



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-1355-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 5 de Febrero de 2019

Referencia: 1-0047-1110-000327-18-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-1110-000327-18-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CÓNSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L. solicita la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada PLEGRIDY/PEGINTERFERÓN BETA 1A, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 58.529.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgados en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición N° 6077/97.

Que de fojas 234 a 236 obra el Informe Técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°. - Autorízase a la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L. solicita la autorización de nuevos

prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada PLEGRIDY/ PEGINTERFERÓN BETA 1A, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 58.529.

ARTÍCULO 2°.- Acéptese el texto de Prospectos que consta en el Anexo IF-2018-55331166-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptese el texto de Información para el paciente que consta en el Anexo IF-2018-55329324-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexo; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-1110-000327-18-4

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.02.05 16:48:01 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2019.02.05 16:48:06 -03'00'



Biogen

PROYECTO DEL PROSPECTO
PLEGRIDY™ (peginterferón beta-1a) para inyección subcutánea
63 microgramos – 94 microgramos – 125 microgramos
Solución inyectable en Cartucho Prellenado – Via Subcutánea
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada cartucho prellenado de 63 mcg contiene 63 mcg de peginterferón beta 1a* en 0,5ml de solución para inyección.

Excipientes: Clorhidrato de arginina-l 15,8 mg, Acetato de sodio trihidrato 0,79 mg, Ácido acético glacial 0,25mg, Polisorbato 20 0,025mg, Agua para inyección c.s. 0,5ml.

Cada cartucho prellenado de 94 mcg contiene 94 mcg de peginterferón beta 1a* en 0,5ml de solución para inyección.

Excipientes: Clorhidrato de arginina-l 15,8 mg, Acetato de sodio trihidrato 0,79 mg, Ácido acético glacial 0,25mg, Polisorbato 20 0,025mg, Agua para inyección c.s. 0,5ml.

Cada cartucho prellenado de 125 mcg contiene 125 mcg de peginterferón beta 1a* en 0,5ml de solución para inyección.

Excipientes: Clorhidrato de arginina-l 15,8 mg, Acetato de sodio trihidrato 0,79 mg, Ácido acético glacial 0,25mg, Polisorbato 20 0,025mg, Agua para inyección c.s. 0,5ml.

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

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

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

Página 1 de 23

IF-2018-5533-BIOTECNOLOGIA
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 1 de 23



INDICACIONES

Plegridy está indicado para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente en adultos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

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

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

Mecanismo de Acción

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

Efectos Farmacodinámicos

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

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

Se evaluaron las respuestas farmacodinámicas midiendo la inducción de los genes sensibles al interferón, incluidos los genes que codifican 2',5'-oligoadenilato sintetasa (2',5'-OAS), proteína

Página 2 de 23

IF-2018-55331166

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

Página 2 de 23



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

Propiedades Farmacocinéticas

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

Absorción

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

Distribución

Luego de la administración de repetidas dosis de 125 microgramos cada dos semanas por vía subcutánea, el volumen de distribución sin corregir para la biodisponibilidad (media ±DE) fue de 481 ± 105 L.

Biotransformación y eliminación



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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Función hepática

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

Pacientes de edad avanzada

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

Género

Página 4 de 23

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
IF-2018-5533 DIRECTORA TECNICA #ANMAT
APODERADA



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

Raza

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

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad

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

Mutagénesis

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

Carcinogénesis

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

Toxicidad reproductiva

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



progesterona. Se demostró la reversibilidad de los efectos en la duración del ciclo menstrual. Se desconoce la validez de la extrapolación de estos datos preclínicos a los seres humanos. Los datos de estudios con otros compuestos de interferón beta no han demostrado efectos teratogénicos. La información disponible sobre los efectos del interferón beta-1a en los periodos perinatal y posnatal es limitada.

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

Posología

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

Inicio del Tratamiento

Se recomienda que los pacientes comiencen el tratamiento con 63 microgramos en la dosis 1 (día 0), aumentando a 94 microgramos en la dosis 2 (día 14), alcanzando la dosis completa de 125 microgramos en la dosis 3 (día 28) y continuando con la dosis completa (125 microgramos) cada 2 semanas (14 días) a partir de entonces (ver Tabla 1). Se encuentra disponible un Envase de Inicio que contiene las dos primeras dosis (63 microgramos y 94 microgramos).

Tabla 1: Esquema de ajuste de dosis para el inicio

Dosis	Tiempo*	Cantidad(microgramos)	Rótulo cartucho
Dosis 1	Día 0	63	Naranja
Dosis 2	Día 14	94	Azul
Dosis 3	Día 28	125 (dosis completa)	Gris

*Administrado cada 2 semanas (14 días)

El ajuste de la dosis al inicio del tratamiento puede ayudar a atenuar los síntomas seudogripales que pueden aparecer al comienzo del tratamiento con interferones. El uso preventivo y simultáneo de antiinflamatorios, analgésicos y/o antipiréticos puede prevenir o atenuar los síntomas



seudogripales que algunas veces aparecen durante el tratamiento con interferón (ver Reacciones Adversas).

Si se olvida una dosis, esta deberá administrarse lo antes posible.

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

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

Método de Administración

PLEGRIDY se administra por vía subcutánea.

Se recomienda que un profesional de la salud instruya al paciente sobre la técnica correcta para autoadministrarse las inyecciones subcutáneas utilizando el cartucho precargado (autoinyector).

Se debe aconsejar a los pacientes que alternen los sitios de administración de las inyecciones

Página 7 de 23

BIOMAT ARGENTINA SRL
IF-2018-55331-INSTA/ANMAT
MINISTERIO DE SALUD
DIRECTORÍA TÉCNICA
APODERADA

Página 7 de 23



subcutáneas. Los sitios habituales para las inyecciones subcutáneas son el abdomen, brazo y muslo.

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

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

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

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

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al interferón beta o peginterferón natural o recombinante o a alguno de los excipientes.
- Inicio del tratamiento en el embarazo (ver Fertilidad, Embarazo y Lactancia).
- Pacientes con depresión grave activa y/o ideación suicida. (Ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Daño hepático

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

Depresión

PLEGRIDY debe administrarse con precaución a pacientes con trastornos depresivos (ver Contraindicaciones). La depresión ocurre con mayor frecuencia en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe aconsejar a los pacientes que reporten inmediatamente cualquier síntoma de depresión y/o ideas suicidas a su médico tratante.



Los pacientes que muestren signos de depresión deberán ser monitoreados de cerca durante la terapia y deberán ser tratados adecuadamente. Se deberá considerar la interrupción del tratamiento con PLEGRIDY (ver Reacciones Adversas).

