

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar AVONEX de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de AVONEX.

AVONEX (interferón beta-1a) para la inyección intramuscular
Aprobación inicial en los EE. UU.: 1996

PRINCIPALES CAMBIOS RECIENTES

Advertencias y precauciones (5.8)

7/2023

INDICACIONES Y USO

AVONEX está indicado para el tratamiento de formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM), incluido el síndrome clínicamente aislado, la enfermedad recurrente remitente y la enfermedad secundaria activa progresiva, en adultos. (1)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Solo para uso intramuscular (2.1).
- Dosis recomendada es: 30 microgramos una vez a la semana (2.1).
- La dosis de AVONEX se puede ajustar, comenzando con 7.5 microgramos la primera semana hasta reducir los síntomas similares a los de la gripe (2.1).
- Aumente la dosis agregando 7.5 microgramos cada semana durante las siguientes 3 semanas hasta llegar a la dosis recomendada de 30 microgramos (2.1).
- Consulte las instrucciones para el paciente a fin de obtener las instrucciones completas de administración (2.2).
- Coloque la primera inyección bajo la supervisión de un profesional de atención médica debidamente calificado (2.2).
- Los analgésicos o antipiréticos en los días de tratamiento pueden ayudar a aliviar los síntomas similares a los de la gripe (2.3).

FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

- Inyección: 30 microgramos por solución de 0.5 ml en jeringa precargada de dosis única (3)
- Inyección: 30 microgramos por solución de 0.5 ml en un autoinyector precargado para un solo uso (3)

CONTRAINDICACIONES

- Antecedentes de hipersensibilidad al interferón beta natural o recombinante, la albúmina o a cualquier otro componente de la formulación (4).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Depresión, suicidio y trastornos psicóticos: aconseje a los pacientes que informen inmediatamente los síntomas de depresión, ideación suicida y/o psicosis. Considere suspender AVONEX si se produce depresión (5.1).
- Lesión hepática: monitoree las pruebas de la función hepática; monitoree a los pacientes para detectar signos y los síntomas de lesión hepática; considere la interrupción de AVONEX si se producen lesiones hepáticas (5.2, 5.10).
- Reacciones en el lugar de la inyección: No administre AVONEX en la zona afectada hasta que se haya curado completamente; si se producen múltiples lesiones, cambie el lugar de la inyección o suspenda AVONEX hasta la curación de las lesiones cutáneas (5.4).
- Anafilaxia y otras reacciones alérgicas: Interrumpa si se producen (5.4).
- Insuficiencia cardíaca congestiva: monitoree a los pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes significativas para determinar si empeoran los síntomas cardíacos (5.5).
- Disminución de los recuentos de sangre periférica: monitoree los hemogramas completos (5.6, 5.10).
- Microangiopatía trombótica: se han informado casos de microangiopatía trombótica. Interrumpa AVONEX si se manifiestan síntomas clínicos y resultados de laboratorio congruentes con la MAT (5.7).
- Hipertensión arterial pulmonar: Se han notificado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes tratados con productos de interferón beta, incluido AVONEX. Interrumpa AVONEX si se diagnostica HAP (5.8).
- Trastornos autoinmunitarios: considere la interrupción de AVONEX si se produce un nuevo trastorno autoinmunitario (5.10, 5.11).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (por lo menos con un 5 % más de frecuencia con AVONEX que con el placebo) fueron los síntomas similares a los de la gripe, incluidos escalofríos, fiebre, mialgia y astenia (6.1).

Para informar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Biogen llamando al 1-800-456-2255 o con la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 o visitando www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo: Los datos epidemiológicos no sugieren una relación clara entre el uso del interferón beta y las malformaciones congénitas importantes, pero el interferón beta puede causar daño fetal según los datos obtenidos en animales (8.1).

Consulte la sección 17 para conocer la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE y la Guía de medicación.

