



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

6616

BUENOS AIRES, **26 OCT 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011250-06-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de Estados Unidos, país integrante del Anexo I del Decreto 150/92.

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

07

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

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de



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

DISPOSICIÓN Nº 6616

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

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

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

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nº 1490/92 y Nº 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

Handwritten marks and signature



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

DISPOSICIÓN Nº 6616

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

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

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

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

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

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta

5

Handwritten signature



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

DISPOSICIÓN Nº 6616

Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

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

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-011250-06-2

DISPOSICIÓN Nº: **6616**


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





Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **6616**

Nombre comercial: ADAGIO

Nombre/s genérico/s: INTERFERON BETA 1 A

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VILLEGAS 1320/1510, SAN JUSTO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE (2).

Nombre Comercial: ADAGIO 22

Clasificación ATC: L03A B07

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LAS FORMAS RECIDIVANTES DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE PARA DISMINUIR LA FRECUENCIA DE EXACERBACIONES CLÍNICAS Y RETRASAR LA INCAPACIDAD FÍSICA. SE

u

g



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.7.

DESCONOCE LA EFICACIA DEL INTERFERON B1 ALFA EN LAS FORMAS
PROGRESIVAS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

Concentración/es: 0.022 MG de INTERFERON BETA 1A.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: INTERFERON BETA 1A 0.022 MG.

Excipientes: ACIDO ACETICO GLACIAL 0.918 MG, AGUA PARA INYECTABLES
C.S.P. 0.5 ML, ALBUMINA HUMANA 2 MG, ACETATO DE SODIO ANHIDRO 0.241
MG, MANITOL 27.3 MG.

Origen del producto: Biotecnológico

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: JERINGA DE VIDRIO NEUTRO INCOLORO PRELLENADA

Presentación: 1, 3, 6, 12, 24, 36 Y 48 JERINGAS PRE-LLENADAS CON 0.5 ML DE
SOLUCIÓN INYECTABLE.

Contenido por unidad de venta: 1, 3, 6, 12, 24, 36 Y 48 JERINGAS PRE-LLENADAS CON
0.5 ML DE SOLUCIÓN INYECTABLE.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: EN LA HELADERA, NO CONGELAR ALEJADO DE LA LUZ;
desde: 2 °C. hasta: 8 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE (2).

57

h



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

Nombre Comercial: ADAGIO 44.

Clasificación ATC: L03A B07.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LAS FORMAS RECIDIVANTES DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE PARA DISMINUIR LA FRECUENCIA DE EXACERBACIONES CLÍNICAS Y RETRASAR LA INCAPACIDAD FÍSICA. SE DESCONOCE LA EFICACIA DEL INTERFERON B1 ALFA EN LAS FORMAS PROGRESIVAS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

Concentración/es: 0.044 MG de INTERFERON BETA 1A.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: INTERFERON BETA 1A 0.044 MG.

Excipientes: ACIDO ACETICO GLACIAL 0.918 MG, ALBUMINA HUMANA 4 MG, ACETATO DE SODIO ANHIDRO 0.241 MG, MANITOL 27.3 MG, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 0,5 ML.

Origen del producto: Biotecnológico

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: JERINGA DE VIDRIO NEUTRO INCOLORO PRELLENADA

Presentación: 1, 3, 6, 12, 24, 36 Y 48 JERINGAS PRE-LLENADAS CON 0.5 ML DE SOLUCIÓN INYECTABLE.

Contenido por unidad de venta: 1, 3, 6, 12, 24, 36 Y 48 JERINGAS PRE-LLENADAS CON 0.5 ML DE SOLUCIÓN INYECTABLE.

Período de vida Útil: 24 meses

0.7



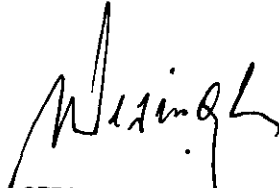
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Forma de conservación: EN LA HELADERA, NO CONGELAR ALEJADO DE LA LUZ;
desde: 2 °C. hasta: 8 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°:

6616


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





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

ANEXO II

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

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N° **6616**

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

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



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-011250-06-2

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **6616**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por LABORATORIO PABLO CASSARA S.R.L., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ADAGIO

Nombre/s genérico/s: INTERFERON BETA 1 A

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VILLEGAS 1320/1510, SAN JUSTO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

01

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE (2).