Reacciones de hipersensibilidad

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

Reacciones en el lugar de inyección

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

Disminución en el recuento de células en sangre periférica

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

Trastornos renales y urinarios

Síndrome nefrótico

Se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes que incluyen glomeruloesclerosis segmentaria y focal colapsante (GESFC), enfermedad con cambios mínimos (ECM), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) y glomerulopatía

Página 9 de 23

BIOGEN ARGENTINA SRL
IF-2018-5533166 NATANA DIESCO #ANMAT
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA



membranosa (GNM) durante el tratamiento con medicamentos que contienen interferón beta. Los acontecimientos se notificaron en varios puntos de control durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con interferón beta. Se recomienda vigilar periódicamente para detectar signos o síntomas incipientes, por ej., edema, proteinuria e insuficiencia renal, especialmente en pacientes con mayor riesgo de enfermedad renal. Es necesario tratar rápidamente el síndrome nefrótico y se debe considerar la suspensión del tratamiento con PLEGRIDY.

Insuficiencia renal grave

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

Microangiopatía trombótica (MAT)

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

Anomalías de laboratorio

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

Los pacientes con mielosupresión pueden necesitar un monitoreo más intenso del recuento hematológico completo, con diferencial y recuento de plaquetas.

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

Crisis epilépticas

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

Enfermedad cardíaca

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

Immunogenicidad

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

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

Insuficiencia hepática



Se debe tener precaución y considerar un monitoreo estricto cuando se administra PLEGRIDY a pacientes con insuficiencia hepática grave. Se debe monitorear a los pacientes para detectar signos de daño hepático y se deberá tener precaución cuando se usa interferón concomitantemente con otros productos medicinales asociados con daño hepático (ver Reacciones Adversas y Propiedades Farmacocinéticas).

Contenido de sodio

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

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben tomar medidas anticonceptivas efectivas. Si la paciente queda embarazada o tiene intención de quedar embarazada durante el tratamiento con PLEGRIDY, se le debe informar de los posibles riesgos y considerar la posibilidad de discontinuar el tratamiento (ver Datos preclínicos sobre Seguridad). En pacientes con una tasa elevada de brotes antes del inicio del tratamiento, se debe sopesar el riesgo de un brote grave después de interrumpir la administración de PLEGRIDY en caso de embarazo, frente al posible aumento del riesgo de aborto espontáneo.

Embarazo

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

Lactancia



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

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Tabla de reacciones adversas

En los estudios clínicos, un total de 1468 pacientes recibieron PLEGRIDY durante hasta 278 semanas con una exposición general equivalente a 4217 personas-años. 1285 pacientes recibieron por lo menos 1 año, 1124 pacientes habían recibido hasta 2 años, 947 pacientes recibieron por lo menos 3 años y 658 pacientes recibieron por lo menos 4 años de tratamiento con PLEGRIDY. La experiencia en la fase aleatoria no controlada (2 años) del estudio ADVANCE y en el estudio de extensión ATTAIN (tratamiento recibido durante hasta 4 años) fue coherente con la experiencia en la fase placebo controlada de 1 año del estudio ADVANCE.



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

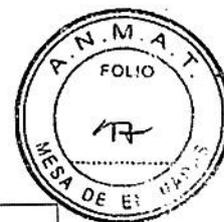
Las RAM se presentan conforme al término preferido de MedDRA y al Sistema de Clasificación de Órganos MedDRA. La incidencia de las reacciones adversas siguientes se expresan de acuerdo con las siguientes categorías:

- Muy frecuente ($\geq 1/10$)
- Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)
- Muy raro ($< 1/10,000$)
- Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Poco frecuente
	Microangiopatía trombótica que incluye púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico*	Rara
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción de hipersensibilidad	Poco frecuente
Trastorno del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Muy frecuente
	Crisis epiléptica	Poco frecuente
Trastorno respiratorio, torácico y del mediastino	Hipertensión arterial pulmonar [†]	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Frecuente
	Vómitos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia ⁵	Frecuente
	Prurito	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	Muy frecuentes
	Artralgia	



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
Trastornos renales y urinarios	Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis	Raras	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Eritema en el lugar de inyección	Muy frecuente	
	Enfermedad seudogripal		
	Pirexia		
	Escalofríos		
	Dolor en el lugar de la inyección		
	Astenia		
	Prurito en el lugar de la inyección		
	Hipertermia	Frecuente	
	Dolor		
	Edema en el lugar de la inyección		
	Calor en el lugar de la inyección		
	Hematoma en el lugar de la inyección		
	Erupción en el lugar de la inyección		
	Hinchazón en el lugar de la inyección		
	Cambio de color en el lugar de la inyección		
	Inflamación en el lugar de la inyección		
	Necrosis en el lugar de la inyección		Rara



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Investigaciones	Aumento de la temperatura corporal	Frecuente
	Aumento de alanina aminotransferasa	
	Aumento de aspartato aminotransferasa	
	Aumento de la gamma-glutamyl-transferasa	
	Disminución de hemoglobina	
	Disminución del recuento de plaquetas	Poco frecuente
	Disminución en el recuento de glóbulos blancos	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Frecuente

*Tipo declarado para los productos con interferón beta (ver sección 4.4).

† Tipo declarado para los productos con interferón beta, ver más abajo *Hipertensión arterial pulmonar*.

‡ Tipo declarado para los productos con interferón

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Síntomas seudogripales

El 47% de los pacientes que recibieron 125 microgramos de PLEGRIDY cada 2 semanas y el 13% de pacientes que recibieron placebo experimentaron síndrome seudogripal. La incidencia de síntomas seudogripales (por ej., enfermedad seudogripal, escalofríos, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor, pirexia) fue mayor al inicio del tratamiento y en general disminuyó a lo largo de los primeros 6 meses. De los pacientes que notificaron síntomas seudogripales, el 90% los notificó con una intensidad leve o moderada. Ninguno se consideró de naturaleza grave. Menos del 1% de los pacientes que recibieron PLEGRIDY durante la fase controlada con placebo del estudio ADVANCE suspendió el tratamiento debido a los síntomas seudogripales. Un estudio a rótulo abierto en pacientes que cambiaron de terapia con interferón beta a un tratamiento con Plegridy evaluó la aparición y duración de los síntomas seudogripales tratados profilácticamente. En los pacientes que experimentaban síntomas seudogripales, el tiempo medio hasta la aparición del

Página 16 de 23

IF-2018-55331-000-ANMAT
BIOGEN ARGENTINA S.R.L.
M. NATALIA PESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 16 de 23



síntoma después de la inyección fue de 10 horas (rango intercuartil, 7 a 16 horas), y la duración media fue de 17 horas (rango intercuartil, de 12 a 22 horas).

Reacciones en el sitio de inyección

Las reacciones en el sitio de inyección (ej., eritema, dolor, prurito o edema en el sitio de inyección) fueron reportadas por el 66% de los pacientes que recibió PLEGRIDY 125 microgramos cada 2 semanas comparada con el 11% de los pacientes que recibió placebo. El eritema en el sitio de inyección fue la reacción más frecuentemente reportada. De los pacientes que experimentaron reacciones en el sitio de inyección el 95% las reportó de leves a moderadas en gravedad. Uno de 1468 pacientes que recibieron PLEGRIDY en estudios clínicos experimentó una necrosis en el sitio de la inyección la cual se resolvió con tratamiento médico estándar.