Revisado: 7/2023

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

1	INDICACIONES Y USO	8	USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
2	POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN	8.1	Embarazo
2.1	Información sobre la administración de dosis	8.2	Lactancia
2.2	Instrucciones importantes de administración (todas las formulaciones)	8.4	Uso pediátrico
2.3	Premedicación para los síntomas similares a los de la gripe	8.5	Uso geriátrico
3	FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES	11	DESCRIPCIÓN
4	CONTRAINDICACIONES	12	FARMACOLOGÍA CLÍNICA
5	ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES	12.1	Mecanismo de acción
5.1	Depresión, suicidio y trastornos psicóticos	12.2	Farmacodinámica
5.2	Lesión hepática	12.3	Farmacocinética
5.3	Anafilaxia y otras reacciones alérgicas	13	TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
5.4	Reacciones en el lugar de la inyección, incluida la necrosis	13.1	Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad
5.5	Insuficiencia cardíaca congestiva	14	ESTUDIOS CLÍNICOS
5.6	Disminución de los recuentos de sangre periférica	16	FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
5.7	Microangiopatía trombótica	16.1	Forma de suministro
5.8	Hipertensión arterial pulmonar	16.2	Almacenamiento y manipulación
5.9	Convulsiones	17	INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE
5.10	Trastornos autoinmunitarios		
5.11	Análisis de laboratorio		
6	REACCIONES ADVERSAS		
6.1	Experiencia en ensayos clínicos		
6.2	Experiencia posterior a la comercialización		

*No se indican las secciones ni subsecciones omitidas de la Información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

AVONEX está indicado para el tratamiento de formas recurrentes de EM, incluido el síndrome clínicamente aislado, la enfermedad recurrente remitente y la enfermedad secundaria activa progresiva, en adultos.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información sobre la administración de dosis

AVONEX se administra intramuscularmente.

La dosis recomendada es de 30 microgramos una vez a la semana. Para reducir la incidencia y la intensidad de los síntomas similares a los de la gripe que se pueden producir cuando se inicia la terapia de AVONEX con una dosis de 30 microgramos, AVONEX se puede iniciar con una dosis de 7.5 microgramos y esta se puede aumentar agregando 7.5 microgramos cada semana durante las siguientes tres semanas hasta llegar a la dosis recomendada de 30 microgramos (consulte la Tabla 1). El kit de AVOSTARTGRIP™ que contiene 3 dispositivos de ajuste de dosis se puede usar para el ajuste de dosis y solo se debe emplear con las jeringas AVONEX precargadas.

Tabla 1: Esquema de ajuste de dosis

	Dosis de AVONEX ¹	Dosis recomendada
Semana 1	7.5 microgramos	1/4 de dosis
Semana 2	15 microgramos	1/2 de dosis
Semana 3	22.5 microgramos	3/4 de dosis
Semana 4 y posteriormente	30 microgramos	Dosis completa

¹Una dosis semanal, por vía intramuscular

2.2 Instrucciones importantes de administración (todas las formulaciones)

Todas las formulaciones de AVONEX (jeringa precargada y autoinyector precargado) son para un solo uso. Consulte las Instrucciones de uso para el paciente a fin de obtener las instrucciones completas de administración.

La primera inyección de AVONEX se debe colocar bajo la supervisión de un profesional de atención médica debidamente calificado. Si los pacientes o los cuidadores deben administrar AVONEX, enséñeles la técnica correcta para la inyección intramuscular y evalúe su capacidad para ello a fin de garantizar la administración adecuada de AVONEX.

Aconseje a pacientes y cuidadores lo siguiente:

- Rote los lugares de inyección con cada administración para minimizar la probabilidad de reacciones en el lugar de la inyección, incluida la necrosis o la infección localizada [ver

Advertencias y precauciones (5.4)].