Nombre Comercial: ADAGIO 22

Clasificación ATC: L03A B07

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LAS FORMAS RECIDIVANTES DE LA



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.7.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE PARA DISMINUIR LA FRECUENCIA DE EXACERBACIONES CLÍNICAS Y RETRASAR LA INCAPACIDAD FÍSICA. SE DESCONOCE LA EFICACIA DEL INTERFERON B1 ALFA EN LAS FORMAS PROGRESIVAS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

Concentración/es: 0.022 MG de INTERFERON BETA 1A.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: INTERFERON BETA 1A 0.022 MG.

Excipientes: ACIDO ACETICO GLACIAL 0.918 MG, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 0.5 ML, ALBUMINA HUMANA 2 MG, ACETATO DE SODIO ANHIDRO 0.241 MG, MANITOL 27.3 MG.

Origen del producto: Biotecnológico

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: JERINGA DE VIDRIO NEUTRO INCOLORO PRELLENADA

Presentación: 1, 3, 6, 12, 24, 36 Y 48 JERINGAS PRE-LLENADAS CON 0.5 ML DE SOLUCIÓN INYECTABLE.

Contenido por unidad de venta: 1, 3, 6, 12, 24, 36 Y 48 JERINGAS PRE-LLENADAS CON 0.5 ML DE SOLUCIÓN INYECTABLE.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: EN LA HELADERA, NO CONGELAR ALEJADO DE LA LUZ; desde: 2 °C. hasta: 8 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.



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

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE (2).

Nombre Comercial: ADAGIO 44.

Clasificación ATC: L03A B07.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LAS FORMAS RECIDIVANTES DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE PARA DISMINUIR LA FRECUENCIA DE EXACERBACIONES CLÍNICAS Y RETRASAR LA INCAPACIDAD FÍSICA. SE DESCONOCE LA EFICACIA DEL INTERFERON B1 ALFA EN LAS FORMAS PROGRESIVAS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

Concentración/es: 0.044 MG de INTERFERON BETA 1A.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: INTERFERON BETA 1A 0.044 MG.

Excipientes: ACIDO ACETICO GLACIAL 0.918 MG, ALBUMINA HUMANA 4 MG, ACETATO DE SODIO ANHIDRO 0.241 MG, MANITOL 27.3 MG, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 0,5 ML.

Origen del producto: Biotecnológico

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: JERINGA DE VIDRIO NEUTRO INCOLORO PRELLENADA

Presentación: 1, 3, 6, 12, 24, 36 Y 48 JERINGAS PRE-LLENADAS CON 0.5 ML DE SOLUCIÓN INYECTABLE.

Contenido por unidad de venta: 1, 3, 6, 12, 24, 36 Y 48 JERINGAS PRE-LLENADAS CON 0.5 ML DE SOLUCIÓN INYECTABLE.



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

Período de vida Útil: 24 meses


Forma de conservación: EN LA HELADERA, NO CONGELAR ALEJADO DE LA LUZ;
desde: 2 °C. hasta: 8 °C..

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIO PABLO CASSARA S.R.L. el Certificado N°
55851, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de
26 OCT 2010 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa
en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

6616


Dr. OFETO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE RÓTULO

6616

1



**ADAGIO 22
INTERFERON BETA 1 a**

INYECTABLE

INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA

Contenido: 1, 3, 6, 12, 24, 36 y 48 jeringas pre-llenadas de 0,5ml.

Fórmula:

Cada jeringa pre-llenada contiene:

Interferón beta 1 a	22	mcg
Acido acético glacial	0,918	mg
Acetato de sodio anhidro	0,241	mg
Manitol	27,30	mg
Albúmina	2,00	mg
Agua para inyectables c.s.p.	0,5	ml

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN / MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Ver Prospecto adjunto.

LOTE N°:

FECHA DE VENCIMIENTO:

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en heladera entre 2°C a 8°C. NO CONGELAR. Si temporalmente no se dispone de refrigeración, puede conservarse a temperatura inferior a 25°C durante 30 días alejado del calor y la luz..

No utilizar superada la fecha de vencimiento.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096
C1408GBV - Cdad. de Bs.As.

DIRECTOR TÉCNICO
MARÍA LUZ CASSARÁ
FARMACÉUTICO

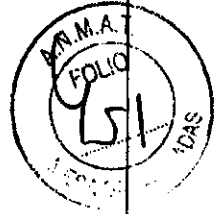
LABORATORIO
PABLO CASSARÁ S.R.L.

