematoma en el lugar de inyección, astenia², dolor, fatiga², malestar, sudoración nocturna</p> <p>Sensación de quemazón en el lugar de inyección</p> <p>Reacción en el lugar de inyección, inflamación en el lugar de inyección, celulitis en el lugar de inyección, necrosis en el lugar de inyección, hemorragia en el lugar de inyección, dolor torácico</p>
<p>Trastornos del sistema inmunológico</p> <p>Frecuencia no conocida</p>	<p>Reacción anafiláctica, shock anafiláctico, reacciones de hipersensibilidad (angioedema, disnea, urticaria, erupción, erupción pruriginosa)</p>
<p>Trastornos hepato biliares</p> <p>Frecuencia no conocida</p>	<p>Insuficiencia hepática</p>
<p>Trastornos de aparato reproductor y de la mama</p> <p>Poco frecuentes</p>	<p>Metrorragia, menorragia</p>
<p>Trastornos psiquiátricos</p> <p>Frecuentes</p> <p>Frecuencia no conocida</p>	<p>Insomnio, depresión</p> <p>Suicidio, psicosis, ansiedad, confusión, labilidad emocional</p>

¹ Se han notificado reacciones en el lugar de inyección, como dolor, inflamación y casos muy raros de absceso o celulitis que hayan requerido intervención quirúrgica.

² La frecuencia de aparición es mayor al comienzo del tratamiento.

³ Puede aparecer un episodio de síncope después de la inyección de Escleroferon®; habitualmente es un episodio aislado que normalmente aparece al comienzo del tratamiento y que no se repite con las siguientes inyecciones.

92


 VALERIA MAURO
 APODERADA
 BIOSIDUS S.A.

Población pediátrica

Los datos limitados publicados indican que el perfil de seguridad en adolescentes de 12 a 16 años que reciben Escleroferon® 30 microgramos por vía intramuscular una vez a la semana es similar al observado en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a la Unidad de Seguridad de Medicamentos de BIOSIDUS S.A. Constitución 4234 (C1254ABX) Buenos Aires, Argentina (54-11) 4909-8049. farmacovigilancia@biosidus.com.ar

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. Sin embargo, ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros especializados:

En Argentina: Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666. Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: interferones, código ATC: L03 AB07.

Los interferones son una familia de proteínas naturales producidas por células eucarióticas en respuesta a infecciones víricas y a diferentes inductores de origen biológico. Los interferones son citocinas que median actividades antivíricas, antiproliferativas e inmunomoduladoras. Se han identificado tres clases principales de interferones: alfa, beta y gamma. Los interferones alfa y beta son interferones de tipo I, y el interferón gamma es un interferón de tipo II. Dichos interferones poseen actividades biológicas superpuestas pero claramente distinguibles. También pueden diferir con respecto a su lugar celular de síntesis.

El interferón beta se produce en varios tipos de células, incluidos los fibroblastos y macrófagos. El interferón beta natural y Escleroferon® (interferón beta 1a) están glicosilados y tienen una única unión N-

VALERIA MAURO
APODERADA
BIOSIDUS S.A.

grupo carbohidrato complejo. Se sabe que la glicosilación de otras proteínas afecta a su estabilidad, actividad, biodistribución y semivida en la sangre. Sin embargo, no se han definido por completo los efectos del interferón beta que dependen de la glicosilación.

Mecanismo de acción

Escleroferon® ejerce sus efectos biológicos mediante su unión a receptores específicos en la superficie de las células humanas. Dicha unión inicia una compleja secuencia de fenómenos intracelulares que conduce a la expresión de numerosos productos y marcadores inducidos genéticamente por el interferón. Entre ellos están la clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (CPH), la proteína Mx, la 2' / 5'-oligoadenilato sintetasa, la β 2-microglobulina y la neopterina. Algunos de estos productos se han medido en el suero y en la fracción celular de la sangre de pacientes tratados con interferón beta 1a. Después de una sola dosis intramuscular de interferón beta 1a, los niveles séricos de dichos productos permanecen altos durante al menos cuatro días e incluso hasta una semana.

