

AVONEX PEN®

(Interferón beta-1a recombinante)

30 µg/0,5 ml (6 Millones UI)

Solución inyectable - IM

En cartucho prellenado

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

Cada cartucho prellenado de uso único de 0,5 ml contiene 30 µg (6 millones de UI) de interferón beta-1a recombinante.

La concentración es de 30 microgramos cada 0,5 ml.

Utilizando el Estándar Internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para Interferón, 30 microgramos de AVONEX contienen 6 millones UI de actividad antiviral. La actividad contra otros estándares no es conocida.

Excipientes: Acetato de sodio trihidratado, Ácido acético glacial, Clorhidrato de arginina, Polisorbato 20, Agua para inyección c.s.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunomodulador.

INDICACIONES

AVONEX está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple recurrente (EM). En ensayos clínicos esto se caracterizó por dos o más exacerbaciones agudas (recaídas) durante los tres años anteriores sin evidencia de una progresión continua entre recaídas: AVONEX retrasa la progresión de discapacidad y disminuye la frecuencia de recaídas.
- Pacientes con un solo episodio de desmielinización con un proceso inflamatorio activo, si su severidad justifica un tratamiento con corticosteroides intravenosos, si no ha habido un diagnóstico alternativo, y si se determina que están en riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definitivo (Ver la sección de Propiedades Farmacodinámicas).

AVONEX debe discontinuarse en pacientes que desarrollan EM progresivo.

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA BIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Interferones, Código ATC: L03 AB07.

Los interferones constituyen una familia de proteínas que son producidas por las células eucarióticas en respuesta a la infección viral y a otros inductores biológicos. Los interferones son citoquinas que median la actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora. Se han identificado tres tipos de interferones principales: alfa, beta y gamma. Los interferones alfa y beta integran la clase de interferones de Tipo I y el interferón gamma es un interferón de Tipo II. Las actividades biológicas de estos interferones se superponen pero están claramente diferenciadas. Estos también pueden diferir en relación a sus sitios celulares de síntesis. El Interferón beta es producido por varios tipos celulares que incluye a los fibroblastos y los macrófagos. El Interferón beta natural y AVONEX (Interferón beta-1a recombinante) son glicosilados y tienen una sola fracción carbohidratada unida a nitrógeno. Se sabe que la glicosilación de otras proteínas afecta su estabilidad, actividad, biodistribución y vida media en sangre. Sin embargo, los efectos del Interferón beta que dependen de la glicosilación no están completamente definidos.

Mecanismo de Acción

AVONEX ejerce sus efectos biológicos uniéndose a los receptores específicos en la superficie de las células humanas. Esta unión desencadena una compleja cascada de episodios intracelulares que conducen a la expresión de numerosos marcadores y productos del gen inducidos por el Interferón. Estos incluyen la clase I MHC, 2'/5'-oligoadenilato sintetasa, la β 2-microglobulina y la neopterina. Estos productos se midieron en las fracciones celulares y séricas de sangre recolectada de pacientes tratados con AVONEX. Luego de una dosis única intramuscular de AVONEX, los niveles séricos de estos productos permanecen elevados al menos durante cuatro días y hasta por una semana. No ha sido bien establecido si el mecanismo de acción de AVONEX en la EM es mediado mediante la misma vía como los efectos biológicos descriptos anteriormente, debido a que la fisiopatología de la EM no está bien establecida.

Eficacia clínica y Seguridad

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

BIOPEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA PESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Tras un estudio doble ciego aleatorizado y de comparación de dosis con 802 pacientes con EM recidivante (AVONEX 30 microgramos n= 402, AVONEX 60 microgramos n= 400) no mostró diferencias estadísticamente significativas o tendencias entre las dosis de AVONEX de 30 microgramos y de 60 microgramos en cuanto a los parámetros clínicos y generales por IRM.

