

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AVONEX RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 6.000.000 U.I./0,5 mL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AVONEX Recombinante solución inyectable 6.000.000 U.I./0,5.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada de 0,5 ml contiene 30 microgramos (6 millones de U.I.) de interferón beta-1a.

Cada pluma precargada contiene 30 microgramos (6 millones de U.I.) de interferón beta-1a en 0,5 ml de solución.

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

Utilizando el Estándar Internacional para Interferón de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 30 microgramos de AVONEX contienen 6 millones de UI de actividad antivírica. Se desconoce la actividad frente a otros estándares.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Avonex está indicado en adultos para el tratamiento de formas de esclerosis múltiple con recaídas para retardar la acumulación de la discapacidad física y para disminuir la frecuencia de exacerbaciones clínicas. El interferón beta-1a también se indica para el tratamiento de los pacientes que han experimentado un primer episodio clínico y tienen características de resonancia magnética nuclear (RMN) consistentes con esclerosis múltiple para retardar el tiempo de desarrollo de una segunda exacerbación. No se ha evaluado la seguridad y la eficacia en pacientes con esclerosis múltiple progresiva crónica.

4.2 Posología y forma de administración

La dosis recomendada de interferón beta-1 a es de 30 mcg inyectado intramuscularmente una vez por semana.

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

Antes de la inyección y durante las 24 horas tras cada inyección se aconseja el uso de un analgésico antipirético para disminuir los síntomas seudogripales asociados con la administración de AVONEX. Estos síntomas generalmente se presentan durante los primeros meses de tratamiento.

Uso Pediátrico

No se ha establecido todavía por completo la seguridad y eficacia de AVONEX en niños y adolescentes de 10 a 18 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 4.8 y 5.1, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de AVONEX en niños menores de 10 años. No se dispone 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.

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

Jeringa prellenada

El interferón beta-1 a se debe usar bajo la dirección y supervisión de un médico.

Se debe cambiar cada semana el punto de inyección intramuscular (ver sección 5.3).

Los médicos pueden prescribir una aguja de 25 mm, de calibre 25 si la considera adecuada para administrar una inyección intramuscular al paciente.

Pluma precargada

La pluma precargada de AVONEX, de un solo uso y únicamente se deberá utilizar tras haber recibido el entrenamiento adecuado.

El lugar de inyección intramuscular recomendado utilizando la pluma precargada de AVONEX, es la región superior externa del músculo del muslo. Se deberá cambiar el lugar de inyección cada semana.

Para administrar la pluma precargada de AVONEX, se deben seguir las instrucciones del prospecto contenido en el envase.

4.3 Contraindicaciones

- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al interferón β recombinante o natural o a cualquier excipiente.
- Pacientes con depresión severa activa y/o ideación suicida (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

Se debe administrar AVONEX con precaución a pacientes con antecedentes de crisis epilépticas y a los que estén recibiendo tratamiento con antiepilépticos, en particular si la epilepsia no está adecuadamente controlada con antiepilépticos (ver secciones 4.5 y 4.8).

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

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

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

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

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

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

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

La utilización de diversos análisis para detectar los anticuerpos séricos a los interferones limita la capacidad para comparar la antigenicidad entre diferentes productos.

Durante la experiencia postcomercialización, se han notificado casos de necrosis en el lugar de inyección durante la experiencia postcomercialización, (ver sección 4.8).

Para minimizar el riesgo de reacciones en el lugar de inyección, se debe aconsejar a los pacientes que utilicen una técnica de inyección aséptica y que roten los puntos de inyección con cada dosis.

Se debe revisar periódicamente el procedimiento de autoadministración por parte del paciente, especialmente si se han producido reacciones en el lugar de inyección. Si el paciente presenta alguna fisura en la piel, que pueda ir acompañada de inflamación o drenaje de líquido en el lugar de inyección, se debe aconsejar al paciente que consulte a su médico. La decisión de interrumpir el tratamiento después de aparecer necrosis en un único lugar depende de la magnitud de la necrosis. Para los pacientes que continúen el tratamiento con AVONEX después de que se haya producido una necrosis en el lugar de inyección, se debe evitar la administración de AVONEX en la zona afectada hasta que esté completamente curada. Si se producen múltiples lesiones, se debe cambiar el lugar de inyección o interrumpir el tratamiento hasta que cicatrice.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios convencionales de interacción en humanos.