SOCIO GERENTE
JORGE ALBERTO CASSARÁ

PROYECTO DE RÓTULO

6616

2



**ADAGIO 44
INTERFERON BETA 1 a**

INYECTABLE

**INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA**

Contenido: 1, 3, 6, 12, 24, 36 y 48 jeringas pre-llenadas de 0,5ml.

Fórmula:

Cada jeringa pre-llenada contiene:

Interferón beta 1 a	44	mcg
Acido acético glacial	0,918	mg
Acetato de sodio anhidro	0,241	mg
Manitol	27,30	mg
Albúmina	4,00	mg
Agua para inyectables c.s.p.	0,5	ml

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN / MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Ver Prospecto adjunto.

LOTE N°:

FECHA DE VENCIMIENTO:

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en heladera entre 2°C a 8°C. NO CONGELAR. Si temporalmente no se dispone de refrigeración, puede conservarse a temperatura inferior a 25°C durante 30 días alejado del calor y la luz..

No utilizar superada la fecha de vencimiento.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096
C1408GBV - Cdad. de Bs.As.

DIRECTOR TÉCNICO
MARÍA LUZ CASSARÁ
FARMACÉUTICO

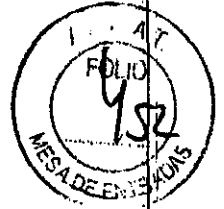
LABORATORIO
PABLO CASSARÁ S.R.L.

SOCIO GERENTE
JORGE ALBERTO CASSARÁ

6616

1

PROYECTO DE PROSPECTO



**ADAGIO 22
ADAGIO 44
INTERFERON BETA 1 a
INYECTABLE**

INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA

Fórmula:

Cada jeringa pre.-llenada de ADAGIO 22 contiene:

Interferón beta 1 a	22	mcg.
Acido acético glacial	0,918	mg
Acetato de sodio anhidro	0,241	mg
Manitol	27,30	mg
Albúmina	2,00	mg
Agua para inyectables c.s.p.	0,5	ml

Cada jeringa pre.-llenada de ADAGIO 44 contiene:

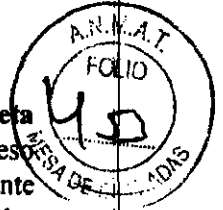
Interferón beta 1 a	44	mcg
Acido acético glacial	0,918	mg
Acetato de sodio anhidro	0,241	mg
Manitol	27,30	mg
Albúmina	4,00	mg
Agua para inyectables c.s.p.	0,5	ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Inmunomodulador, antiviral con propiedades antiproliferativas. Código ATC: L03 AB

INDICACIONES: ADAGIO 22 / ADAGIO 44 / INTERFERÓN Beta - 1 a está indicado en el tratamiento de pacientes con formas recidivantes de esclerosis múltiple para disminuir la frecuencia de exacerbaciones clínicas y retrasar la acumulación de incapacidad física. La eficacia en esclerosis múltiple progresiva no se ha establecido.

LABORATORIO
FABLO CASSARA S.R.L.

SOCIO GERENTE
ENRIQUE ALBERTO CASSARA



ACCIÓN FARMACOLOGICA: ADAGIO 22 / ADAGIO 44 / INTERFERÓN Beta

- 1 a es una glicoproteína purificada compuesta por 166 aminoácidos con un peso aproximado de 22.500 daltons. Se produce a través de tecnología de ADN recombinante en células ováricas de Hamster chino modificadas a través de ingeniería genética a las cuales se ha introducido el gen del interferón beta humano. Está constituido por la secuencia original de aminoácidos del interferón beta humano. Tanto el interferón beta humano como el interferón beta -1 a están glicosilados, conteniendo cada uno un único complejo carbohidrato asociado a su región N- terminal.

Está dotado de propiedades inmunomoduladoras, antivirales y antiproliferativas. Sus efectos biológicos se ejercen a través de la unión a receptores específicos de la superficie celular. El interferón beta es producido por varios tipos celulares, incluidos los fibroblastos y los macrófagos. La unión del interferón beta a sus receptores inicia una compleja cascada de eventos intracelulares que determina la producción de proteínas expresadas por la activación génica resultante de esta unión, así como los marcadores biológicos que incluyen a la 2', 5',- oligoadelina sintetasa, la beta 2-microglobulina y la neopterina, los cuales pueden actuar como mediadores de actividades biológicas.