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

Población pediátrica

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

Propiedades farmacocinéticas

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

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

BIOMGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
Aprobada

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

Tolerancia local: la irritación intramuscular no ha sido evaluada en animales luego de repetidas administraciones en el mismo sitio de inyección.

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

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

No se cuenta con información disponible sobre los efectos de interferón beta-1a sobre la fertilidad masculina.

POSOLOGÍA - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento deberá iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la enfermedad.

Posología

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

Ajuste de la dosis: A fin de ayudar al paciente a reducir la incidencia y severidad de los síntomas seudogripales (ver sección Reacciones Adversas), se puede realizar una titulación al inicio del tratamiento. Se puede iniciar la terapia con $\frac{1}{4}$ de la dosis contenida en la jeringa prellenada, con dosis de aumento semanales hasta lograr la dosis completa (30 microgramos/semana) a la cuarta semana.

Puede lograrse un ajuste alternativo iniciando la terapia con aproximadamente con $\frac{1}{2}$ dosis de AVONEX una vez por semana antes del aumentar a la dosis completa. A fin de obtener una eficacia adecuada, se deberá lograr una dosis de 30 microgramos una vez a la semana y se deberá mantener luego del periodo de ajuste inicial.

Una vez que se alcanza la dosis completa, los pacientes pueden comenzar a utilizar AVONEX PEN.

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
A 2004244

Antes de la inyección y durante 24 horas más después de la inyección, se aconseja tomar un analgésico antipirético a fin de disminuir los síntomas seudogripales asociados con la administración de AVONEX. Estos síntomas se hacen presentes generalmente durante los primeros meses de tratamiento.

Población pediátrica: La seguridad y eficacia de AVONEX en adolescentes de 12 a 16 años no ha sido establecida. Los datos disponibles actualmente se describen en la sección Reacciones Adversas y Propiedades Farmacodinámicas pero no puede realizarse una recomendación sobre su posología.

La seguridad y eficacia de AVONEX en niños menores de 12 años de edad no ha sido establecida. No se cuenta con disponibilidad de datos.

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

Forma de administración

En la actualidad, se desconoce por cuánto tiempo los pacientes deben ser tratados. Los pacientes deben ser clínicamente evaluados luego de dos años de tratamiento y se deberá decidir sobre la continuidad del tratamiento por más tiempo en base a un análisis individual realizado por el médico tratante. El tratamiento deberá discontinuarse si el paciente desarrolla EM crónica progresiva.

AVONEX PEN es un cartucho prellenado, diseñado para un solo uso, y debe utilizarse únicamente luego de haber sido adecuadamente capacitado para ello.

El sitio de aplicación recomendado para la inyección intramuscular de AVONEX PEN es la parte alta, externa del muslo. El sitio de inyección debe cambiarse cada semana.

Para la administración de AVONEX PEN, se deberán seguir las instrucciones del prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES

-
- Pacientes con un antecedente de hipersensibilidad al interferón beta natural recombinante o a cualquiera de los excipientes listados en la sección de excipientes.
- Pacientes con depresión severa activa y/o ideas suicidas (Ver Advertencias Especiales y Precauciones de uso y Reacciones Adversas).

Advertencias especiales y Precauciones de uso

AVONEX debe administrarse con precaución a pacientes con trastornos depresivos anteriores o activos, en particular aquellos con antecedentes de ideas suicidas (ver sección Contraindicaciones). La depresión y las ideas suicidas son conocidas por aparecer con mayor frecuencia en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe advertir a los pacientes que reporten inmediatamente cualquier síntoma de depresión y/o ideas suicidas a sus médicos tratantes.

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA PESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Los pacientes que exhiben depresión deben ser monitoreados de cerca durante el tratamiento y tratados adecuadamente. Se deberá considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con AVONEX (ver además las secciones Contraindicaciones y Reacciones Adversas).

AVONEX debe administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de crisis epilépticas, a los que reciben tratamiento con anti-epilépticos, en especial si su epilepsia no está adecuadamente controlada con anti-epilépticos (ver secciones Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción y Reacciones Adversas).