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

Se ha comunicado 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 AVONEX a alta dosis sobre el metabolismo dependiente de P450 en el mono, y no se observaron cambios en la capacidad de metabolización hepática. Se debe tener precaución cuando se administre 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 antiepilépticos y algunas clases de antidepresivos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Una amplia cantidad de datos (más de 1.000 resultados de embarazo) procedentes de la experiencia postcomercialización 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

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.

Mujeres en edad fértil

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

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

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

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

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

inyecciones y pueden reaparecer con las siguientes inyecciones. En algunos casos estos síntomas se asocian a síntomas pseudogripales.

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

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$ pacientes-año);
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$ pacientes-año);
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ pacientes-año);
- Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ pacientes-año);
- Muy raras ($< 1/10.000$ pacientes-año);
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

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

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

Estudios complementarios	
<i>frecuentes</i>	disminución del recuento de linfocitos, disminución del recuento de leucocitos, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del hematocrito, aumento del potasio en sangre, aumento del nitrógeno ureico en sangre
<i>Poco frecuentes</i>	disminución del recuento de plaquetas
<i>frecuencia no conocida</i>	reducción de peso, aumento de peso, anomalías en las pruebas de función hepática
Trastornos cardíacos	
<i>frecuencia no conocida</i>	miocardiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva (ver sección 4.4), palpitaciones, arritmia, taquicardia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
<i>frecuencia no conocida</i>	pancitopenia, trombocitopenia
<i>raras</i>	microangiopatía trombótica que incluye púrpura trombótica trombocitopénica /síndrome urémico hemolítico*
Trastornos del sistema nervioso	

<i>muy frecuentes</i>	cefalea ²
<i>frecuentes</i>	espasticidad muscular, hipoestesia
<i>frecuencia no conocida</i>	síntomas neurológicos, síncope ³ , hipertonía, mareo, parestesias, epilepsia, migraña
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>frecuentes</i>	Rinorrea
<i>raras</i>	Disnea
<i>frecuencia no conocida</i>	hipertensión arterial pulmonar†
Trastornos gastrointestinales	
<i>frecuentes</i>	vómitos, diarrea, náuseas ²
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>frecuentes</i>	erupción, aumento de la sudoración, hematoma
<i>poco frecuentes</i>	Alopecia
<i>frecuencia no conocida</i>	edema angioneurótico, prurito, erupción vesiculosa, urticaria, agravamiento de la psoriasis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
<i>frecuentes</i>	calambres musculares, dolor de cuello, mialgia ² , artralgia, dolor en extremidad, dolor de espalda, rigidez muscular, rigidez osteoarticular
<i>frecuencia no conocida</i>	lupus eritematoso sistémico, debilidad muscular, artritis
Trastornos renales y urinarios	
<i>raras</i>	síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis (ver sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”)
Trastornos endocrinos	
<i>frecuencia no conocida</i>	hipotiroidismo, hipertiroidismo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
<i>frecuentes</i>	anorexia
Infecciones e infestaciones	
<i>frecuencia no conocida</i>	absceso en el punto de inyección ¹
Trastornos vasculares	
<i>frecuentes</i>	rubor facial
<i>frecuencia no conocida</i>	vasodilatación
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
<i>muy frecuentes</i>	síntomas pseudogripales, fiebre ² , escalofríos ² , sudoración ²
<i>frecuentes</i>	dolor en el lugar de inyección, eritema en el lugar de inyección, hematoma en el lugar de inyección, astenia ² , dolor, fatiga ² , malestar, sudoración nocturna
<i>poco frecuentes</i>	sensación de quemazón en el lugar de inyección
<i>frecuencia no conocida</i>	reacción en el lugar de inyección, inflamación en el lugar de inyección, celulitis en el lugar de inyección ¹ , necrosis en el lugar de inyección, hemorragia en el lugar de inyección, dolor torácico
Trastornos del sistema inmunológico	
<i>frecuencia no conocida</i>	reacción anafiláctica, shock anafiláctico, reacciones de hipersensibilidad (angioedema, disnea, urticaria, erupción, erupción pruriginosa)
Trastornos hepatobiliares	
<i>frecuencia no conocida</i>	insuficiencia hepática (ver sección 4.4), hepatitis, hepatitis autoinmune
Trastornos de aparato reproductor y de la mama	
<i>poco frecuentes</i>	metrorragia, menorragia
Trastornos psiquiátricos	
<i>frecuentes</i>	insomnio, depresión (ver sección 4.4)

<i>frecuencia no conocida</i>	suicidio, psicosis, ansiedad, confusión, labilidad emocional

*Etiquetado de clase de los productos que contienen interferón beta (ver sección 4.4).