Alteraciones de las transaminasas hepáticas

La incidencia de aumentos en las transaminasas hepáticas fue mayor en pacientes que recibían PLEGRIDY comparadas con placebo. La mayoría de las elevaciones enzimáticas fueron <3 veces el límite superior al normal (LSN). Las elevaciones de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa (>5 veces LSN), se reportó en el 1% y $<1\%$ de los pacientes tratados con placebo y 2% y $<1\%$ de los pacientes tratados con PLEGRIDY respectivamente. Las elevaciones de transaminasas hepáticas séricas combinadas con bilirrubina elevada se observaron en dos pacientes que ya habían presentado previamente anomalías en las pruebas de la función hepática antes de recibir PLEGRIDY en los ensayos clínicos. Ambos casos se resolvieron luego de discontinuar PLEGRIDY.

Trastornos hematológicos

Se observó una disminución en el recuento de glóbulos blancos de $<3.0 \times 10^9/L$ en el 7% de los pacientes que recibieron PLEGRIDY y en el 1% de los que recibieron placebo. Los recuentos medios de glóbulos blancos no se asociaron con un mayor riesgo de infecciones o infecciones graves. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en el recuento de linfocitos ($<0.5 \times 10^9/L$) ($<1\%$), recuento de neutrófilos ($\leq 1.0 \times 10^9/L$) ($<1\%$) y recuento de plaquetas ($\leq 100 \times 10^9/L$) ($\leq 1\%$) fue similar en los pacientes tratados con PLEGRIDY comparado con los pacientes tratados con placebo. Se reportaron dos casos graves en pacientes tratados con PLEGRIDY: un paciente ($<1\%$) experimentó trombocitopenia grave (recuento de plaquetas $<10 \times 10^9/L$), otro paciente ($<1\%$) experimentó neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<0.5 \times 10^9/L$). En ambos casos, el recuento celular se recuperó luego de discontinuar PLEGRIDY. Se observó una ligera disminución en los recuentos medios de glóbulos rojos (RBC) en los pacientes tratados con PLEGRIDY. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en



el recuento de RBC ($<3.3 \times 10^{12}/L$) fue similar en los pacientes tratados con PLEGRIDY en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Reacciones de hipersensibilidad

Se reportaron eventos de hipersensibilidad en el 16% de los pacientes tratados con PLEGRIDY 125 microgramos cada 2 semanas y en el 14% de los pacientes que recibieron placebo. Menos del 1% de los pacientes tratados con PLEGRIDY experimentaron eventos graves de hipersensibilidad (ej., angioedema, urticaria) y estos se recuperaron prontamente luego de un tratamiento con anti-histamínicos y/o corticoides.

Depresión e ideas suicidas

La incidencia general de eventos adversos relacionados con depresión e ideas suicidas fue 8% para ambos grupos, PLEGRIDY 125 microgramos cada 2 semanas y placebo. La incidencia de eventos graves relacionados con depresión e ideas suicidas fueron similares y bajos ($<1\%$) tanto en el grupo tratado con PLEGRIDY 125 microgramos cada 2 semanas como en el grupo tratado con placebo.

Crisis epilépticas

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

Hipertensión arterial pulmonar

Se han reportado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con el uso de productos con interferón beta. Los eventos se reportaron en varios puntos de control que incluye hasta varios años posteriores al inicio del tratamiento con interferón beta.

Eficacia clínica y Seguridad

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

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



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

Tabla 2: Diseño del estudio

Diseño del estudio	
Historia de la enfermedad	Pacientes con EMRR, con al menos 2 brotes en los últimos 3 años, y 1 brote en el último año, con una puntuación en la escala EDSS de ≤ 5.0
Seguimiento	1 año
Población del estudio	83% pacientes sin tratamiento previo 47% ≥ 2 broten en el año anterior 38% al menos 1 lesión basal con Gd+ 92% ≥ 9 lesiones basales en T2 16% EDSS ≥ 4 17% tratados previamente
Características basales	
Edad media (años)	37
Media/mediana de duración de la enfermedad (años)	3.6 / 2.0
Número medio de brotes en los últimos 3 años	2.5
Puntuación media basal en la escala EDSS	2.5

EDSS: Escala ampliada del estado de discapacidad

Gd+: realizada con gadolinio

PLEGRIDY cada 2 semanas redujo significativamente la tasa anualizada de recaídas (TAR) en un 36% en comparación con el placebo ($p=0.0007$) en un año (Tabla 3) con reducciones consistentes de TAR observadas en subgrupos definidos por las características demográficas y basales. PLEGRIDY también redujo significativamente el riesgo de brote en un 39% ($p=0.0003$), el riesgo de progresión de discapacidad confirmada a las 12 semanas por el 38% ($p=0.0383$) y a las 24 semanas (análisis post-hoc) por el 54% ($p=0.0069$), el número de nuevas lesiones o lesiones que crecen nuevamente en T2 en un 67% ($p<0.0001$), el número de lesiones realizadas con Gd en un 86% ($p<0.0001$) y el número de lesiones hipointensas T1 en comparación con el placebo en un 53% ($p<0.0001$). Se observó efecto del tratamiento a los 6 meses, con PLEGRIDY 125 microgramos cada 2 semanas lo que demuestra una reducción del 61% ($p<0.0001$) en las nuevas lesiones o lesiones que crecen nuevamente en T2 en comparación con placebo. En los criterios de valoración para brote y MRI, el tratamiento con PLEGRIDY 125 microgramos cada dos semanas mostró un efecto de tratamiento numéricamente mayor que el régimen de dosis de PLEGRIDY cada cuatro semanas en 1 año.



Los resultados a los 2 años confirmaron que la eficacia se mantuvo más allá del primer año de tratamiento (estudio controlado con placebo). Los pacientes expuestos a PLEGRIDY cada 2 semanas mostraron reducciones estadísticamente significativas en comparación con pacientes expuestos a PLEGRIDY cada 4 semanas durante 2 años en un análisis post-hoc para los criterios de valoración incluidos en TAR (24%, $p=0,0209$), el riesgo de brote (24%, $p=0,0212$), el riesgo de progresión de discapacidad con 24 semanas de confirmación (36%, $p=0,0459$), y criterios de valoración de RM (lesiones nuevas/que crecen T2 60%, Gd+ 71%, y lesiones hipointensas T1 53%; $p<0,0001$ para todos). En el estudio de extensión ATAIN, la eficacia a largo plazo con Plegridy se mantuvo con un tratamiento continuo hasta 4 años según lo demostrado por las mediciones clínicas y por RM de la actividad de EM. De un total de 1468 pacientes, 658 pacientes continuaron por lo menos durante 4 años el tratamiento con Plegridy.

Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla 3

Tabla 3: Resultados Clínicos y por RM

	Placebo	Plegridy 125 microgramos Cada 2 semanas	Plegridy 125 microgramos Cada 4 semanas
Variables clínicas			
N	500	512	500
Tasa anualizada de brotes	0,397	0,256	0,288
Cociente de tasas		0,64	0,72
IC del 95%		0,50 – 0,83	0,56 – 0,93
Valor p		$p=0,0007$	$p=0,0114$
Proporción de sujetos con brotes	0,291	0,187	0,222
Cociente de tasas		0,61	0,74
IC del 95%		0,47 – 0,80	0,57 – 0,95
Valor p		$p=0,0003$	$p=0,020$
Proporción con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas*	0,105	0,068	0,068
Cociente de tasas		0,62	0,62
IC del 95%		0,40 – 0,97	0,40 – 0,97
Valor p		$p=0,0383$	$p=0,0380$
Proporción con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas*	0,084	0,040	0,058



Cociente de tasas IC del 95% Valor p		0,46 (0,26 – 0,81) p=0,0069	0,67 (0,41 – 1,10) p=0,1116
Variables por RM			
N	476	457	462
Nro. medio [Mediana] de nuevas o que crecen nuevamente lesiones hiperintensas (rango)	13,3 [6,0] (0 – 148)	4,1 [1,0] (0 – 69)	9,2 [3,0] (0 – 113)
Tasa media de lesiones (IC 95%) Valor p		0,33 (0,27, 0,40) p<0,0001	0,72 (0,60, 0,87) 0,0008
Nro. medio [Mediana] de lesiones realizadas con Gd (rango)	1,4 [^] [0,0] (0 – 39)	0,2 [0,0] (0 – 13)	0,9 [0,0] (0 – 41)
% reducción vs. placebo Valor p		86 p<0,0001	36 p=0,0738
Nro. medio [Mediana] de lesiones hipointensas nuevas (rango)	3,8 [1,0] (0 – 56)	1,8 [0,0] (0 – 39)	3,1 [1,0] (0 – 61)
% reducción vs. placebo Valor p		53 p<0,0001	18 0,0815

HR: Cociente de riesgos

IC: Intervalo de confianza

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

[^]n=477

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

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

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

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

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

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



SOBREDOSIS

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

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

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

PRESENTACIONES

Cartucho prellenado (autoinyector para un solo uso)

Una jeringa precargada de Plegridy se encuentra dentro de un cartucho inyector para un solo uso, descartable, con mecanismo de resorte denominado Plegridy Cartucho. La jeringa dentro del cartucho es de vidrio (Tipo I) de 1 ml, precargada con un tapón de caucho de bromobutilo y un protector de aguja rígido de polipropileno y termoplástico que contiene 0,5 ml de solución.

El Estucho de Inicio de Plegridy Cartucho contiene 1 cartucho prellenado de 63 microgramos (con cartucho de etiqueta anaranjada, 1era dosis) y un cartucho prellenado de 94 microgramos (con cartucho de etiqueta azul, 2da dosis) en una bandeja de plástico protectora.

Tamaño de los envases: cajas de dos cartuchos precargados de 125 microgramos (cartuchos con etiquetas de color gris) en una bandeja de plástico protectora.

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

CONSERVACIÓN

Almacenar en heladera entre 2°C y 8°C

No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.



Plegridy puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25°C) durante hasta 30 días mientras se encuentre a resguardo de la luz. Si Plegridy se encuentra a temperatura ambiente durante un total de 30 días, este debe usarse o descartarse. Si no se sabe con certeza si Plegridy se ha conservado a temperatura ambiente por 30 días o más, este deberá descartarse.

Consultas: Centro de Atención a Pacientes con Esclerosis Múltiple (Programa ACOMPAÑAR)
Número de Contacto Telefónico 0800-122-0304

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nro.: 58529

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

Acondicionamiento Primario

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

Acondicionamiento Secundario

Acondicionado por: Biogen (Denmark) Manufacturing ApS, Biogen Allé 1, DK – 3400 Hillerød,
Dinamarca Importado y Distribuido por: BIOGEN ARGENTINA S.R.L. – Av. Libertador 352
Piso 7 (B1638BHF) – Vicente López – Buenos Aires.

Laboratorio: Avenida Castaños No. 3222 – (C1407IHS) CABA
Directora Técnica: Ma. Natalia Riesco Murúa – Farmacéutica
Este prospecto se revisó por última vez: 05/12/2017

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 23 de 23

IF-2018-55331166-APN-DECBR#ANMAT

Página 23 de 23



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-55331166-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 30 de Octubre de 2018

Referencia: PROSPECTO 1110-327-18-4

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.30 17:12:54 -03'00'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.10.30 17:12:56 -03'00'



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
PLEGRIDY™ (peginterferón beta-1a para inyección subcutánea
63 microgramos – 94 microgramos – 125 microgramos
Solución inyectable en cartucho precargado
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lea todo este prospecto cuidadosamente antes de comenzar a utilizar este medicamento ya que contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Puede necesitar volver a leerlo.
- Si tiene alguna consulta adicional, consulte con su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento fue recetado solo para usted. No se lo pase a otros. Puede dañarlos, incluso si presentan los mismos signos de enfermedad que la suya.
- Si sufre cualquier efecto secundario, hable con su médico, farmacéutico o enfermero. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no listado en este prospecto. Ver la sección de Posibles Eventos Adversos.

Qué contiene este prospecto

1. **Qué es Plegridy y para qué se usa**
2. **Lo que debe saber antes de usar Plegridy**
3. **Cómo usar Plegridy**
4. **Posibles efectos secundarios**
5. **Como conservar Plegridy**
6. **Contenido del envase y otra información**
7. **Instrucciones para inyectar Plegridy**

1) ¿Qué es PLEGRIDY y para qué se usa?

¿Qué es PLEGRIDY?

El principio activo en Plegridy es peginterferon beta-1a. Peginterferon beta-1a es una forma modificada del interferon acción prolongada. Los interferones son sustancias naturales producidas en el organismo que ayudan a protegernos de infecciones y enfermedades.

¿Para qué se utiliza PLEGRIDY?

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



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

Cada paciente tiene síntomas específicos de EM. Estos pueden incluir:

- Sensación de inestabilidad o mareo, problemas para caminar, rigidez y espasmos musculares, cansancio, entumecimiento en la cara, brazos o piernas
- Dolor agudo o crónico, problemas vesicales e intestinales, problemas sexuales y problemas visuales
- Dificultad para pensar y concentrarse, depresión

¿Cómo actúa PLEGRIDY?

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

2) ¿Que necesita saber antes de empezar a usar PLEGRIDY?

No use PLEGRIDY

- No use PLEGRIDY:

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

Advertencias y Precauciones

- Si ha tenido alguna vez:

- Depresión o problemas que afecten a su estado de ánimo
- Pensamientos suicidas
- Informe a su médico. Su médico puede aún prescribirle PLEGRIDY pero es importante que sepa si ha tenido depresión u otro problema similar que afecte a su estado de ánimo en el pasado.