Se deberá tener precaución y se deberá monitorear de cerca cuando se administre AVONEX a pacientes con insuficiencia renal y hepática severa y a pacientes con mielosupresión grave.

Microangiopatía Trombótica (MAT): Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, manifestada como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), que incluye casos fatales con productos con interferón beta. Los eventos se reportaron en distintos puntos de control durante el tratamiento y pueden ocurrir de varias semanas hasta varios años después de haber iniciado el tratamiento con interferón beta. Las primeras características clínicas incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (ej., confusión, paresis) e insuficiencia de la función 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 sérico, sangre periférica y función renal. Si se diagnostica MAT, se recomienda iniciar un tratamiento de inmediato (considerar intercambio de plasma) e interrumpir el tratamiento con AVONEX.

Síndrome Nefrótico: Se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes que incluyen glomeruloesclerosis segmentaria y focal colapsante (GESFC), enfermedad con cambios mínimos (ECM), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) y glomerulopatía membranosa (GNM) durante el tratamiento con medicamentos que contienen interferón beta. Los acontecimientos se notificaron en varios puntos 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 AVONEX.

Se han reportado casos de elevación de los niveles séricos de las enzimas hepáticas, hepatitis, hepatitis autoinmune e insuficiencia hepática con interferón beta posterior en estudios postcomercialización (ver sección Reacciones Adversas). En algunos casos estas reacciones han ocurrido en presencia de otros productos medicinales que han sido asociadas con daño hepático. El potencial de mayores efectos derivados de múltiples productos médicos u otros agentes hepatotóxicos (ej., alcohol) no se han determinado. Se deberá monitorear a los pacientes para observar signos de daño hepático y se deberá tener precaución cuando se usa interferones de manera concomitante con otros productos medicinales asociados con daño hepático.

Los pacientes con enfermedad cardíaca, tales como angina, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmia, deben monitorearse de cerca para observar empeoramiento de su condición clínica

BIOMGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIBESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

durante el tratamiento con AVONEX. Los síntomas seudogripales asociados con el tratamiento con AVONEX pueden estresar a los pacientes con afecciones cardíacas subyacentes.

Las alteraciones de laboratorio se encuentran asociadas con el uso de interferones. Por lo tanto, además de las pruebas de laboratorio que se realizan normalmente para controlar a los pacientes con EM, se recomienda llevar a cabo un recuento completo y diferencial de glóbulos blancos, recuento de plaquetas y química sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática durante la terapia con AVONEX. Los pacientes con mielosupresión pueden requerir un monitoreo más intenso de recuento completo de células sanguíneas, con recuento diferencial y de plaquetas.

Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos al AVONEX. Los anticuerpos de algunos de estos pacientes reducen la actividad de interferón beta-1a *in vitro* (anticuerpos neutralizantes). Los anticuerpos neutralizantes se encuentran asociados con una reducción en los efectos biológicos *in vivo* de AVONEX y pueden estar potencialmente asociados con una reducción de la eficacia clínica. Se estima que la estabilización para esta incidencia de formación de anticuerpo neutralizante se alcanza luego de 12 meses de tratamiento. Recientes estudios clínicos con pacientes tratados por hasta tres años con AVONEX sugieren que aproximadamente del 5% al 8% desarrolla anticuerpos neutralizantes.

El uso de varios ensayos para detectar anticuerpos séricos a los interferones limita la capacidad para comparar la antigenicidad entre los diferentes productos.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

No se han llevado a cabo estudios formales en humanos.

La interacción de AVONEX con corticosteroides o con hormona adrenocorticotropa (ACTH) no se ha estudiado sistemáticamente. Los estudios clínicos indican que los pacientes con EM pueden recibir AVONEX y corticosteroides o ACTH durante las recaídas.