- NO inyectar en un área del cuerpo donde la piel esté irritada, enrojecida, amoratada, infectada o con cicatrices de algún tipo.
- Examinar el lugar de la inyección 2 horas después para detectar enrojecimiento, inflamación o sensibilidad.
- Comuníquese con su proveedor de atención médica si tiene una reacción cutánea y no desaparece al cabo de algunos días.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

El proveedor de atención médica puede reemplazar la aguja de 1 pulgada y calibre 25 para inyección intramuscular que viene con la jeringa precargada de AVONEX por una aguja de 1 ¼ pulgadas y calibre 23 si se considera adecuado. Se suministra una aguja de 5/8 pulgada y calibre 25 específica para el autoinyector precargado con el paquete de dosis de administración de AVONEX PEN®. **NO** use ninguna otra aguja con el autoinyector.

Siga los procedimientos de desecho seguro para agujas y jeringas. **NO** reutilice agujas, jeringas precargadas ni autoinyectores. Luego de la administración de cada dosis ajustada, deseche todo el producto restante.

2.3 Premedicación para los síntomas similares a los de la gripe

El uso simultáneo de analgésicos o antipiréticos durante los días de tratamiento puede ayudar a aliviar los síntomas similares a los de la gripe asociados al uso de AVONEX.

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

- Inyección: 30 microgramos por 0.5 ml de solución incolora en una jeringa precargada de dosis única.
- Inyección: 30 microgramos por 0.5 ml de solución incolora en un autoinyector precargado de dosis única.

4 CONTRAINDICACIONES

AVONEX está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al interferón beta natural o recombinante, o a cualquier otro componente de la formulación [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)].*

La antes disponible formulación liofilizada del vial de AVONEX está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la albúmina (humana).

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Depresión, suicidio y trastornos psicóticos

Se debe aconsejar a los pacientes tratados con AVONEX y a sus cuidadores que informen inmediatamente cualquier síntoma de depresión, ideación suicida o psicosis al médico que extiende la receta. Si el paciente presenta síntomas de depresión u otros síntomas psiquiátricos graves, se debe considerar la interrupción de la terapia de AVONEX.

Se ha informado que la depresión y el suicidio se producen con mayor frecuencia en pacientes que reciben AVONEX. En el Estudio 1, la incidencia de depresión fue similar en los pacientes tratados con un placebo y en aquellos tratados con AVONEX, pero se observaron tendencias suicidas con mayor frecuencia en estos últimos (4 % en el grupo de AVONEX en comparación con el 1 % en el grupo del placebo). En el Estudio 2, hubo una mayor incidencia de depresión en pacientes tratados con AVONEX que en los pacientes tratados con un placebo (20 % en el grupo de AVONEX en comparación con el 13 % en el grupo del placebo [*consulte Estudios clínicos (14)*]).

Además, ha habido informes posteriores a la comercialización sobre depresión, ideación suicida y/o el empeoramiento de trastornos psiquiátricos preexistentes, incluida la psicosis o la aparición de dolencias nuevas de esta naturaleza. Para algunos de estos pacientes, los síntomas de depresión mejoraron luego de la interrupción de AVONEX.

5.2 Lesión hepática

En raras ocasiones se han informado lesiones hepáticas graves, incluidos casos de insuficiencia hepática, en pacientes que reciben AVONEX. También se ha informado una elevación asintomática de transaminasas hepáticas y en algunos pacientes esto se ha repetido después de una nueva exposición al AVONEX. En algunos casos, estos eventos se han producido en presencia de otros fármacos que se han asociado con lesiones hepáticas. Se debe considerar el posible riesgo de AVONEX usado en combinación con fármacos hepatotóxicos conocidos u otros productos (por ejemplo, el alcohol) antes de comenzar la administración de AVONEX o antes de comenzar la administración de fármacos hepatotóxicos. Se debe supervisar a los pacientes para detectar signos de lesión hepática [*consulte Advertencias y precauciones (5.10)*].

5.3 Anafilaxia y otras reacciones alérgicas

Se ha informado que la anafilaxia es una complicación rara del uso de AVONEX. Otras reacciones alérgicas incluyeron disnea, edema orolingual, sarpullidos en la piel y urticaria. Interrumpa AVONEX si se producen anafilaxia u otras reacciones alérgicas.