Se desconoce si el mecanismo de acción del interferón beta en la EM sigue la misma ruta que los efectos biológicos descritos anteriormente, porque no está bien establecida la fisiopatología de la EM.

Eficacia clínica y seguridad

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

Tras un estudio doble ciego aleatorizado y de comparación de dosis con 802 pacientes con EM recidivante (IFN beta 1a IM 30 µg n = 402, IFN beta 1a IM 60 µg n = 400) no se observaron diferencias estadísticamente significativas o tendencias entre las dosis de IFN beta 1a IM de 30 µg y de 60 µg en cuanto a los parámetros clínicos y mediante imagen por resonancia magnética.

Los efectos de IFN beta 1a IM en el tratamiento de la EM también se demostraron en un ensayo doble ciego aleatorizado con 383 pacientes (IFN beta 1a IM n = 193, placebo n = 190) con un único acontecimiento desmielinizante asociado con al menos dos lesiones cerebrales compatibles en la resonancia magnética. En el grupo de tratamiento con IFN beta 1a IM se observó una reducción del riesgo de experimentar un segundo acontecimiento. También se observó un efecto sobre los parámetros medidos por resonancia magnética. El riesgo estimado de un segundo acontecimiento fue del 50% en tres años y del 39% en dos años en el grupo de placebo y del 35% (tres años) y 21% (dos años) en el grupo de IFN beta 1a IM. En un análisis post-hoc, aquellos pacientes con una resonancia magnética basal con al menos una lesión realizada con gadolinio y nueve lesiones en T2 tuvieron un riesgo de sufrir un segundo acontecimiento del 56 % en el grupo de placebo y del 21 % en el grupo tratado con IFN beta 1a IM a los dos años. Sin embargo, el impacto del tratamiento precoz con IFN beta 1a IM se desconoce incluso en este subgrupo de alto riesgo, ya que el estudio fue principalmente diseñado para evaluar el tiempo hasta el segundo acontecimiento, en lugar de la evolución a largo plazo de la enfermedad. Además, por ahora no hay una definición bien establecida de pacientes de alto riesgo, aunque un planteamiento más conservador es aceptar al menos nueve lesiones hiperintensas en T2 en el estudio inicial y al menos una nueva en T2 o una nueva lesión realizada con gadolinio sobre una resonancia de seguimiento recogida al menos tres meses después de la inicial. En cualquier caso el tratamiento debe considerarse solamente para pacientes clasificados como de alto riesgo.

Población pediátrica

Los datos limitados sobre la eficacia/seguridad de IFN beta 1a IM 15 microgramos por vía intramuscular una vez a la semana (n=8) en comparación con ningún tratamiento (n=8) con un seguimiento durante 4 años mostraron resultados acordes con los observados en adultos, aunque las puntuaciones de EDSS aumentaron en el grupo tratado durante el seguimiento de 4 años; por tanto, esto indica la progresión de la enfermedad. No hay comparación directa con la dosis actualmente recomendada en adultos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Tras la administración intramuscular de IFN beta 1a, el pico de los niveles de actividad antivírica sérica ocurre entre 5 y 15 horas después de la administración y disminuye con una vida media de aproximadamente 10 horas. Con un ajuste adecuado de la tasa de absorción desde el punto de inyección, la biodisponibilidad calculada es de aproximadamente el 40 %. La biodisponibilidad calculada es mayor sin dichos ajustes. La administración subcutánea no puede suplir la administración intramuscular.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

Tolerancia local: no se ha evaluado la irritación intramuscular en animales tras la administración repetida en el mismo punto de inyección.

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

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

VALERIA MAURO
APODERADA
BIOSIDUS S.A.

periodos perinatal y posnatal es limitada.