FARMACOCINETICA: La farmacocinética del interferón beta-1 a en pacientes con esclerosis múltiple aun no ha sido evaluada.

No se ha establecido la farmacocinética en pacientes pediátricos y geriátricos ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Farmacodinamia: La relación entre los niveles de interferón beta - 1 a y la actividad farmacodinámica mensurable de los efectos de interferón beta - 1 a en la esclerosis múltiple aún no se conoce. No se observó correlación entre los parámetros farmacodinámicos y el sexo del paciente.

Estudios clínicos: Dos estudios clínicos multicéntricos evaluaron la seguridad y eficacia de Interferón beta - 1 a en pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante.

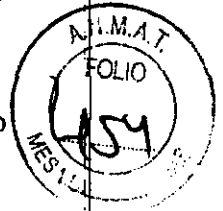
El primer estudio fue aleatorio, doble ciego, con control de placebo, en pacientes con esclerosis múltiple tratados por lo menos durante un año con resultados de Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) entre 0 y 5 y al menos dos episodios de exacerbaciones agudas en los 2 años previos. Pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva fueron excluidos del estudio.

El interferón beta - 1 a administrado en dosis SC de 22 mcg y 44 mcg tres veces por semana reduce significativamente el número de exacerbaciones por paciente comparado con el placebo. Las diferencias entre los grupos de 22 mcg y 44 mcg no fueron significativas.

El tiempo hasta la progresión de la enfermedad mantenida por tres meses fue significativamente mayor en los pacientes tratados con interferón beta-1 a que en los pacientes tratados con placebo. El cálculo Kaplan-Meier de proporción de pacientes con enfermedad mantenida se observa en la *Figura 1*.

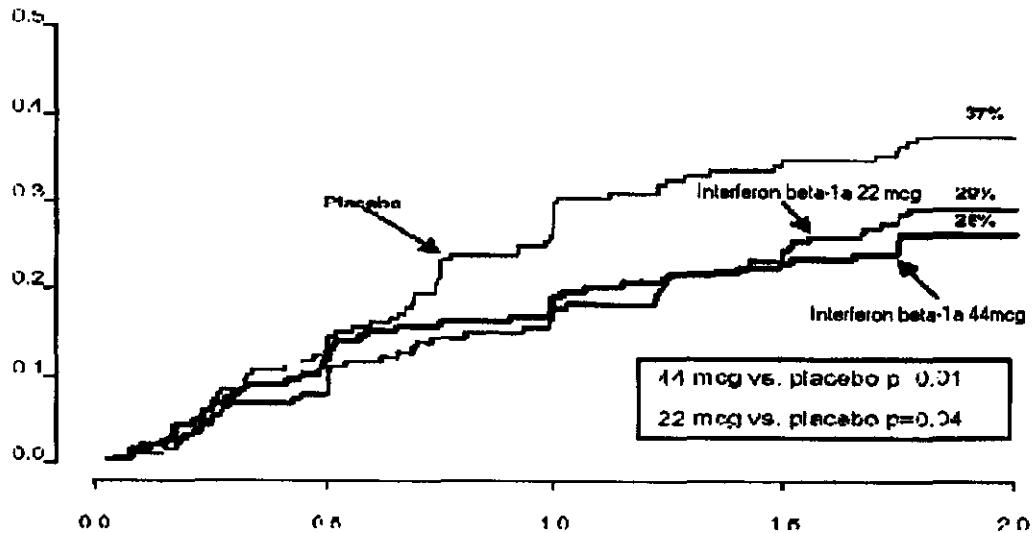
LABORATORIO
FABLO CASSARA S.R.L.

SOCEO GERENTE
JORGE ALBERTO CASSARA



La seguridad y eficacia del tratamiento con interferón beta - 1 a por más de 2 años, no se ha establecido.

Figura 1.



El estudio 2 fue abierto, aleatorio, ciego para el evaluador con comparación activa El punto primario de eficacia fue la proporción de pacientes que permanecieron libres de exacerbaciones a las 24 semanas. La duración del estudio fue de 48 semanas.