-Si tiene alguna de las siguientes afecciones:

- **Problemas renales o hepáticos graves**

- **Irritación en el lugar de inyección**, que puede producir daños en la piel y en los tejidos (*necrosis en el lugar de inyección*). Cuando esté listo para administrarse, siga cuidadosamente las instrucciones descriptas en “*Instrucciones para la inyección de PLEGRIDY*”, al final de este prospecto. Así se reduce el riesgo de reacciones en el lugar de inyección.

- Epilepsia u otros trastornos convulsivos, no controlados con medicación

- Problemas de corazón que puedan producir síntomas como dolor torácico (*angina*), especialmente después de cualquier actividad, hinchazón de tobillos, dificultad respiratoria (*insuficiencia cardíaca congestiva*); o un ritmo cardíaco irregular (*arritmia*).

- Problemas de tiroides

- Recuentos bajos de leucocitos o plaquetas, lo que puede incrementar el riesgo de infección o hemorragia

- Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de inyectar PLEGRIDY si usted presenta alguno de estos efectos. Pueden empeorar mientras usa PLEGRIDY.

Otras consideraciones a tener en cuenta cuando use PLEGRIDY

- Necesitará análisis de sangre para determinar su número de células sanguíneas, bioquímica sanguínea y sus niveles de enzimas hepáticas. Estas pruebas le serán realizadas antes de empezar a usar PLEGRIDY, regularmente luego de haber iniciado tratamiento con PLEGRIDY y luego periódicamente durante el tratamiento, incluso si no presenta síntomas concretos. Estos análisis de sangre se sumarán a las pruebas que se realizan normalmente para controlar su EM.
- El funcionamiento de sus glándulas tiroides se revisará regularmente o en cualquier momento que su médico lo considere necesario por otras razones.
- Pueden darse casos de formación de coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños durante el tratamiento. Estos coágulos de sangre pueden afectar sus riñones. Esto puede ocurrir de varias semanas a varios años después de comenzar tratamiento con PLEGRIDY. Su médico posiblemente quiera controlarle la tensión arterial, la sangre (recuento de plaquetas) y su función renal.

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



Niños y adolescentes

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

Uso de PLEGRIDY con otros medicamentos

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

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

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

Embarazo y lactancia

- Si ya está embarazada no comience a usar PLEGRIDY.
- Si puede quedar embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo mientras use PLEGRIDY.
- Si tiene planificado tener un hijo o queda embarazada mientras usa PLEGRIDY, informe a su médico. Usted y su médico pueden hablar sobre si debe continuar con el tratamiento.
- Si desea amamantar mientras usa PLEGRIDY, hable primero con su médico.

Conducir y utilizar maquinarias

PLEGRIDY puede causarle náuseas (ver "*Posibles efectos secundarios*"). No conduzca ni utilice maquinarias si le ocurre esto o cualquier otro efecto que pueda afectar su capacidad para conducir.

PLEGRIDY contiene sodio

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

3) Cómo usar PLEGRIDY

Siempre utilice este medicamento exactamente como se lo indicó su médico o su farmacéutico. En caso de duda, consulte con su médico o farmacéutico.

**Dosis usual:**

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

Comienzo de Plegridy

Si va a utilizar PLEGRIDY por primera vez, su médico puede aconsejarle que empiece a aumentar gradualmente la dosis para que pueda acostumbrarse a los efectos de PLEGRIDY antes de administrar la dosis completa. Se le facilitará un envase con un Estuche de Inicio que contiene sus 2 primeras inyecciones: un cartucho precargado naranja con PLEGRIDY 63 microgramos (para el día 0) y un cartucho precargado azul con PLEGRIDY 94 microgramos (para el día 14). Después se le entregará un envase de mantenimiento que contiene cartuchos precargados grises con PLEGRIDY 125 microgramos (para el día 28 y luego cada dos semanas).

Lea las instrucciones en "*Instrucciones para inyectar PLEGRIDY*" al final de este prospecto antes de empezar a usar PLEGRIDY.

Use la tabla de registro impreso en el interior de la tapa del envase de inicio para llevar un registro de las fechas de las inyecciones.

Auto inyección

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

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

- Lea y siga las instrucciones dadas en la sección 7 "*Instrucciones para inyectar PLEGRIDY*" antes de empezar.

- **Si tiene problemas** para manipular el cartucho, hable con su médico o enfermero que lo podrán ayudar.

Duración del tratamiento con PLEGRIDY

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

Si usa más PLEGRIDY del que debe

Solo debe inyectarse PLEGRIDY una vez cada 2 semanas.

Página 5 de 19

IF-2018-553293-BIOGEN ARGENTINA S.R.L.
M. NATALIA BIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 5 de 19



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

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

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

Si olvidó usar PLEGRIDY

Usted necesita inyectarse PLEGRIDY una vez cada 2 semanas. Este esquema regular lo ayuda a administrar el tratamiento lo más uniformemente posible.

Si olvida administrarse en su día habitual, inyéctese una dosis lo antes posible y continúe de la forma habitual. Sin embargo, no se inyecta más de una vez en un lapso de 7 días. No se administre dos inyecciones para compensar la inyección olvidada.

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

4) Posibles efectos secundarios

Como ocurre con todos los medicamentos, este puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

- Problemas hepáticos

(Frecuentes – pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Si presenta alguno de los siguientes síntomas:

- Coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos
- Picazón generalizada
- Sensación de malestar, malestar (*náusea y vómitos*)
- Hematomas que aparecen fácilmente en la piel
- **Llame a su médico inmediatamente.** Estos pueden ser signos de un posible problema hepático.



- Depresión

(Frecuente – pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Si presenta:

- Sensación inusual de tristeza, ansiedad o desesperanza
- Tiene pensamientos suicidas
- **Llame a su médico inmediatamente.**

- Reacciones alérgicas graves

(Poco frecuentes – pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Si presenta alguna de las siguientes:

- Dificultad para respirar
- Hinchazón alrededor de la cara (labios, lengua o garganta)
- Erupción o enrojecimiento de la piel
- **Contacte a su médico inmediatamente.**

- Convulsiones

(Poco frecuente – puede afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Si presenta convulsión o ataque epiléptico

- **Contacte a su médico inmediatamente.**

- Daño en el lugar de la inyección

(Raro – puede afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

Si presenta alguno de los siguientes síntomas:

- Cualquier herida abierta en la piel junto con hinchazón, inflamación o salida de líquido alrededor del lugar de inyección
- **Consulte con su médico.**

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

(Raro – puede afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

Si presenta alguno o todos estos síntomas:

- Orina con espuma
- Fatiga
- Hinchazón, especialmente de tobillos y párpados y aumento de peso.
- **Informe a su médico ya que pueden ser manifestaciones de un posible problema renal.**

Página 7 de 19

BIOGEN ARGENTINA SRI
IF-2018-5532912-M2-NATALIA DIESCO #ANMAT
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 7 de 19



- Problemas de la sangre

(Raro – puede afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

Pueden ocurrir los siguientes: formación de coágulos de sangre en vasos sanguíneos pequeños que pueden afectar sus riñones (púrpura trombocitopénica trombótica o síndrome urémico hemolítico). Los síntomas pueden incluir aumento de hematomas, sangrado, fiebre, dolor de cabeza, mareos o sensación de confusión. Su médico puede hallar cambios en su sangre y en el funcionamiento de sus riñones.