† Etiquetado de clase de los productos que contienen interferón, ver más abajo *Hipertensión arterial pulmonar*.

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

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

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

Hipertensión arterial pulmonar

Se han notificado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con medicamentos que contienen interferón beta. Los episodios se notificaron en distintos momentos, incluso varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta.

Población pediátrica:

Los datos limitados procedentes de la literatura médica, de los ensayos clínicos y de la experiencia postcomercialización indican que el perfil de seguridad en niños y adolescentes de 10 a 18 años de edad que reciben AVONEX 30 microgramos por vía intramuscular una vez a la semana es consistente con el observado en adultos.

La información de seguridad obtenida del uso de AVONEX como grupo comparador activo en un ensayo abierto, aleatorizado y de 96 semanas de duración en pacientes pediátricos con esclerosis múltiple remitente recidivante de 10 a 18 años de edad (con solo un 10 % de la población total del estudio menor de 13 años) muestra que en el grupo de AVONEX (n = 72), los siguientes acontecimientos adversos que son frecuentes en la población adulta se notificaron como muy frecuentes en la población pediátrica: mialgia, dolor en una extremidad, fatiga y artralgia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de farmacovigilancia.

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. Sin embargo, si se produjera, se debe hospitalizar a los pacientes para su observación y tratamiento de soporte adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Interferones, Código ATC: L03 AB07.

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

El interferón beta se produce en varios tipos de células, incluidos los fibroblastos y macrófagos. El interferón beta natural y AVONEX (interferón beta-1a) están glucosilados y tienen una única unión N-grupo carbohidrato complejo. Se sabe que la glucosilación de otras proteínas afecta a su estabilidad, actividad, biodistribución y semivida en la sangre. Sin embargo, no se han definido por completo los efectos del interferón beta que dependen de la glucosilación.

Mecanismo de acción

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Los efectos del tratamiento con AVONEX liofilizado 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 tres años o al menos una exacerbación en el año anterior a la entrada del paciente en el ensayo, cuando la duración de la enfermedad era inferior a 3 años. En el ensayo clínico se incluyeron pacientes con un EDSS entre 1,0 y 3,5. Debido al diseño del estudio, el seguimiento de los pacientes se realizó en periodos de tiempo variables. 150 pacientes tratados con 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, Expanded Disability Status Scale) de 1,0 punto, sostenido durante al menos seis meses. También se demostró una reducción de un tercio del índice anual de recaída. Este último efecto clínico fue observado después de más de un año de tratamiento.

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

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 resonancia magnética. 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 resonancia magnética. El riesgo estimado de un segundo acontecimiento fue del 50 % en tres años y del 39 % en dos años en el grupo de placebo y del 35 % (tres años) y 21 % (dos años) en el grupo de AVONEX. En un análisis post-hoc, aquellos pacientes con una resonancia magnética basal con al menos una lesión realizada con gadolinio y nueve lesiones en T2 tuvieron un riesgo de sufrir un segundo acontecimiento del 56 % en el grupo de placebo y del 21 % en el grupo tratado con AVONEX a los dos años. Sin embargo, el impacto del tratamiento precoz 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 pacientes de alto riesgo, aunque un planteamiento más conservador es aceptar al menos nueve lesiones hiperintensas en T2 en el estudio inicial y al menos una nueva en T2 o una nueva lesión realizada con gadolinio sobre una resonancia de seguimiento recogida al menos tres meses después de la inicial. En cualquier caso el tratamiento debe considerarse solamente para pacientes clasificados como de alto riesgo.

Población pediátrica

Los datos limitados sobre la eficacia/seguridad de 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; por tanto, esto indica la progresión de la enfermedad. No hay comparación directa con la dosis actualmente recomendada en adultos.

AVONEX 30 microgramos/0,5 ml solución inyectable se estudió como comparador activo en 2 ensayos clínicos controlados en pacientes pediátricos de 10 a 18 años de edad con esclerosis múltiple remitente recidivante (ver sección 4.2).

En un ensayo abierto, aleatorizado y con control activo, se aleatorizó a 150 participantes en una proporción 1:1 al tratamiento con dimetilfumarato, administrado por vía oral a una dosis de 240 mg dos veces al día, o con AVONEX, administrado a una dosis de 30 µg una vez a la semana mediante inyección intramuscular (IM), durante 96 semanas.