No hay información disponible sobre los efectos del interferón beta 1a sobre la fertilidad masculina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Precauciones especiales de conservación

Conservar refrigerado (entre 2°C y 8°C). NO CONGELAR.

6.2 Presentaciones:

Solución inyectable

Envases conteniendo 1, 4 y 12 jeringas prellenadas de 0,5 ml de solución inyectable.

Envase conteniendo 1 jeringa prellenada de 0,5 ml de solución inyectable, con 1 aguja para inyección intramuscular

Envase conteniendo 4 jeringas prellenadas de 0,5 ml de solución inyectable, con 4 agujas para inyección intramuscular

Envase conteniendo 12 jeringas prellenadas de 0,5 ml de solución inyectable, con 12 agujas para inyección intramuscular

6.3 Naturaleza y contenido del envase

Jeringa prellenada de 1 ml con capuchón a prueba de manipulaciones y tope de émbolo que contiene 0,5 ml de solución.

Tamaño del envase: caja de una, cuatro o doce jeringas prellenadas de 0,5 ml. Cada jeringa está acondicionada en un blister sellado que también contiene una, cuatro o doce agujas de inyección para vía intramuscular, según corresponda.

6.4 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Escleroferon® se presenta listo para usar en una jeringa prellenada para solución inyectable.

Una vez retirado del refrigerador, dejar que Escleroferon® en jeringa prellenada adquiera la temperatura ambiente (15°C -25°C) durante 30 minutos aproximadamente.

Si la solución inyectable contiene partículas o si tiene cualquier color que no sea claro e incoloro, la jeringa no debe usarse. Se suministra la aguja de inoculación para inyección intramuscular.

Cada jeringa prellenada de Escleroferon® contiene una sola dosis única. La porción no utilizada de cualquier jeringa prellenada debe desecharse.

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

ESTE MEDICAMENTO NO DEBE SER UTILIZADO DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Elaborado y comercializado por **BIOSIDUS S.A.**

Constitución 4234 (1254) Buenos Aires, Argentina

Planta Ind.: Av. Los Quilmes 137, Bernal, Pcia. de Bs. As.

Director Técnico: Dr. Sergio Secchiari, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N°

Fecha de la última revisión autorizada de prospecto:

LINEA GRATUITA DE ATENCION PERSONALIZADA 0800 999 2467 (0800-999-BIOS)

Cy

ESCLEROFERON®
INTERFERON BETA 1A
30 µg.
Solución Inyectable
Industria Argentina - Venta bajo receta
Código ATC: L03AB07

Escleroferon® 30 microgramos/0,5 ml solución inyectable en jeringa prellenada (Interferón beta 1a)

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- 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, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Este prospecto cambia de vez en cuando. Compruebe la posible actualización de este prospecto cada vez que renueve su receta.

Contenido

1. Qué es Escleroferon® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Escleroferon®
3. Cómo usar Escleroferon®
4. Efectos adversos
5. Conservación del Escleroferon®
6. Contenido del envase e información adicional
7. Cómo inyectarse utilizando Escleroferon®

Escleroferon® funciona mejor cuando lo utiliza:

- a la misma hora



- una vez por semana
- periódicamente

No deje su tratamiento con Escleroferon® sin hablar previamente con su médico neurólogo.

1. ¿Qué es Escleroferon®?

El principio activo de Escleroferon® es una proteína llamada interferón beta 1a. Los interferones son sustancias naturales elaboradas por su organismo para protegerle de infecciones y enfermedades. La proteína de Escleroferon® se elabora exactamente con los mismos ingredientes que el interferón beta presente en el organismo humano.

¿Para qué se utiliza Escleroferon®?

Escleroferon® se utiliza para tratar la esclerosis múltiple (EM). El tratamiento con Axoferon® puede ayudar a evitar que empeore, aunque no curará la EM.

Cada paciente tiene síntomas específicos de EM que pueden ser:

- Sensación de inestabilidad o mareo, problemas para caminar, rigidez y espasmos musculares, cansancio, hormigueo 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.