5.4 Reacciones en el lugar de la inyección, incluida la necrosis

Pueden producirse reacciones en el lugar de la inyección, que incluyen necrosis en el lugar de la inyección, con el uso de productos con interferón beta, incluido AVONEX. En ensayos clínicos controlados, se produjeron reacciones en el lugar de la inyección (p. ej., dolor en el lugar de la inyección, hematomas o eritema) en el 18 % de los pacientes que recibieron AVONEX y en el 13 % del grupo del placebo. Estas reacciones incluyeron inflamación en el lugar de la inyección (6 %), dolor en el lugar de la inyección (8 %), bulto en el lugar de la inyección (<1 %) y reacciones no específicas.

Se han notificado abscesos, celulitis y necrosis en el lugar de la inyección después de la comercialización con productos con interferón beta, incluido AVONEX. Algunos casos requirieron tratamiento con hospitalización por drenaje quirúrgico y antibióticos intravenosos.

Evalúe periódicamente la comprensión y el uso por parte del paciente de las técnicas y procedimientos asépticos de autoinyección, especialmente si se ha producido necrosis en el

lugar de la inyección. La interrupción del tratamiento después de un único foco de necrosis depende de la extensión de la necrosis. En el caso de pacientes que continúan el tratamiento con AVONEX después de que se haya producido necrosis en el lugar de la inyección, evite la administración de AVONEX en la zona afectada hasta que esté completamente curada. Si se producen múltiples lesiones, cambie el lugar de la inyección o interrumpa el tratamiento hasta que se produzca la curación.

5.5 Insuficiencia cardíaca congestiva

Se debe controlar a los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva preexistente para detectar el empeoramiento de la afección cardíaca durante el inicio del tratamiento con AVONEX y su continuación. Si bien los interferones beta no tienen ninguna toxicidad cardíaca directa conocida, durante el período posterior a la comercialización se han informado casos de insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía y cardiomiopatía con insuficiencia cardíaca congestiva en paciente sin predisposición conocida a estos eventos y sin que se hayan establecido otras etiologías. En algunos casos, estos eventos se han relacionado temporalmente con la administración de AVONEX. En algunas de estas instancias, se observó una repetición luego de la reexposición.

5.6 Disminución de los recuentos de sangre periférica

Se han informado disminuciones de los recuentos de sangre periférica en todas las líneas celulares, que incluyen casos poco frecuentes de pancitopenia y trombocitopenia, durante la experiencia de poscomercialización en pacientes tratados con AVONEX [*consulte Reacciones adversas (6.2)*]. En algunos casos, los recuentos de plaquetas se encontraban por debajo de los 10,000/ μ l. En algunos casos se repitieron con la nueva exposición [*consulte Reacciones adversas (6.2)*]. Se debe controlar a los pacientes para detectar síntomas o signos de hemogramas con valores menores.

5.7 Microangiopatía trombótica

Se han notificado casos de microangiopatía trombótica (MAT), que incluyen púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico, algunos fatales, con productos con interferón beta, entre estos, AVONEX. Se han informado casos entre varias semanas y años después de haber iniciado el tratamiento con productos con interferón beta. Interrumpa AVONEX si se manifiestan síntomas clínicos y resultados de laboratorio congruentes con la MAT, y trate según las indicaciones clínicas.

5.8 Hipertensión arterial pulmonar

Se han notificado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes tratados con productos de interferón beta, incluido AVONEX. Se ha producido HAP en pacientes tratados con productos con interferón beta en ausencia de otros factores contribuyentes. Muchos de los casos notificados necesitaron hospitalización, incluido un caso con interferón beta en el que el paciente se sometió a un trasplante de pulmón. La HAP se ha desarrollado en varios puntos temporales después de iniciar el tratamiento con productos de interferón beta y puede ocurrir varios años después de iniciar el tratamiento.

Se debe evaluar para HAP en los pacientes que desarrollen síntomas inexplicables (p. ej., disnea, fatiga nueva o en aumento). Si se han descartado etiologías alternativas y se confirma un diagnóstico de HAP, interrumpa el tratamiento y siga las indicaciones clínicas.