Si presenta alguno o todos estos síntomas:

- Aumento de hematomas o sangrado
- Debilidad extrema
- Dolor de cabeza, mareos o sensación de confusión
- **Informe a su médico de inmediato.**

Otros efectos adversos

Efectos adversos muy frecuentes

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

- Síntomas pseudo-gripales. Estos síntomas no corresponden a la gripe, ver abajo. No puede contagiar a nadie.
- Dolor de cabeza
- Dolor muscular (*mialgia*)
- Dolor en las articulaciones, brazos, piernas o cuello (*artralgia*)
- Escalofríos
- Fiebre
- Sensación de debilidad y cansancio (*astenia*)
- Enrojecimiento, picazón o dolor alrededor del lugar de inyección
- **Si alguno de estos efectos lo preocupa, consulte con su médico.**

Síntomas seudogripales: no es realmente una gripe

Los síntomas seudogripales son más frecuentes cuando comienza a utilizar Plegridy. A medida que sigue usando las inyecciones, los síntomas van desapareciendo gradualmente. Ver a continuación algunas formas sencillas de combatir estos síntomas seudogripales si los sufre.

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

1. Evalúe la hora en que se inyecta Plegridy. El comienzo y la finalización de los síntomas seudogripales son diferentes para cada paciente. En promedio, los síntomas seudogripales comienzan aproximadamente 10 horas después de la inyección y duran entre 12 y 24 horas.

Página 8 de 19

IF-2018-55329324-APN-DEGRP#ANMAT
BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 8 de 19



2. Tome paracetamol o ibuprofeno media hora antes de la inyección de Plegridy. Consulte con su médico o farmacéutico sobre cuánto tomar y durante cuánto tiempo.
3. Si tiene fiebre, beba mucha agua para mantenerse hidratado.

Efectos adversos frecuentes

(Pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Sensación de malestar, malestar (*náusea o vómitos*)
- Pérdida de cabello (*alopecia*)
- picazón de la piel (*prurito*)
- Aumento de la temperatura corporal
- Cambios alrededor del lugar de la inyección como hinchazón, inflamación, hematomas, calor, exantema o cambios de color
- Cambios en la sangre, que pueden producir cansancio o capacidad reducida para luchar contra las infecciones
- Aumento de enzimas hepáticas en la sangre (aparecerán en los análisis de sangre)
- **Si alguno de estos efectos lo preocupa, consulte con su médico**

Efectos adversos poco frecuentes

(Pueden afectar a 1 de cada 100 personas)

- Urticaria
- Cambios en la sangre que pueden ser la causa de los hematomas o sangrado sin motivos aparentes.
- **Si alguno de estos efectos lo preocupa, consulte con su médico**

Otros efectos adversos

(Frecuencia desconocida – la frecuencia no puede determinarse a partir de los datos disponibles)

- Hipertensión arterial pulmonar: Una enfermedad de estrechamiento severo de los vasos sanguíneos en los pulmones que resulta en presión arterial alta en los vasos sanguíneos que llevan sangre del corazón a los pulmones. La hipertensión arterial pulmonar se ha observado en varios puntos de control durante el tratamiento, que incluye varios años después de haber iniciado tratamiento con productos que contienen interferon-beta.

Reporte de efectos adversos

Si sufre cualquier efecto adverso, hable con su médico, farmacéutico o enfermero. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no listado en este prospecto.



Usted también puede reportar efectos adversos directamente a través del sistema nacional de reporte. Al reportar efectos adversos usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5) Cómo conservar PLEGRIDY

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

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

- Conservar PLEGRIDY en su estuche original a fin de protegerlo de la luz. Únicamente abra el estuche cuando necesita un nuevo.
- Conservar en heladera (nevera), entre 2° y 8°C.
- No congelar. Deseche cualquier PLEGRIDY que se haya congelado por accidente.
- PLEGRIDY puede conservarse fuera de la heladera a temperatura ambiente (hasta los 25°C) durante 30 días pero debe conservarse **protegido de la luz**.
- Los envases pueden sacarse y volverse a colocar en la heladera en más de una ocasión si es necesario.
- Asegúrese de que el tiempo que pasan los cartuchos precargados fuera de la heladera **no es mayor a 30 días en total**.
- Deseche cualquier cartucho precargado que haya estado fuera de la heladera durante más de 30 días.
- Si no está seguro por cuantos días ha tenido un cartucho precargado fuera de la heladera, deséchelo.
- No utilice este medicamento si observa que:
 - El cartucho está roto.
 - La solución está coloreada, está turbia o puede ver partículas en suspensión.

No arroje ningún medicamento por los desagües o en la basura doméstica. Consulte con su farmacéutico como deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6) Contenido del envase y otra información

Página 10 de 19

IF-2018-55329324-APN/DEC/BR#ANMAT
BIOGEN ARGENTINA SRL.
M. NATALIA BIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 10 de 19



Qué contiene Plegridy

El principio activo es: peginterferon beta-1a.

Cada cartucho de 63 microgramos contiene 63 microgramos de peginterferon beta-1a en 0,5 ml de solución para inyección.

Cada cartucho de 94 microgramos contiene 94 microgramos de peginterferon beta-1a en 0,5 ml de solución para inyección.

Cada cartucho de 125 microgramos contiene 125 microgramos de peginterferon beta-1a en 0,5 ml de solución para inyección.

Los otros ingredientes son: Acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial, clorhidrato de L-arginina, polisorbato 20 y agua para inyección.

Apariencia de Plegridy y contenido del envase

Plegridy es una solución clara incolora para inyección dentro de un cartucho.

Tamaño del envase:

- El Envase de Inicio de Plegridy contiene un cartucho anaranjado de 63 microgramos y un cartucho azul de 94 microgramos.
- Los cartuchos grises de 125 microgramos se proporcionan en envases que contienen dos o seis cartuchos precargados.

En todas las presentaciones las agujas se encuentran insertadas en los cartuchos listas para la inyección.

Puede ocurrir que no todas las presentaciones se encuentren a la venta.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nro. 58529**

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

Empaque Primario

Página 11 de 19

IF-2018-55529-BR#ANMAT
BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 11 de 19



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

Empaque Secundario

Acondicionado por: Biogen (Dinamarca) Manufacturing ApS, Biogen Allé 1, DK – 3400 Hillerød, Dinamarca

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

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

Directora Técnica: Ma. Natalia Riesco Murua – Farmacéutica

Este prospecto se revisó por última vez: 05/dic./2017

Instrucciones para la inyección de Plegridy

ANTES DE EMPEZAR

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

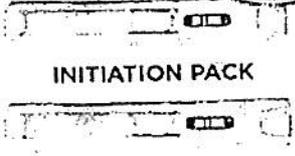
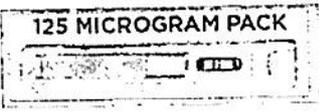
Antes de usar por primera vez el cartucho de Plegridy, su médico o enfermero debe enseñarle (o a su cuidador) cómo preparar e inyectar correctamente el cartucho de Plegridy.