La EM también tiende a exacerbarse cada cierto tiempo: esto es lo que se conoce como recidiva.

Escleroferon® puede ayudar a reducir el número de recidivas que pueda presentar y a frenar los efectos incapacitantes de la EM. Su médico le explicará durante cuánto tiempo puede utilizar Escleroferon® o cuándo interrumpir el tratamiento.

¿Cómo actúa Escleroferon®?

La esclerosis múltiple se asocia a una lesión de las neuronas, ya sea del cerebro o de la médula espinal. En la EM, el sistema de defensa de su organismo reacciona frente a su propia mielina, es decir, el aislamiento que rodea las fibras nerviosas. Cuando se lesiona la mielina, se alteran los mensajes entre el cerebro y las demás partes del organismo. Esto es lo que provoca los síntomas de la EM. Escleroferon® parece que actúa impidiendo que el sistema de defensa de su organismo ataque la mielina.



2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Escleroferon®

Reacciones alérgicas

Como Escleroferon® está elaborado con una proteína, existe una pequeña probabilidad de que aparezca una reacción alérgica.

Información adicional sobre la depresión

No debe utilizar Escleroferon® si padece una depresión severa o tiene pensamientos suicidas. Si tiene depresión, su médico puede aún prescribirle Escleroferon®, pero es importante que le haga saber si ha tenido depresión severa u otro problema similar que afecte a su estado de ánimo.

No use Escleroferon® si:

- Es alérgico al interferón beta o a cualquier componente de este medicamento.
- Si está embarazada, no comience a utilizar Escleroferon®.
- Si padece una depresión grave o tiene ideas de suicidio.

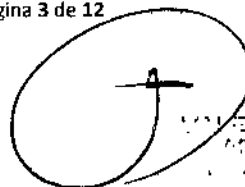
Hable inmediatamente con su médico en cualquiera de estos casos.

Consulte a su médico antes de empezar a usar Escleroferon® si tiene o ha tenido en el pasado:

- Depresión o problemas que afecten a su estado de ánimo
- Pensamientos suicidas. Debe informar inmediatamente a su médico de los cambios en el estado de ánimo, ideas de suicidio, sensación inusual de tristeza, ansiedad o desesperanza.
- Epilepsia u otros trastornos convulsivos no controlados con medicación.
- Problemas renales o hepáticos graves.
- Recuentos bajos de glóbulos blancos (leucocitos) o plaquetas, lo que puede incrementar el riesgo de infección, hemorragia o anemia.
- Problemas de corazón que puedan producir síntomas como dolor torácico (angina de pecho), especialmente después de cualquier actividad; hinchazón de tobillos, dificultad respiratoria (disnea, insuficiencia cardíaca congestiva) o un ritmo cardíaco irregular (arritmias).

Hable con su médico si presenta alguna de estas enfermedades o si empeoran mientras usa Escleroferon®.

Durante el tratamiento, se pueden formar coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños. Estos coágulos podrían afectar a sus riñones. Esto puede ocurrir tras varias semanas o varios años después de



haber comenzado el tratamiento con Escleroferon®.

Su médico posiblemente quiera realizar controles de su tensión arterial, sangre (recuento de plaquetas) y de su función renal.

Informe a su médico de que está utilizando Escleroferon®:

- Si se le va a realizar un análisis de sangre. Escleroferon® puede interferir en los resultados.

En alguna ocasión será necesario que recuerde a otros profesionales médicos que está siendo tratado con Escleroferon®. Por ejemplo, si se le prescriben otros medicamentos o si se le realiza un análisis de sangre, Escleroferon® puede interaccionar con otros fármacos o con el resultado de la prueba.

Interacción de Escleroferon® con otros medicamentos:

Informe a su médico si está utilizando cualquier otro medicamento, especialmente para el tratamiento de la epilepsia o de la depresión. Escleroferon® puede afectar a otros medicamentos o resultar afectado por éstos.