Se ha reportado que los interferones reducen la actividad de las enzimas dependientes del citocromo P450 hepático en humanos y animales. Se evaluó el efecto de la administración de altas dosis de AVONEX sobre el metabolismo dependiente de P450 en monos, y no se observaron cambios en la capacidad de metabolización hepática. Se debe tener precaución cuando se administre AVONEX en combinación con otras especialidades farmacéuticas de índice terapéutico estrecho y que dependan en su mayor parte del sistema citocromo P450 hepático para su aclaramiento, tales como algunos tipos de antiepilépticos y antidepresivos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Una amplia cantidad de datos (más de 1.000 resultados de embarazo) procedentes de la experiencia poscomercialización y de los registros indica que no existe un mayor riesgo de anomalías congénitas importantes después de la exposición a interferón beta antes de la concepción o de la exposición durante el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, la duración de la exposición durante el primer trimestre no se conoce con precisión, ya que los datos se recopilaron cuando la utilización de interferón beta estaba contraindicada durante el embarazo, y el tratamiento probablemente se interrumpió cuando se detectó o confirmó el

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NAT. LA PLATA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

embarazo. La experiencia con respecto a la exposición durante el segundo y el tercer trimestre es muy limitada.

Según los datos en animales (ver sección 5.3), existe la posibilidad de un aumento del riesgo de abortos espontáneos. El riesgo de abortos espontáneos en mujeres embarazadas expuestas a interferón beta no se puede evaluar de manera adecuada en base a los datos disponibles actualmente, pero los datos no indican hasta ahora un aumento del riesgo.

Si es clínicamente necesario, se puede considerar el uso de Avonex durante el embarazo.

Lactancia

La limitada información disponible sobre la transferencia de interferón beta-1a a la leche materna, junto con las características químicas y fisiológicas de interferón beta, sugiere que los niveles de interferón beta-1a excretados en la leche humana son insignificantes. No se esperan efectos dañinos en el lactante.

AVONEX se puede utilizar durante la lactancia

Fertilidad

Se han llevado a cabo estudios de fertilidad y desarrollo en monos Rhesus con formas relacionadas de interferón beta-1a. Con dosis bien elevadas, se observaron efectos anovulatorios y abortivos (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

No se dispone de información sobre los efectos de interferón beta-1a en la fertilidad masculina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios de los efectos de AVONEX sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Las reacciones adversas relacionadas con el sistema nervioso central pueden tener una menor influencia sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas en pacientes susceptibles (ver Reacciones Adversas).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas con mayor incidencia asociadas con la terapia de AVONEX están relacionadas con los síntomas seudogripales. Los síntomas seudogripales más frecuentemente reportados son mialgias, fiebre, escalofríos, sudoración, astenia, dolor de cabeza y náusea. El ajuste de la dosis de AVONEX al inicio de la terapia ha demostrado una reducción en la severidad e incidencia de síntomas seudogripales. Los síntomas seudogripales tienden a ser más importantes al inicio del tratamiento y disminuyen en frecuencia con el tratamiento a largo plazo.

Los síntomas neurológicos transitorios que pueden imitar las exacerbaciones de EM pueden ocurrir después de las inyecciones. Los episodios transitorios de hipertensión y/o debilidad muscular severa que dificulta movimientos voluntarios pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Estos episodios son de corta duración, temporalmente relacionados con las inyecciones y pueden repetirse con las inyecciones subsecuentes. En algunos casos, estos síntomas son asociados con síntomas seudogripales.

Las frecuencias de las reacciones adversas se expresaron en paciente-años, de acuerdo con las siguientes categorías:

Muy frecuente ($\geq 1/10$ paciente-años);

Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$ paciente-años);

Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ paciente-años);

Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ paciente-años);

Muy raro ($< 1/10.000$ paciente-años);

Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

El paciente-tiempo es la suma de las unidades individuales del tiempo que el paciente en el estudio fue expuesto a AVONEX antes de experimentar una reacción adversa. Por ejemplo, 100 personas-años pudieron observarse en 100 pacientes que estuvieron en tratamiento durante un año o en 200 pacientes que estuvieron en tratamiento por medio año.