En la población con intención de tratar (ITT), el tratamiento con dimetilfumarato dio lugar a una mayor proporción de pacientes sin lesiones hiperintensas nuevas o aumentadas de tamaño en T2 en la semana 96 respecto al estado basal en comparación con AVONEX (12,8 % frente a 2,8 % respectivamente).

En un estudio doble ciego, con doble simulación y con control activo, se aleatorizó a 215 participantes para que recibieran fingolimod oral (0,5 mg una vez al día o 0,25 mg una vez al día para los pacientes que pesaban ≤40 kg) o AVONEX 30 µg IM una vez a la semana durante un periodo de hasta 24 meses.

La variable primaria, la tasa anualizada de brotes (TAB) ajustada en la semana 96, fue significativamente menor en los pacientes tratados con fingolimod (0,122) que en los que recibieron AVONEX (0,675), lo que se traduce en una reducción relativa del 81,9 % en la TAB (p <0,001).

En general, el perfil de seguridad de los pacientes que recibieron AVONEX en los dos ensayos clínicos fue cualitativamente consistente con el observado previamente en pacientes adultos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Acetato de sodio trihidrato,
Ácido acético glacial,
Hidrocloruro de arginina,
Polisorbato, 20
Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Jeringa prellenada

Conservar en el refrigerador entre 2 °C – 8 °C.

NO CONGELAR

Conservarlo en el envase original (bandeja de plástico sellada) para preservarlo de la luz (ver sección 6.5).

Pluma precargada

Conservar en el refrigerador entre 2 °C – 8 °C.

NO CONGELAR

La pluma precargada de AVONEX contiene una jeringa prellenada de AVONEX y se debe conservar en el refrigerador.

Conservar la pluma precargada de AVONEX en el envase primario para protegerlo de la luz (ver sección 6.5).

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringa prellenada

Jeringa precargada de 1 ml de vidrio (Tipo I) con capuchón a prueba de manipulaciones y tope de émbolo (bromobutilo) que contiene 0,5 ml de solución.

Tamaño del envase: caja de cuatro o doce jeringas precargadas de 0,5 ml. Cada jeringa está acondicionada en una bandeja de plástico sellada que también contiene una aguja de inyección para vía intramuscular.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Pluma precargada

Dentro de un inyector de pluma, accionado por un muelle, desechable y de un solo uso, llamado La pluma precargada de AVONEX, viene una jeringa prellenada de AVONEX. La jeringa del interior de la pluma es una jeringa precargada de 1 ml, de vidrio (tipo I), con una cápsula de garantía de cierre y un tapón de émbolo (bromobutilo), que contiene 0,5 ml de solución.

Tamaño del envase: Cada pluma precargada de AVONEX de un solo uso está envasado en una caja individual, con una aguja de inyección y un protector de la pluma. La pluma precargada de AVONEX se presenta en tamaños de envase de cuatro o doce.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Jeringa prellenada

AVONEX se presenta listo para usar en una jeringa precargada para solución inyectable.

Una vez retirado del refrigerador, se debe dejar que AVONEX en jeringa precargada se ponga a temperatura ambiente (15 °C -30 °C) durante 30 minutos aproximadamente.

No utilizar fuentes externas de calor tales como agua caliente para calentar AVONEX 30 µg solución inyectable.

Si la solución inyectable contiene partículas o si tiene cualquier color que no sea claro e incoloro, la jeringa precargada no debe usarse. Se suministra la aguja de inyección para inyección intramuscular. La formulación no contiene conservante. Cada jeringa precargada de AVONEX contiene una sola dosis única. La porción no utilizada de cualquier jeringa precargada debe desecharse.

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

Pluma precargada

Únicamente para un solo uso: La solución inyectable en jeringa precargada está contenida dentro de la pluma precargada de AVONEX.

Una vez sacada del refrigerador, se deberá dejar que la pluma precargada de AVONEX alcance la temperatura ambiente (15°C a 30°C) durante unos 30 minutos.

No utilizar fuentes externas de calor tales como agua caliente para calentar AVONEX 30 µg solución inyectable.

Cada pluma precargada desechable y de un solo uso contiene una sola dosis de Avonex. Se puede ver la solución inyectable por una ventana de visualización de la medicación ovalada que hay en la pluma precargada de AVONEX. Si la solución inyectable contiene partículas o si presenta otro color que no sea incoloro y transparente, no debe utilizarse la pluma precargada. Se facilita la aguja de inyección. La formulación no contiene conservantes.

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