Esto incluye también cualquier medicamento obtenido sin receta.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, no comience a utilizar Escleroferon®.

- Si puede quedar embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo mientras use Escleroferon®.
- Si tiene previsto tener un hijo durante el tratamiento si se queda embarazada mientras se administra Escleroferon®, informe a su médico. Comente con su médico si debe continuar con el tratamiento.
- Si ya está embarazada o cree que podría estarlo, informe a su médico de forma inmediata.
- Si quiere dar de amamantar a su hijo, hable primero con su médico.

Conducción y uso de máquinas

Si tiene sensación de mareo, no conduzca. Escleroferon® puede darle mareos. Si le ocurre esto o si presenta cualquier otro efecto secundario que pueda afectar a su capacidad, no conduzca ni utilice máquinas.



Información importante sobre algunos de los componentes de Escleroferon®:

Este medicamento está esencialmente exento de sodio. Contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por cada dosis semanal.

3. Cómo usar Escleroferon®

Lo ideal es utilizar Escleroferon® a la misma hora el mismo día de cada semana.

Escleroferon® no se debe utilizar en niños menores de 12 años.

Si tiene problemas para manipular Escleroferon®, consulte a su médico quien podrá ayudarle.

Duración del tratamiento con Escleroferon®

Su médico le informará durante cuánto tiempo debe utilizar Escleroferon®. Es importante que lo haga forma regular. No haga ningún cambio que no le haya indicado su médico.

Si se inyecta demasiada cantidad consulte a su médico. No se han notificado casos de sobredosis. Sin embargo, ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros especializados:

En Argentina: Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666. Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Si olvida una inyección

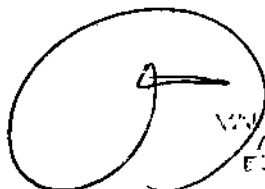
Si se olvida de una dosis, inyecte una dosis tan pronto como sea posible. A continuación deje pasar una semana antes de volver a utilizar Escleroferon®. Continúe la inyección ese día de cada semana. Si tiene un día preferido para utilizar Escleroferon®, hable con su médico para ajustar la dosis y recuperar su día preferido. No se administre dos inyecciones para compensar la inyección olvidada.

4. Posibles efectos adversos

Aunque la lista de posibles efectos adversos puede parecer preocupante, cabe la posibilidad de que no presente ninguno de ellos. Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Si tiene un efecto adverso grave: solicite ayuda médica.

Reacciones alérgicas graves

Si presenta alguno de los síntomas siguientes:



- Hinchazón de cara, labios o lengua
- Dificultad para respirar
- Erupción.

Llame a un médico inmediatamente. No utilice Escleroferon® hasta que haya hablado con un médico.

Depresión

Si presenta algún síntoma de depresión:

- Sensación inusual de tristeza, ansiedad o desesperanza.

Llame a un médico inmediatamente.

Problemas hepáticos

Si presenta alguno de los síntomas siguientes:

- Coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos (ictericia)
- Picazón generalizada
- Sensación de malestar (náuseas y vómitos)
- Hematomas que aparecen fácilmente en la piel

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

Efectos adversos observados en ensayos clínicos

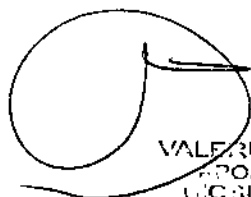
Son efectos adversos notificados por personas durante la evaluación de interferón beta 1a. Las cifras se basan en el número de personas que los presentaron. Dan una idea de la probabilidad de que usted desarrolle efectos adversos similares.

Efectos adversos muy frecuentes (afectan al menos a 1 de cada 10 personas)

- Síntomas seudogripales: dolor de cabeza, dolores musculares, escalofríos o fiebre (vea signos seudogripales más adelante)
- Dolor de cabeza.