5.9 Convulsiones

Las convulsiones se han asociado temporalmente con el uso de interferones beta en los ensayos clínicos y en la supervisión de seguridad durante la poscomercialización. En los dos estudios controlados con placebo sobre EM (estudios 1 y 2), 4 pacientes que recibían AVONEX experimentaron convulsiones, mientras que estas no se produjeron en el grupo del placebo [*consulte estudios clínicos [14]*]. Tres de estos 4 pacientes no tenían antecedentes de convulsiones [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Se desconoce si estos eventos se relacionaban únicamente con los efectos de la EM, con AVONEX o con una combinación de ambos.

5.10 Trastornos autoinmunitarios

Los informes posteriores a la comercialización de trastornos autoinmunitarios de varios órganos afectados en pacientes tratados con AVONEX incluyen trombocitopenia idiopática, hiper- e hipotiroidismo y casos poco frecuentes de hepatitis autoinmunitaria. Si los pacientes tratados con AVONEX manifiestan un nuevo trastorno autoinmunitario, considere suspender la terapia.

5.11 Análisis de laboratorio

Además de aquellos análisis de laboratorio que generalmente se requieren para controlar a los pacientes con EM, se recomiendan hemogramas completos y fórmulas leucocíticas, recuentos de plaquetas y análisis bioquímicos de la sangre, que incluyen pruebas de la función hepática, durante la terapia con AVONEX [*consulte Advertencias y precauciones (5.2, 5.6, 5.10)*]. Los pacientes con mielosupresión pueden requerir un control más intensivo de los hemogramas completos con recuentos de plaquetas y diferenciales. La función tiroidea se debe controlar periódicamente. Si los pacientes tienen o presentan síntomas de disfunción tiroidea, (hipo- o hipertiroidismo), se deben realizar pruebas de la función tiroidea de acuerdo con el ejercicio de la medicina estándar.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se analizan con mayor detalle en las otras secciones de la ficha técnica:

- Depresión, suicidio y trastornos psicóticos [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Lesión hepática [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].
- Anafilaxia y otras reacciones alérgicas [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].
- Reacciones en el lugar de la inyección, incluida la necrosis [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].
- Insuficiencia cardíaca congestiva [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].
- Disminución de los recuentos de sangre periférica [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].
- Microangiopatía trombótica [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*].
- Hipertensión arterial pulmonar [*consulte Advertencias y precauciones (5.8)*].
- Convulsiones [*consulte Advertencias y precauciones (5.9)*].
- Trastornos autoinmunitarios [*consulte Advertencias y precauciones (5.10)*].

- Análisis de laboratorio [*consulte Advertencias y precauciones (5.11)*].

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de AVONEX no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otros fármacos y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Entre los 351 pacientes con formas remitentes-recurrentes de EM tratados con AVONEX 30 microgramos (incluidos 319 pacientes tratados durante 6 meses y 288 pacientes tratados durante más de un año), las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia (por lo menos con un 5 % más de frecuencia con AVONEX que con el placebo) fueron los síntomas similares a los de la gripe. Los síntomas incluyen escalofríos, fiebre, mialgia y astenia que se producen en un lapso de horas a días luego de la inyección. La mayoría de las personas que toman AVONEX tiene síntomas similares a los de la gripe al principio de la terapia. Por lo general, estos síntomas duran un día después de la inyección. Para muchas personas, estos síntomas disminuyen o desaparecen con el tiempo. Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la intervención clínica (por ejemplo, interrupción de AVONEX o necesidad de medicamentos concomitantes para tratar los síntomas de reacciones adversas) fueron los síntomas similares a los de la gripe y la depresión.

La Tabla 2 enumera las reacciones adversas que se produjeron en pacientes tratados con AVONEX cuya incidencia fue de por lo menos un 2 % mayor que en la observada en pacientes tratados con un placebo en los estudios controlados con un placebo en conjunto en pacientes con formas remitentes-recurrentes de EM [*consulte Estudios clínicos (14)*].