La proporción de pacientes libres de recaída por 24 y 48 semanas tratados con interferón beta - 1 a 44mcg tvs por inyección SC fue mayor comparado con los pacientes tratados con Interferón beta 1 a por vía IM 1 vez por semana. Las reacciones adversas fueron en general similares entre los dos grupos de tratamiento durante las 48 semanas. El diseño de este estudio no permite sacar conclusiones sobre los efectos en la acumulación de la incapacidad física.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN / MODO DE ADMINISTRACIÓN: el Interferón beta - 1 a en dosis de 22 mcg y 44 mcg se aconseja administrar por vía SC tres veces por semana. De esta manera ha demostrado ser seguro y eficaz.

Debe administrarse en los mismos horarios (preferentemente a media tarde) y los mismos días de la semana (por ej. lunes, miércoles y viernes) en intervalos de 48 horas. En general la dosis inicial debe ser del 20% de la dosis indicada con un incremento gradual hacia dicha dosis durante 4 semanas ya sea de 22 mcg o de 44 mcg.

(ver Tabla 2)

LABORATORIO
FABLO CASSARA S.A.

SOCIO GERENTE
JORGE ALBERTO CASSARA

El remanente que queda en la jeringa debe desecharse.

Tabla 2

	Titulación recomendada (% de dosis final)	Dosis de titulación para Interferon beta-1a 22 mcg	Dosis de titulación para Interferon beta-1a 44 mcg
Semana 1-2	20%	4.4 mcg	8.8 mcg
Semana 3-4	50%	11 mcg	22 mcg
Semana 5 en adelante	100%	22 mcg	44 mcg

El uso del interferón beta -1 a se debe efectuar bajo la guía y supervisión de un médico. Se recomienda se entrene a los pacientes en la técnica apropiada de autoadministración de la inyección SC utilizando la jeringa prellenada.

Se deben rotar los sitios de inyección.

Previo a su administración debe inspeccionarse visualmente la solución para verificar la ausencia de partículas y coloración.

La administración simultánea de analgésicos y/o antipiréticos puede mejorar los síntomas de tipo gripal durante los días de tratamiento.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Informe a su médico si padece alguna enfermedad de la médula ósea, riñón, hígado o corazón, así como si ha padecido depresión o si tiene historia de crisis epilépticas, de modo que el médico pueda controlar estrictamente su tratamiento y cualquier posible empeoramiento de estas enfermedades.

No use ADAGIO 22/ADAGIO44/ INTERFERÓN Beta – 1 a en los siguientes casos:

- Si es hipersensible (alérgico) al interferón beta natural o recombinante o a cualquiera de los demás componentes del producto.
- Si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada
- Si tiene una depresión grave
- Si padece epilepsia que no esté adecuadamente controlada con su tratamiento
- Si tiene menos de 16 años de edad, puesto que el medicamento no se ha estudiado en este grupo de pacientes.

Para garantizar un empleo seguro y eficaz de **ADAGIO 22 / ADAGIO 44 / INTERFERÓN Beta – 1 a** debe tener en cuenta lo siguiente:

- Sólo debe utilizarse bajo la supervisión de su médico.
- En algunos pacientes tratados se ha observado necrosis en la zona de inyección (rotura de la piel y destrucción de los tejidos). Para disminuir este riesgo al mínimo, lea atentamente y siga las recomendaciones que se dan en el apartado "Cómo usar **ADAGIO 22/ADAGIO44/ INTERFERÓN Beta – 1 a**".

ABERRANTIA S.A.
PABLO CASSARA S.A.S.

SOCIO GERENTE
JORGE ALBERTO CASSARA





Si usted nota reacciones locales molestas, póngase en contacto con su médico.

- No cambie la dosis ni la pauta de tratamiento sin consultar a su médico.
- No deje de tomar el medicamento sin consultar a su médico.
- Comunique a su médico si tiene alergia o sensibilidad a algún medicamento.
- Durante el tratamiento su cuerpo puede producir ciertas sustancias (llamadas anticuerpos neutralizantes) que pueden reducir la eficacia del tratamiento. Esto sólo ocurre en algunos enfermos, pero no es posible saber de antemano si usted pertenece a este grupo de pacientes.

Es conveniente que lea *Advertencias, Precauciones y Reacciones adversas* y ante cualquier síntoma relacionado a estas reacciones deberá comunicarse inmediatamente con el médico.