Esquema de dosis

Plegridy es un cartucho para usar una sola vez. No puede re-utilizarse. Retire el cartucho correcto de Plegridy del envase. El cartucho del Envase de Inicio de Plegridy contiene sus dos primeras inyecciones para ajustar gradualmente su dosis.

Cuando	Qué dosis	Qué envase
Día 0 (63 microgramos)	Primera inyección: 63 microgramos, seleccione el cartucho anaranjado	



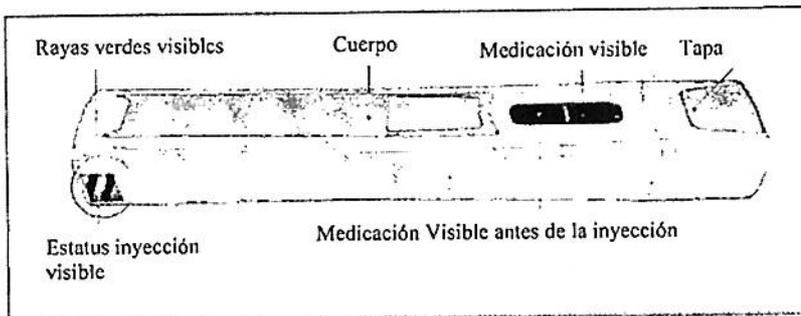
Día 14 (94 microgramos)	Segunda inyección: 94 microgramos, seleccione el cartucho azul	 INITIATION PACK
Día 28 y luego cada 2 semanas (125 microgramos)	Inyección de dosis completa: 125 microgramos, seleccione el cartucho gris	 125 MICROGRAM PACK

No use más de un cartucho en un periodo de 14 días (cada 2 semanas).

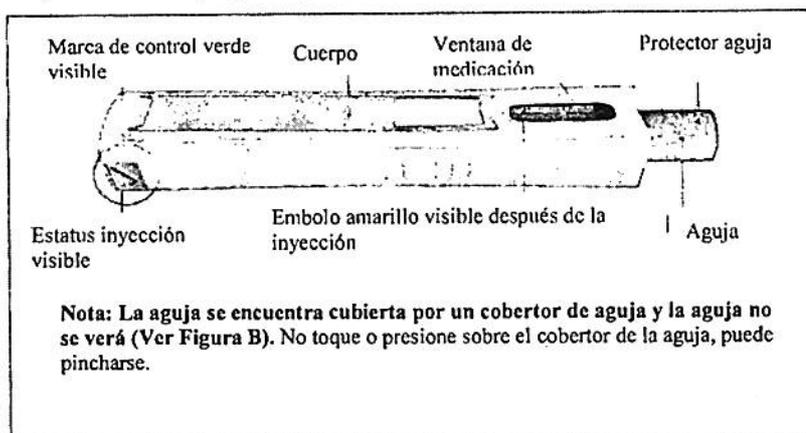
PREPARACIÓN PARA LA INYECCIÓN

Conozca las características del cartucho

Antes de usar (Figura A)



Después de usar (Figura B)



Preparar la superficie de trabajo



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

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

- Paño con alcohol
- Gasa
- Apósito / curita
- Un recipiente resistente a la punción para la eliminación de los cartuchos.

Extraer de heladera

Extraiga 1estucho de Plegridy de la heladera y seleccione el cartucho correcto.

Coloque el estuche nuevamente en la heladera luego de haber tomado el primer cartucho. Si no tiene una heladera disponible, ver sección 5 "*Cómo conservar Plegridy*".

Compruebe el estado del envase y del cartucho

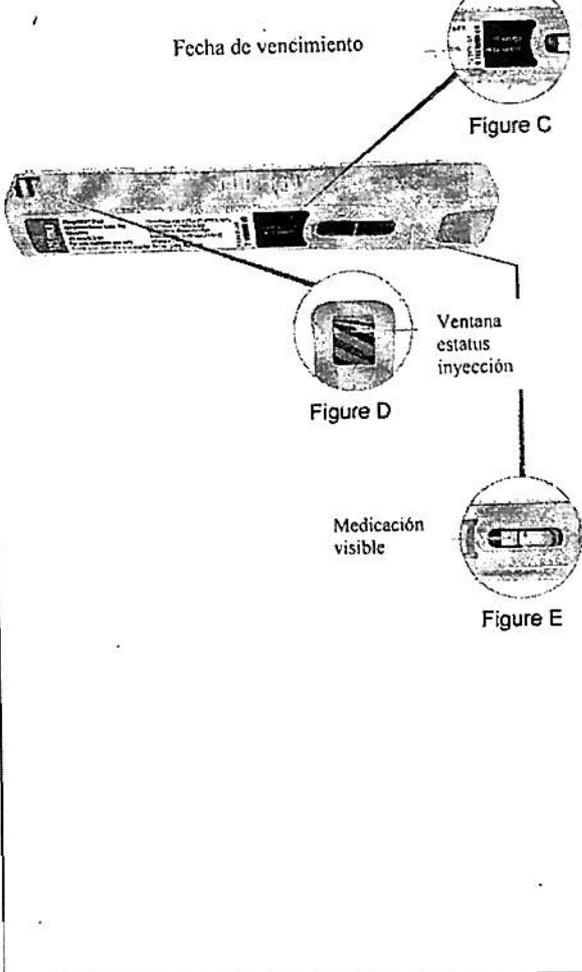
Controle la fecha de vencimiento impresa en el cartucho (Figura C) y en el estuche.

No use el cartucho una vez pasada la fecha de vencimiento.

Permitir que Plegridy alcance temperatura ambiente antes de inyectar. Esto toma alrededor de 30 minutos.

No use Fuentes externas de calor tales como agua tibia para entibiar el cartucho de Plegridy.

Controlar el cartucho de Plegridy

<p>Controle el estatus de la inyección. Asegúrese que las líneas verdes estén visibles (Figura D). No use el cartucho a menos que la ventana con estatus de la inyección muestre líneas verdes.</p> <p>Controle que el líquido sea claro e incoloro en la ventana de medicación (Figura E). No use el cartucho de Plegridy si se ve coloreado, turbio o contiene partículas flotantes. Puede ver burbujas. Esto es normal</p>	 <p>Fecha de vencimiento Figure C</p> <p>Ventana estatus inyección Figure D</p> <p>Medicación visible Figure E</p>
---	---

ADMINISTRACIÓN DE LA INYECCIÓN

- El cartucho de Plegridy se inyecta bajo la piel (*inyección subcutánea*).
- Inyectar el cartucho de Plegridy exactamente como se lo enseñó su médico o enfermero.
- No inyecte en una zona del cuerpo que tenga la piel irritada, enrojecida, con hematoma, infectada o cicatrizada. Rote los lugares que usa para aplicarse la inyección. No utilice siempre el mismo lugar de inyección para las demás inyecciones.
- No retire el protector hasta que esté listo para aplicar la inyección.
- Lave sus manos con agua y jabón.