Tabla 2:
Reacciones adversas en estudios controlados con placebo

Reacción adversa	Placebo (N = 333)	AVONEX (N = 351)
El cuerpo en conjunto		
Dolor de cabeza	55 %	58 %
Síntomas similares a los de la gripe (sin especificar)	29 %	49 %
Dolor	21 %	23 %
Astenia	18 %	24 %
Fiebre	9 %	20 %
Escalofríos	5 %	19 %
Dolor abdominal	6 %	8 %
Dolor en el lugar de la inyección	6 %	8 %
Infección	4 %	7 %
Inflamación en el lugar de la inyección	2 %	6 %
Dolor en el pecho	2 %	5 %
Reacción en el lugar de la inyección	1 %	3 %
Dolor en los dientes	1 %	3 %
Sistema nervioso		
Depresión	14 %	18 %
Mareos	12 %	14 %
Sistema respiratorio		
Infección de las vías respiratorias altas	12 %	14 %
Sinusitis	12 %	14 %
Bronquitis	5 %	8 %
Sistema digestivo		
Náuseas	19 %	23 %
Sistema musculoesquelético		
Mialgia	22 %	29 %
Artralgia	6 %	9 %
Aparato genitourinario		
Infección urinaria	15 %	17 %
Componentes de la orina anormales	0 %	3 %
Piel y anexos		
Alopecia	2 %	4 %
Órganos de los sentidos		
Trastornos oculares	2 %	4 %
Sistema hematológico y linfático		
Equimosis en el lugar de la inyección	4 %	6 %
Anemia	1 %	4 %
Sistema cardiovascular		
Migraña	3 %	5 %
Vasodilatación	0 %	2 %

Inmunogenicidad

Se han producido anafilaxia y otras reacciones alérgicas en pacientes tratados con AVONEX [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]. Al igual que con otras proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. En estudios que evaluaron la inmunogenicidad en varios pacientes con EM a quienes se administró AVONEX por lo menos durante 1 año, el 5 % (21 de 390 pacientes) mostraron la presencia de anticuerpos neutralizantes en una o más ocasiones.

Estos datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de análisis se consideraron positivos para anticuerpos contra AVONEX usando un ensayo de dos niveles (ensayo de fijación a receptores de ELISA, seguido de un ensayo de efecto citopático antiviral) y dependen en un alto grado de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de la actividad neutralizante en un ensayo puede verse afectada por varios factores, que incluyen la manipulación de las muestras, el cronograma de la recogida de muestras, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra AVONEX con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede llevar a conclusiones erradas.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de AVONEX. Dado que estas reacciones fueron informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de manera fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Anemia hemolítica
- Menorragia o metrorragia
- Hipertensión arterial pulmonar
- Sarpullido (incluido el sarpullido vesicular)
- Casos poco frecuentes de absceso o celulitis en el lugar de la inyección que requieren intervención quirúrgica

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Los datos obtenidos en un estudio de cohorte de grandes dimensiones basado en la población, así como en otros estudios publicados durante varias décadas, no han identificado un riesgo de defectos congénitos asociado al uso de productos con interferón beta durante el embarazo temprano. Los resultados con respecto al riesgo potencial de bajo peso al nacer o de aborto espontáneo con el uso de productos con interferón beta durante el embarazo han sido inconsistentes (*ver Datos*). En un estudio de monos gestantes, la administración de interferón beta durante el embarazo dio como resultado una mayor tasa de aborto, a dosis mayores que las utilizadas clínicamente (*ver Datos*).

En la población general de los EE. UU., el riesgo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y

del 15 % al 20 %, respectivamente. Se desconoce el riesgo inicial de defectos congénitos graves y aborto espontáneo para la población indicada.

Datos

Datos en humanos

La mayoría de los estudios de observación que informan sobre embarazos expuestos a productos con interferón beta no identificaron una asociación entre el uso de productos con interferón beta durante el embarazo temprano ni un mayor riesgo de defectos congénitos.