CÓMO USAR ADAGIO 22/ADAGIO44/ INTERFERÓN Beta – 1 a

Qué cantidad debe utilizar y cada cuánto tiempo

La dosis recomendada es de 44 microgramos (12 millones de UI) tres veces por semana. **ADAGIO 22/INTERFERÓN Beta – 1 a** 22 microgramos, administrado tres veces por semana, se recomienda para los pacientes que no pueden tolerar la dosis más alta.

Si es posible, debe administrarse **ADAGIO 22 / ADAGIO 44 / INTERFERÓN Beta – 1 a** a la misma hora (preferentemente por la tarde), los mismos días de la semana (separados por un intervalo de 48 horas, como mínimo).

Los efectos del **INTERFERÓN Beta – 1 a** puede que no se noten inmediatamente. Por lo tanto, no debe abandonar el tratamiento, sino seguir utilizándolo hasta conseguir el resultado deseado. Si tiene dudas acerca de los efectos beneficiosos, debe consultar a su médico. Si estima que la acción del **INTERFERÓN beta – 1 a** es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico.

Inicio del tratamiento

Al iniciar el tratamiento con **ADAGIO 22 / INTERFERÓN beta – 1 a** para disminuir algunos efectos secundarios se recomienda que:

- Durante las dos primeras semanas debe inyectarse sólo 0,2 ml de solución (desechando 0,3 ml) cada día de tratamiento.
- Durante las dos semanas siguientes, debe inyectarse el volumen total de la jeringa de 22 microgramos cada día de tratamiento.
- A partir de la quinta semana en adelante, la posología recomendada es **ADAGIO 44** microgramos, salvo que su médico le prescriba otra dosis.

Al iniciar el tratamiento **ADAGIO 44 / INTERFERÓN beta – 1 a** para disminuir algunos efectos secundarios se recomienda que:

- Durante las dos primeras semanas debe inyectarse sólo 0,1 ml de solución de 44 microgramos (desechando 0,4 ml) cada día de tratamiento.

LABORATORIO
PABLO CASSARI S. A.
SOCIO GERENTE
JORGE ALBERTO CASSARI

- Durante las dos semanas siguientes, debe inyectarse sólo 0,25 ml de solución de 44 microgramos (desechando 0,25 ml) cada día de tratamiento.
- A partir de la quinta semana, y durante el resto del periodo de tratamiento, debe inyectarse el volumen total de la jeringa de 44 microgramos.



Cómo debe administrarse ADAGIO 22/ADAGIO44/ INTERFERÓN Beta - 1 a
 Debe inyectarse por vía subcutánea.

Si es posible, la primera inyección debe administrarse bajo la supervisión de un profesional sanitario adecuadamente calificado. Puesto que se presenta en jeringas precargadas para administración subcutánea, usted o un miembro de su familia o un amigo puede administrar el medicamento de forma segura en su domicilio.

Para la administración, lea atentamente las siguientes instrucciones:
 Autoadministración subcutánea (bajo la piel)

- Elija un lugar para la inyección. Su médico le indicará dónde puede ponerse la inyección (son zonas adecuadas la parte superior de los muslos y la parte inferior del vientre). Mantenga la jeringa como un lápiz o un dardo. Se recomienda que tome nota de las zonas de inyección y las vaya alternando, de manera que no se inyecte con demasiada frecuencia en una zona determinada.

NOTA: no utilice ninguna zona donde note hinchazón, bultos duros o dolor; hable con su médico o profesional sanitario sobre cualquier cosa que observe.

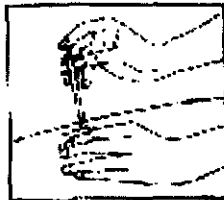
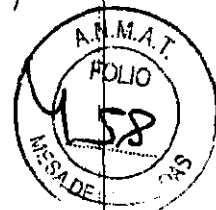
- Lávese las manos concienzudamente con agua y jabón.
- Retire la jeringa de su envoltorio, quitando la cubierta de plástico.
- Utilice una gasa con alcohol para limpiar la piel en el lugar de inyección. Deje que se seque la piel. Si queda algo de alcohol en la piel, puede notar una sensación de escozor.
- Pellizque suavemente la piel alrededor de la zona de inyección (para levantarla un poco).



- Apoyando la muñeca en la piel próxima a la zona, introduzca la aguja directamente en la piel en ángulo recto, con un movimiento rápido y firme.

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
 FOLIO CASSECHA S.A.