En la tabla a continuación, se presentan las reacciones adversas identificadas de los estudios (ensayos clínicos y ensayos observacionales, con un periodo de seguimiento que promedia de dos a seis años) y otras reacciones adversas identificadas a través de reportes espontáneos provenientes del mercado, con frecuencia desconocida.

Con cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad.

Investigaciones	
Frecuente	Disminución del recuento de linfocitos, disminución del recuento de glóbulos blancos, disminución en el recuento de neutrófilos, disminución en hematocritos, aumento de potasio en sangre, aumento de nitrógeno ureico en sangre.
Poco frecuente	Disminución del recuento de plaquetas.
Desconocido	Disminución de peso, aumento de peso, análisis anormal de función hepática
Trastornos cardíacos	
Desconocido	Cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso), palpitaciones, arritmia, taquicardia
Trastornos del sistema linfático y de sangre	
Desconocido	Pancitopenia, trombocitopenia
Raro	Microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica / síndrome urémico hemolítico*

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APOYO TÉCNICO

Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente	Dolor de cabeza ²
Frecuente	Espasticidad muscular, hipostesia
Desconocido	Síntomas neurológicos, síncope ³ , hipertonía, mareos, parestesia, crisis epilépticas, migraña
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Frecuente	Rinorrea
Raro	Disnea
Desconocido	Hipertensión arterial pulmonar [†]
Trastorno gastrointestinal	
Frecuente	Vómitos, diarrea, náusea ²
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuente	Exantema, aumento de la sudoración, contusión
Poco frecuente	Alopecia
Desconocido	Edema angioneurótico, prurito, exantema vesicular, urticaria, agravamiento de la psoriasis
Trastorno músculo-esquelético y del tejido conectivo	
Frecuente	Calambre muscular, dolor de cuello, mialgia ² , artralgia, dolor en extremidades, dolor de espalda, rigidez muscular, rigidez osteoarticular
Desconocido	Lupus sistémico eritematoso, debilidad muscular, artritis
Trastorno renal y urinario	
Raro	Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso)

Trastornos endócrinos	
Desconocidos	Hipotiroidismo, hipertiroidismo
Trastorno del metabolismo y la nutrición	
Frecuente	Anorexia
Infecciones e infestaciones	
Desconocido	Abscesos en el sitio de la inyección ¹
Trastorno vascular	
Frecuente	Rubor facial
Desconocido	Vasodilatación
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la inyección	
Muy frecuente	Síntomas seudogripales, pirexia ² , escalofríos ² , sudor ²
Frecuente	Dolor en el sitio de inyección, eritema en el sitio de inyección, moretón en el sitio de inyección, astenia ² , dolor, fatiga ² , malestar, sudoración nocturna
Poco frecuente	Ardor en el sitio de inyección
Desconocido	Reacción en el sitio de inyección, inflamación en el sitio de inyección, celulitis en el sitio de inyección ¹ , necrosis en el sitio de inyección, sangrado en el sitio de inyección, dolor en el pecho
Trastorno en el sistema inmunológico	
Desconocido	Reacción anafiláctica, shock anafiláctico, reacciones de hipersensibilidad (angioedema, disnea, urticaria, exantema, exantema pruriginoso)

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA NESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Trastorno hepatobiliar	
Desconocido	Insuficiencia hepática (ver Advertencias especiales y precauciones de uso), hepatitis, hepatitis autoinmune
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	
Poco frecuente	Metrorragia, menorragia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuente	Depresión (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso), insomnio
Desconocidos	Suicidio, psicosis, ansiedad, confusión, labilidad emocional

*Tipo declarado para los productos con interferón beta (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso).

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

¹ Se han reportado reacciones en el sitio de inyección que incluyen dolor, inflamación y casos muy raros de abscesos o celulitis que pueden requerir intervención quirúrgica.