En un estudio de cohorte basado en la población realizado en Finlandia y Suecia, se recopilaron datos de 1996 a 2014 en Finlandia y de 2005 a 2014 en Suecia, y se obtuvieron 2831 resultados sobre embarazos de mujeres con EM. 797 mujeres embarazadas fueron expuestas a interferón beta. No se encontraron pruebas de un mayor riesgo de defectos congénitos entre las mujeres con EM expuestas a productos con interferón beta en comparación con las mujeres con EM que no estuvieron expuestas a ningún tratamiento no esteroideo para la EM (n = 1647) en el estudio. No se observaron mayores riesgos de abortos espontáneos ni de embarazos ectópicos, aunque hubo limitaciones para obtener la captura completa de datos para estos resultados, lo que dificulta la interpretación de los resultados.

Dos pequeños estudios de cohorte en los que se examinaron embarazos expuestos a productos con interferón beta (sin diferenciar entre subtipos de productos con interferón beta) sugirieron que una disminución en el peso medio al nacer podría estar asociada con la exposición al interferón beta durante el embarazo, pero este hallazgo no se confirmó en mayores estudios de observación. En dos estudios pequeños se observó una mayor prevalencia de aborto espontáneo, aunque el resultado solo fue estadísticamente significativo en un estudio. La mayoría de los estudios incluyeron pacientes con embarazos más avanzados, lo que dificultó determinar el verdadero porcentaje de abortos espontáneos. En un pequeño estudio de cohorte, se observó un mayor riesgo de parto prematuro después de la exposición a interferón beta durante el embarazo.

Datos en animales

En monos gestantes a los que se les administró interferón beta en una dosis 100 veces mayor a la dosis humana semanal recomendada (basado en una comparación del área de la superficie corporal [mg/m^2]), no se observaron efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal. La actividad abortiva fue evidente luego de 3 a 5 dosis a este nivel. No se observaron efectos abortivos en monas tratadas con 2 veces la dosis humana recomendada semanalmente (basado en mg/m^2).

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

Escasa literatura publicada ha descrito la presencia de productos de interferón beta-1a en la leche humana a bajos niveles. No existen datos sobre los efectos del interferón beta-1a en la producción de leche materna. Por lo tanto, los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud deben considerarse junto con la necesidad clínica de AVONEX de la

madre y cualquier posible efecto adverso en el lactante de AVONEX o de la afección subyacente de la madre.

8.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la efectividad en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

En los estudios clínicos de AVONEX no se incluyó una cantidad suficiente de pacientes de 65 años de edad o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

11 DESCRIPCIÓN

El interferón beta-1a, un interferón beta, es una glicoproteína de 166 aminoácidos con un peso molecular de aproximadamente 22,500 daltons. Se produce mediante una tecnología de ADN recombinante mediante células de ovario de hámster chino modificadas genéticamente a las que se incorporó el gen del interferón beta humano. La secuencia de aminoácidos de AVONEX es idéntica a la del interferón beta humano natural.

Conforme al Estándar Internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para Interferón, AVONEX tiene una actividad específica de aproximadamente 200 millones de unidades internacionales de actividad antiviral por miligramo de interferón beta-1a determinada específicamente por un bioanálisis de efecto citopático *in vitro* con células de carcinoma de pulmón (A549) y virus de encefalomiocarditis (EMC). AVONEX 30 microgramos contiene aproximadamente 6 millones de unidades internacionales de actividad antiviral usando este método. Se desconoce la actividad respecto de otros estándares. La comparación de la actividad de AVONEX con otros interferones beta no corresponde debido a las diferencias en los ensayos y las normas de referencia usados para medir la actividad.

AVONEX (interferón beta-1a) es un líquido estéril para inyección intramuscular disponible en una jeringa de vidrio precargada, o una jeringa de vidrio precargada rodeada por un autoinyector. Cada jeringa de vidrio precargada de dosis única o autoinyector precargado de dosis única proporciona 0.5 ml de solución que contiene 30 microgramos de interferón beta-1a; clorhidrato de arginina, USP (15.8 mg); ácido acético glacial, USP (0.25 mg); polisorbato 20 (0.025 mg); trihidrato de acetato de sodio, USP (0.79 mg), y agua para inyección, USP con un pH de aproximadamente 4.8.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo de acción por el cual AVONEX ejerce sus efectos en los pacientes con EM.