Efectos adversos frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 10 personas)

- Pérdida del apetito
- Sensación de debilidad y cansancio
- Dificultad para dormir
- Depresión



- Rubor facial
- Destilación nasal
- Diarrea (deposiciones blandas)
- Sensación de malestar (náuseas o vómitos)
- Entumecimiento u hormigueo de la piel
- Erupción, hematomas cutáneos
- Aumento de la sudoración, sudores nocturnos
- Dolor en músculos, articulaciones, brazos, piernas o cuello
- Calambres musculares, rigidez en músculos y articulaciones
- Dolor, hematoma y enrojecimiento en el sitio de inyección
- Cambios en los análisis de sangre. Los síntomas que podría presentar son cansancio, infección repetida, hematoma o hemorragia sin causa aparente.

Efectos adversos poco frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 100 personas)

- Pérdida de cabello
- Cambios en la menstruación
- Sensación de quemazón en el sitio de inyección.

Efectos adversos raros (afectan a menos de 1 de cada 1.000 personas)

- Dificultad para respirar
- Problemas renales que incluyen cicatrización que puede reducir su función renal

Si presenta alguno o todos de los síntomas siguientes:

- 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.
- Coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños que pueden afectar a sus riñones (púrpura trombótica trombocitopénica o síndrome urémico hemolítico). Los síntomas pueden incluir un aumento de moratones, sangrado, fiebre, debilidad extrema, dolor de cabeza, mareos o aturdimiento. Su médico puede encontrar alteraciones en su sangre y en la función renal.

Si le preocupa alguno de los efectos, hable con su médico.

1854



BIOSIDUS

Escleroferon – Interferón Beta 1a

Información para el paciente

Otros efectos adversos

Estos efectos se han observado en personas que utilizan Escleroferon® pero desconocemos la frecuencia con la que aparecen.

Si se siente mareado, no conduzca.

- Déficit o exceso de actividad del tiroides
- Nerviosismo o ansiedad, inestabilidad emocional, pensamientos irracionales o alucinaciones (ver o escuchar cosas que no son reales), confusión o suicidio
- Entumecimiento, mareo, convulsiones o crisis epilépticas y migrañas
- Percepción de su latido cardíaco (palpitaciones), frecuencia cardíaca rápida o irregular, o problemas de corazón que se acompañan de los siguientes síntomas: capacidad reducida para el ejercicio, incapacidad para permanecer tumbado, dificultad respiratoria o hinchazón de tobillos
- Problemas hepáticos como los descritos previamente
- Urticaria o erupción seudovesiculosa, picazón, empeoramiento de una psoriasis que ya tuviera
- Hinchazón o hemorragia en el sitio de inyección o dolor torácico después de una inyección
- Aumento o pérdida de peso
- Cambios en los resultados de los análisis, como la variación de las pruebas de función hepática.

Si le preocupa alguno de los efectos, hable con su médico.

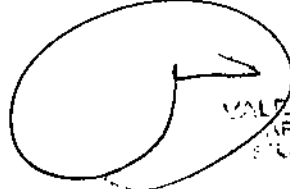
Efectos de la inyección

- Sensación de desmayo: La primera inyección de Escleroferon® puede ser administrada por su médico. Es posible que se maree. Puede que incluso se desmaye. Es improbable que ocurra de nuevo.
- Inmediatamente después de la inyección puede notar los músculos tensos o muy débiles, como si se fuera a repetir la experiencia. Es raro. Sólo ocurre cuando se autoinyecta y los efectos pasan rápidamente. Pueden manifestarse en cualquier momento después de comenzar el tratamiento con Escleroferon®.
- Si nota alguna irritación en la piel u otro problema cutáneo después de una inyección, hable con su médico.

Síntomas seudogripales

Tres formas sencillas para reducir el impacto de los síntomas seudogripales:

1. Adminístrese la inyección con Escleroferon® justo antes de acostarse. Así podrán pasar los efectos



mientras duerme.

2. Tome paracetamol o ibuprofeno media hora antes de la inyección con Escleroferon® y continúe tomándolo durante un día. Hable con su médico o farmacéutico sobre la dosis adecuada.