SOIC GERENTE
 JOSE ALBERTO CÁSSARA



- Inyecte el medicamento presionando de forma lenta y sostenida (empuje el émbolo hasta el final, hasta que la jeringa esté vacía).
- Mantenga una torunda en el lugar de inyección. Retire la aguja de la piel.
- Frote suavemente la zona de inyección con una bola de algodón o gasa seca.
- Deseche todo el material utilizado: una vez que haya acabado de ponerse la inyección, deseche inmediatamente la jeringa en un recipiente apropiado para ello.

Su médico determinará la duración y el final del tratamiento. Usted no debería interrumpir el tratamiento sin haber hablado antes con su médico.

No se ha descrito ningún caso de sobredosis. Sin embargo, en caso de sobredosis, contacte con su médico inmediatamente.

Si no se pone u olvida alguna inyección, continúe inyectándose a partir del día en que le toque la próxima dosis. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

CONTRAINDICACIONES: Contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a interferón natural o recombinante, albúmina ó cualquier otro componente de la fórmula.

ADVERTENCIAS:

Depresión y suicidio: debe utilizarse con precaución en pacientes con depresión, enfermedad común en casos de esclerosis múltiple. Existe en los pacientes tratados con interferones mayor frecuencia de depresión e ideación suicida por lo cual se debe aconsejar a los mismos que comuniquen inmediatamente a su médico la manifestación de estos síntomas , pudiéndose considerar la interrupción del tratamiento en estos casos.

Daño hepático: se reportaron muy pocos casos de daño hepático severo, incluyéndose deficiencia hepática que requirió transplante de hígado en pacientes tratados. Los síntomas de disfunción hepática surgieron desde el primer mes a los 6 meses de iniciado el tratamiento. En caso de aparecer ictericia u otro síntoma clínico de disfunción

LA ASOCIACION
PABLO CASSARA S.R.L.

SOCIO GERENTE
JORGE ALBERTO CASSARA



hepática, el tratamiento con interferón beta - 1 a debe suspenderse debido al potencial de rápida progresión hacia la insuficiencia hepática.

La elevación asintomática de las transaminasas hepáticas (en especial SGTP) es común en el tratamiento con interferón. En pacientes con enfermedad hepática activa, abuso de alcohol, aumento sérico de SGTP (> 4,5 veces el valor normal) o antecedentes de enfermedad hepática significativa la terapia con interferón beta - 1 a debe iniciarse con precaución. También se debe considerar el riesgo potencial cuando se lo administra combinado con otros agentes hepatotóxicos conocidos. Si los niveles de SGPT ascienden 5 veces el límite normal superior se debe tener en cuenta la reducción de la dosis. Una vez normalizados los niveles enzimáticos, la dosis podrá incrementarse gradualmente (*ver Precauciones*).

Anafilaxis: Se ha reportado la anafilaxis como una complicación rara del tratamiento. Otras reacciones alérgicas incluyen rash, urticaria, se han declarado desde leves a severas sin una relación clara con la dosis o la duración de la exposición.

Después del uso prolongado han ocurrido reacciones alérgicas, algunas severas.

PRECAUCIONES: Debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de crisis convulsiva. No se ha establecido relación entre la aparición de convulsiones con el uso de interferón beta - 1 a, si se han relacionado episodios convulsivos con el uso de interferones beta.

Pacientes tratados con interferón beta - 1 a han experimentado leucopenia o trastornos de tipo tiroide nuevos ó empeorados por lo que se recomienda control periódico ante estas manifestaciones.

Análisis clínicos: Además de los análisis que se realizan normalmente al paciente con esclerosis múltiple, se recomienda efectuar hemograma completo, y pruebas en función hepática cada 1, 3 y 6 meses después de iniciado el tratamiento y en adelante periódicamente en ausencia de síntomas clínicos.

Se recomienda pruebas de la función tiroidea cada 6 meses en pacientes con antecedentes de disfunción tiroide o según sea el tratamiento clínico.

Pacientes bajo mielosupresión pueden necesitar controles más intensivos sobre el recuento de glóbulos rojos con determinación de diferencial y plaquetas.

Inmunización: Los paciente tratados con interferón beta - 1 a pueden recibir vacunación concomitante contra la gripe aunque se desconoce la efectividad de esa vacunación.

Interacciones medicamentosas: No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica.