1. Elija el lugar de la inyección (Figura F)

El cartucho de Plegridy debe inyectarse en el muslo, abdomen o parte superior trasera del brazo.

Elija un lugar de inyección y limpie la piel con algodón humedecido en alcohol o torunda.

Permita que se seque el lugar de inyección antes de inyectar la dosis.

No vuelva a tocar esa zona antes de administrar la inyección.

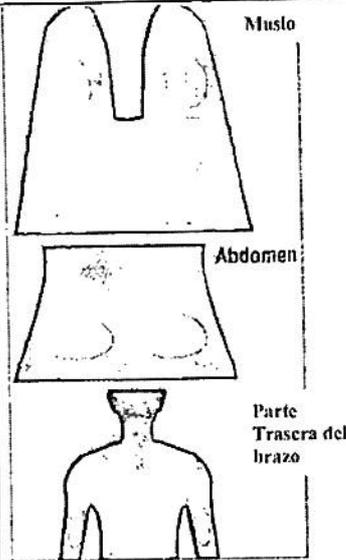


Figure F

2. Retire la Tapa (Figura G)

Tire de la tapa para quitarla y descártela.

No vuelva a tapar el cartucho de Plegridy.

La aguja está cubierta por un protector y no estará visible.

No toque o presione el protector de la aguja, puede pincharse y lastimarse.

El cartucho de Plegridy está listo para usar una vez que retira la tapa.

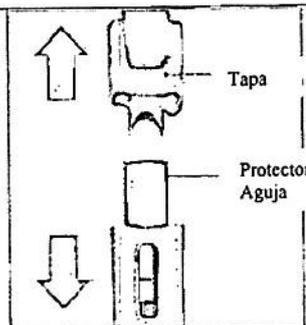


Figure G

3. Ponga el cartucho en posición y controle (Figura H)

Coloque el cartucho de Plegridy en el lugar que haya elegido.

Debe sostener el cartucho de Plegridy en un ángulo de 90° con respecto al lugar de inyección de manera que pueda observar las líneas verdes en la ventana de estatus de inyección.

No use el cartucho de Plegridy a menos que pueda ver las líneas verdes en la ventana de estatus de inyección.

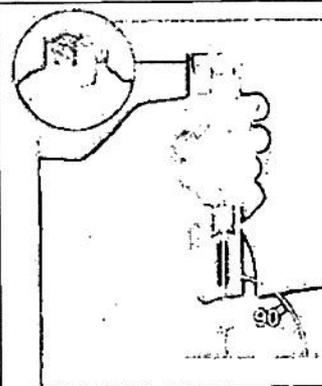


Figure H

4. Inyecte el medicamento (Figura I)

Presione el cartucho sobre el lugar de la inyección y sostenga. Al presionar el cartucho hacia abajo introducirá la aguja y automáticamente comenzará la inyección.

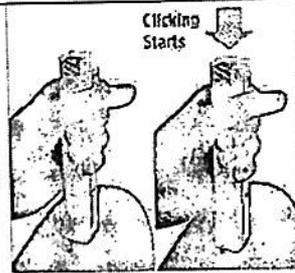


Figura I

No levante el cartucho.

No haga ningún movimiento hasta que la inyección finalice.

Continúe presionando con firmeza hasta que la inyección finalice.

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

Durante el proceso de inyección (Figura J):

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

Los clics del cartucho dejarán de sonar cuando la inyección haya finalizado. Esto toma alrededor de 5 segundos.



Figure J

Compruebe que las marcas verdes aparecen en la ventana de estatus de la medicación.

5. Retire el cartucho del lugar (Figura K)

Levante el cartucho de Plegridy del lugar de inyección.

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

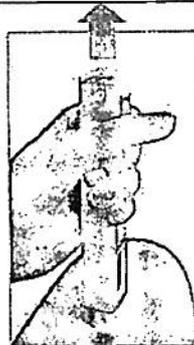


Figure K

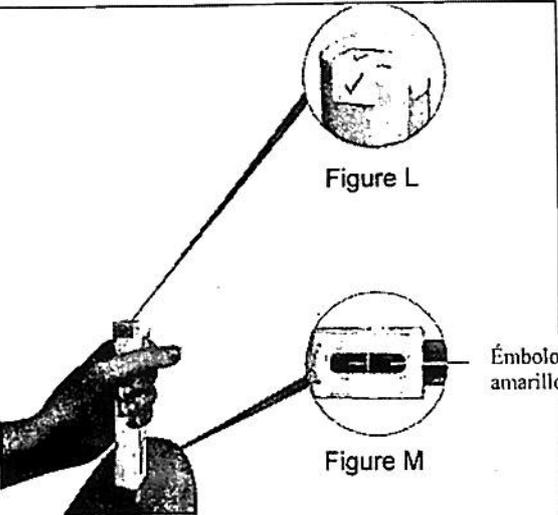
DESPUÉS DE LA INYECCIÓN

Cuidados en el lugar de la inyección

Presione el lugar de inyección durante unos segundos con gas estéril.

Si sangra, limpie la sangre.

En caso de ser necesario, póngase un apósito adhesivo

Confirme la dosis administrada	
<p>Verifique el estatus de la ventana de inyección. Debe ver una marca verde en el estatus de la ventana de inyección (Figura L).</p> <p>Verifique la ventana de medicación. Debe ver un émbolo amarillo en la ventana de medicación (Figura M)</p> <p>Un émbolo Amarillo extendido indica que se ha administrado con éxito la dosis completa.</p> <p>No reutilice el cartucho.</p>	 <p>Figure L</p> <p>Figure M</p> <p>Émbolo amarillo</p>

Deseche el cartucho

Descarte el cartucho de Plegridy usado dentro de un contenedor seguro especial, como por ejemplo recipiente para objetos corto punzantes.

Consulte con su médico, farmacéutico o enfermero para conocer la mejor manera de descartar el recipiente.

Registre la fecha y el lugar

Registre la fecha y el lugar de administración de cada inyección.

Para las inyecciones del Envase de Inicio, puede usar el recuadro de registro impreso en la parte interior de la tapa del envase de inicio de tratamiento.



Controle el lugar de la inyección

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

Advertencias generales

No reutilice el cartucho de Plegridy.
No comparta el cartucho de Plegridy.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-55329324-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 30 de Octubre de 2018

Referencia: INF. PACIENTE 1110-327-18-4

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.30 17:07:25 -03'00'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.10.30 17:07:26 -03'00'