3. Si tiene fiebre, beba bastante agua para mantenerse hidratado.

Algunas personas refieren que después de usar Escleroferon® se sienten como si tuvieran gripe.

Los signos son:

- Dolor de cabeza
- Dolores musculares
- Escalofríos o fiebre.

Estos síntomas realmente no corresponden a la gripe.

No los puede transmitir a nadie. Son más frecuentes cuando utiliza Escleroferon® por primera vez. Los síntomas seudogripales disminuyen gradualmente a medida que se administran más inyecciones.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través de la Unidad de Seguridad de Medicamentos de BIOSIDUS S.A. Constitución 4234 (C1254ABX) Buenos Aires, Argentina (54-11) 4909-8049. farmacovigilancia@biosidus.com.ar. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

5. Conservación del Escleroferon®

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

No utilice Escleroferon® si observa que:



- La solución tiene color y puede ver partículas flotando.
- La cápsula de garantía de cierre está rota.

Descacho de Escleroferon®.

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.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Escleroferon®

El principio activo es: interferón beta 1a 30 microgramos/0,5 ml.

Los demás componentes son: ácido acético glacial, clorhidrato de arginina, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

Aspecto de Escleroferon® y contenido del envase

Cada envase individual contiene una jeringa prellenada de Escleroferon®, con aguja para inyección intramuscular y únicamente deberá utilizarse después de haber recibido la formación adecuada.

7. Cómo inyectar Escleroferon®

Debe recibir formación sobre cómo inyectarse Escleroferon®

Estas notas son un recordatorio. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Dónde inyectar

- Escleroferon® se inyecta en un músculo, por ejemplo, en los músculos de la región superior del muslo. No se recomienda su inyección en las nalgas.
- Inyecte en un sitio diferente cada semana. Esto implica menos riesgo de irritación cutánea o muscular.
- No utilice regiones de la piel con hematomas, úlceras o infectadas o si presentan una herida abierta.

A. Preparación

1. Extraiga una bandeja de plástico sellada de la heladera (refrigerador).



- Compruebe la fecha de caducidad en la tapa de la bandeja. No utilizar si está vencida.
- Retire completamente la tapa de papel. Compruebe que el blister contiene una jeringa precargada y una aguja de inyección.

2. Permita que se caliente la jeringa

- Déjela a temperatura ambiente durante media hora. Esto hace que la inyección sea más cómoda que si se inyecta procedente directamente de la heladera.

Consejo: NO utilice fuentes externas de calor, como agua caliente, para calentar la jeringa.

3. Lávese bien las manos con agua y jabón y séqueselas con una toalla limpia.

4. Prepare algodón humedecido en alcohol y apósitos de tipo tirta (no suministrados) si los necesita.

Localice una superficie limpia y resistente para depositar el material necesario para la inyección. Sitúe la bandeja sobre la misma.

B. Preparación de la inyección

1. Inspeccione el líquido de la jeringa

Debe ser transparente e incoloro. Si la solución está turbia, no es transparente o contiene partículas en suspensión, no utilice la jeringa prellenada.

2. Conecte la aguja

Abra la aguja para exponer el sitio de conexión. No retire el protector.

Haga presión con la aguja sobre la jeringa.

Gire en el sentido de las agujas del reloj hasta que se bloquee.

Consejo: asegúrese de que la aguja de inyección está firmemente conectada a la jeringa. Puede haber fugas en caso contrario.

Ahora retire el protector plástico de la aguja. No lo gire.

Consejo: si gira el protector de la aguja para retirarlo, también puede desconectar accidentalmente la aguja.

C. Administración de la inyección

Limpie y estire el sitio de inyección

Si es necesario, utilice una gasa o algodón humedecido en alcohol para limpiar la piel en el sitio de inyección que ha elegido. Permita que se seque la piel antes de inyectarse.

Con una mano, estire la piel que rodea el sitio de inyección.

Relaje la musculatura.