Debido a su potencial para causar neutropenia o linfopenia se exige control adecuado en aquellos pacientes que reciban interferón beta - 1 a en combinación con agentes mielosupresores.

LABORATORIO
PABLO CASSARA S.R.L.

BOCA GERENTE
JORGE ALBERTO CASSARA



Debe considerarse la posibilidad de daño hepático cuando se lo administra en combinación con otros productos asociados a dicha condición.

Carcinogénesis: No existen estudios de carcinogenicidad disponibles en animales o humanos.

Mutagénesis : el Interferón beta - 1 a no resultó mutagénico en el Test de Ames ni en el ensayo citogénico *in vitro* en linfocitos humanos en presencia o ausencia de activación metabólica.

Trastornos de la fertilidad: No se han realizado estudios en humanos. Los estudios realizados en hembras de mono no modificaron los niveles de estradiol sérico ni se observaron efectos en los ciclos menstruales. En momos machos, no demostró tener efectos adversos en el recuento espermático, motilidad, morfología o función espermática.

Embarazo categoría C: El tratamiento con Interferón beta - 1 a en monos, se ha relacionado con efectos abortivos, no observándose malformaciones o efectos teratogénicos. Esto concuerda con los efectos abortivos desarrollados por otros tipos de Interferón por lo que debe informarse acerca de los potenciales peligros para el feto a aquellas pacientes que se embarazan o planean quedar embarazadas durante el tratamiento con Interferón beta - 1 a, debiéndose considerar suspender el tratamiento si aconteciera alguno de estos supuestos.

Lactancia: Se desconoce si se excreta a través de la leche materna, sin embargo deberá considerarse que existen numerosas drogas que se excretan en la leche materna.

Empleo en pediatría: No se ha estudiado la eficacia y seguridad del Interferón beta - 1 a en pacientes pediátricos.

Empleo en geriatría: debe realizarse una selección cuidadosa de la dosis en pacientes geriátricos, comenzando con el rango menor de dosis y reflejándose así mayor frecuencia de insuficiencia hepática, renal o cardíaca y otras enfermedades o tratamientos concomitantes.

REACCIONES ADVERSAS: Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron enfermedades psiquiátricas como depresión e ideación o intento suicida.

El tratamiento con Interferón beta -1 a en la experiencia post-venta, pocas veces se ha relacionado a disfunción hepática severa que resulte en insuficiencia hepática con trasplante de hígado (ver *Advertencias*).

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron alteraciones en el sitio de inyección, síntomas de tipo gripal (dolor de cabeza, fatiga, fiebre, escalofrío, dolor

LABORATORIO
PABLO CASSARA S.R.L.

SOCIO GERENTE
JORGE ALBERTO CASSARA

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron alteraciones en el sitio de inyección, síntomas de tipo gripal (dolor de cabeza, fatiga, fiebre, escalofrío, dolor en el pecho, en la espalda, mialgia), dolor abdominal, depresión, incremento del nivel de enzimas hepáticas y anomalías hematológicas.

Las reacciones adversas más frecuentes que requirieron intervención clínica fueron alteraciones en el sitio de inyección, , síntomas de tipo gripal, depresión e incremento del nivel de enzimas hepáticas. En estos casos la intervención clínica consistió en suspensión del tratamiento, ajuste de dosis, medicación concomitante para tratar el síntoma de reacción adversa.

Inmunogenicidad: Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad.

Abuso y drogadependencia: No se conoce hasta el momento.

SOBREDOSIFICACION:

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4 962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4 654-6648/658-7777

PRESENTACIÓN:

ADAGIO 22: Envases conteniendo 1, 3, 6, 12, 24, 36 y 48 jeringas pre-llenadas de 0,5ml.

ADAGIO 44: Envases conteniendo 1, 3, 6, 12, 24, 36 y 48 jeringas pre-llenadas de 0,5ml.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en heladera entre 2°C a 8°C. NO CONGELAR. Si temporalmente no se dispone de refrigeración, puede conservarse a temperatura inferior a 25°C durante 30 días alejado del calor y la luz..

No utilizar superada la fecha de vencimiento.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096
C1408CVB - Cdad. de Bs.As.

DIRECTOR TÉCNICO
MARÍA LUZ CASSARÁ
FARMACÉUTICO

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
SOCIO GERENTE
JORGE ALBERTO CASSARÁ