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

³ Puede presentarse un episodio de síncope luego de la inyección de AVONEX, por lo general se trata de un único episodio que usualmente aparece al inicio del tratamiento y no vuelve a repetirse con las inyecciones subsiguientes.

Hipertensión arterial pulmonar

Se han reportado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con productos de interferón beta. Los eventos se reportaron en varios puntos de control que incluye hasta varios años después de iniciado en tratamiento con interferón beta.

Población pediátrica: Los pocos datos publicados sugieren que el perfil de seguridad en adolescentes a partir de 12 hasta los 16 años de edad que reciben AVONEX 30 microgramos IM una vez por semana es similar a la observada en adultos.

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Es importante reportar sospecha de reacciones adversas después de la autorización del producto medicinal. Esto permite un monitoreo continuo del equilibrio beneficio/riesgo del

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

producto medicinal. Se solicita a los profesionales de la salud que reporten cualquier sospecha de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia en la página web de ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp>

SOBREDOSIS

No se han reportado casos de sobredosis. Sin embargo, en caso de sobredosis, los pacientes deben ser hospitalizados para observación y deben recibir un tratamiento de soporte adecuado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse 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.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera (2°C y 8°C).

NO CONGELAR.

AVONEX PEN contiene una jeringa precargada de AVONEX y debe conservarse en la heladera.

En caso de no contar con una heladera, AVONEX PEN puede conservarse a temperatura ambiente (entre 15° C y 30° C) durante hasta una semana.

Conservar AVONEX PEN dentro de su estuche a fin de protegerlo de la luz (ver sección Naturaleza y contenido del envase)

Naturaleza y contenido del envase

Una jeringa de AVONEX se encuentra dentro de un cartucho inyector para un solo uso, descartable, con sistema de resorte denominado AVONEX PEN. La jeringa dentro del cartucho es una jeringa prellenada de 1 ml de vidrio (Tipo I) con una tapa con precinto de seguridad y un tapón del embolo (bromobutilo) que contiene 0,5 ml de solución.

Presentaciones: Cada AVONEX PEN para un solo uso se encuentra empacado en un estuche individual, con una aguja para inyección y un cobertor del cartucho. AVONEX PEN se encuentra disponible en tamaños de cuatro o doce estuches.

Puede ocurrir que no todas las presentaciones se comercialicen.

Precauciones especiales para su eliminación y otras manipulaciones

Para un único uso: La solución inyectable en la jeringa prellenada se encuentra dentro de AVONEX PEN.

Una vez retirado de la heladera, se debe permitir que AVONEX PEN alcance temperatura ambiente (15°C a 30°C) por alrededor de 30 minutos.

No use fuentes externas de calor tales como agua caliente para entivar AVONEX 30 microgramos solución inyectable.

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA PESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Cada cartucho prellenado, descartable para un solo uso contiene una única dosis de AVONEX. La solución inyectable puede observarse a través de una ventanita oval que muestra la medicación ubicada en el AVONEX PEN. Si la solución para inyección contiene partículas o si se observa un color que no sea claro incoloro, el cartucho prellenado no debe usarse. Se proporciona una aguja para inyección. La formulación no contiene conservantes.

Cualquier remanente del producto no utilizado o material sobrante debe descartarse de acuerdo con los requerimientos locales.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Producto medicinal autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.380

Elaborado por Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co., KG, Eisenbahnstrasse 2-4, D-88085 Langenargen, Alemania.

Importado y Distribuido por: BIOGEN (ARGENTINA) S.R.L. – Av. Libertador 352 – Piso 7 – (1638) – Vicente López – Buenos Aires

Laboratorio: Avenida Castañares 3222 – (C1407IHS) CABA

Director Técnico: Ma. Natalia Riesco Murúa – Farmacéutica

Fecha de última revisión: 09/04/2019



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO AVONEX PEN EX-2019-110157880

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.