2. Administre la inyección

Introduzca la aguja de inyección en el músculo con un movimiento rápido, como si lanzara un dardo, formado un ángulo recto con la piel.

Se debe introducir toda la aguja.

Presione el émbolo lentamente hasta vaciar la jeringa.

ESTE MEDICAMENTO NO DEBE SER UTILIZADO DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado y comercializado por **BIOSIDUS S.A.**

Constitución 4234 (1254) Buenos Aires, Argentina

Planta Ind.: Av. Los Quilmes 137, Bernal, Pcia. de Bs. As.

Director Técnico: Dr. Sergio Secchiari, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N°

Fecha de la última revisión autorizada de prospecto:

LINEA GRATUITA DE ATENCION PERSONALIZADA 0800 999 2467 (0800-999-BIOS)

ANEXO

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

CERTIFICADO N° **05309**
58309

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó 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: BIOSIDUS S.A.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ESCLEROFERON

Nombre Genérico (IFA/s): INTERFERON BETA 1A HUMANO
RECOMBINANTE

Entidad Molecular nueva: No

Concentración: 30 ug

Fórmula farmacéutica: Solución inyectable.

**Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica
o porcentual**

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

El producto terminado se presenta en jeringas prellenadas conteniendo:

Principio activo/ Nombre común	Contenido	Unidad de medida
INTERFERON BETA 1 A	30	ug
Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Arginina clorhidrato	15.8	mg
Polisorbato 20	0.025	mg
Acido acético glacial	0.6	mg
Hidróxido de sodio	Csp pH 4.8	
Agua para inyectables	Csp 0.5	ml

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s

Activos/s: Ingrediente farmacéutico activo de origen biotecnológico

Envase Primario: jeringa de vidrio tipo I, tapones de bromobutilo y teflón.

Contenido por envase primario: jeringas prellenadas de 0.5 ml de solución inyectable.

Presentaciones: envase conteniendo 1 jeringa prellenada de 0.5ml de solución inyectable con 1 aguja para inyección intramuscular, 4 jeringas prellenadas de 0.5 ml de solución inyectable con 4 agujas para inyección intramuscular y 12 jeringas prellenadas de 0.5ml de solución inyectable con 12 agujas para inyección intramuscular.

Período de vida útil: 24 (VEINTICUATRO) MESES

Tel. (+54-11) 4348-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Forma de conservación: 2° a 8° C.

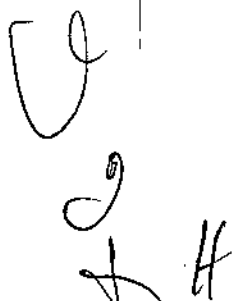
Condición de expendido: venta bajo receta.

Vía/s de administración: Intramucular.

Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s: Pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple (EM) recidivante. En ensayos clínicos, se caracterizó por dos o más exacerbaciones agudas (recaídas) en los últimos tres años sin evidencia de progresión continua entre recaídas, el interferon beta 1A retrasa la progresión de la incapacidad y disminuye la frecuencia de las recaídas. Pacientes con un único acontecimiento demielinizante con un proceso inflamatorio activo, si es lo bastante grave como para justificar el tratamiento con corticosteroides intravenosos, si se han excluido diagnósticos alternativos y sin resultar tener un riesgo elevado para el desarrollo de esclerosis múltiple definida clínicamente.

DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

- Biosidus S.A. Constitución 4234, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Fabricación, control y liberación del ingrediente farmacéutico activo.
- Biosidus S.A. Av. De los Quilmes 137, Bernal, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Fabricación, control de calidad y liberación del producto terminado.



Tel. (+54-1) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE
AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN.**

- Biosidus S.A. Constitución 4234, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
Argentina.

El presente certificado tendrá una validez de 5 (CINCO) años a partir de la
fecha de emisión del mismo.

Expediente N° 1-47-1110-792-14-2

DISPOSICIÓN N°

854

Chiale
Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.