12.2 Farmacodinámica

Los interferones (IFN) son una familia de proteínas que se originan naturalmente, producidas por células eucarióticas en respuesta a infecciones virales y otros agentes biológicos. Se han definido tres tipos principales de interferones: tipo I (IFN-alfa, beta, épsilon, kappa y omega),

tipo II (IFN-gamma) y tipo III (IFN-lambda). El interferón-beta es miembro del subconjunto del tipo I de interferones. Los interferones del tipo I tienen actividades biológicas considerablemente superpuestas, pero también definidas. Las bioactividades de todos los IFN, incluido el IFN-beta, se inducen mediante la unión de receptores específicos en las membranas de las células humanas. Las diferencias en las bioactividades inducidas por los tres subtipos principales de interferones de IFN probablemente reflejan las diferencias en las vías de transducción de señales inducidas por la señalización a través de sus receptores específicos.

El interferón beta ejerce sus efectos biológicos al unir los receptores específicos de la superficie de las células humanas. Esta unión inicia una sucesión compleja de eventos intracelulares que provoca la expresión de numerosos productos génicos y marcadores inducidos por el interferón. Estos incluyen 2', 5'-oligoadenilato sintetasa, β_2 -microglobulina y neopterina. Estos productos se han medido en el suero y fracciones celulares de la sangre extraída de pacientes tratados con AVONEX.

Estudios clínicos realizados en pacientes con EM mostraron que los niveles de interleucina 10 (IL-10) en el líquido cefalorraquídeo aumentaron en pacientes tratados con AVONEX en comparación con el placebo. Los niveles de IL-10 en suero tuvieron su aumento máximo a las 48 horas después de la inyección intramuscular de AVONEX y permanecieron elevados durante 1 semana. Sin embargo, no se ha establecido ninguna relación entre los niveles absolutos de IL-10 y el resultado clínico en la EM.

12.3 Farmacocinética

No se ha evaluado la farmacocinética de AVONEX en pacientes con EM. Se han investigado los perfiles de farmacocinética y farmacodinámica de AVONEX en sujetos sanos luego de dosis de 30 microgramos a 75 microgramos. Los niveles en suero de AVONEX medidos en función de la actividad antiviral se encuentran ligeramente por encima de los límites detectables luego de una dosis intramuscular de 30 microgramos, y aumentan con las dosis más altas.

Luego de una dosis intramuscular, los niveles en suero de AVONEX generalmente llegan al máximo 15 horas después de la dosis (rango: de 6 a 36 horas) y, luego, descienden a una tasa que concuerda con una semivida de eliminación de 19 horas (rango: de 8 a 54 horas).

La administración subcutánea de AVONEX no se debe reemplazar por la administración intramuscular, ya que no existen datos que establezcan que la administración subcutánea e intramuscular de AVONEX produzca parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos equivalentes.

AVONEX induce los marcadores de respuesta biológica (por ejemplo, neopterina y β_2 microglobulina) luego de dosis parenterales de 15 microgramos a 75 microgramos en sujetos sanos y pacientes tratados. Los niveles de marcadores de respuesta biológica aumentan a las 12 horas de la administración de la dosis y permanecen elevados por lo menos durante 4 días. Generalmente, los niveles máximos de marcadores de respuesta biológica se observan a las 48 horas de la administración de la dosis. Se desconoce la relación de los niveles de AVONEX en suero o de los niveles de estos marcadores de respuesta biológica inducidos con los mecanismos por los cuales AVONEX ejerce sus efectos en la EM.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

Carcinogénesis: no se ha estudiado el potencial carcinogénico de AVONEX en animales.

Mutagénesis: el interferón no fue mutágeno cuando se estudió en un ensayo de mutación bacteriana inversa (Ames) *in vitro* o en un ensayo citogenético *in vitro* en linfocitos humanos.

Alteración de la fertilidad: en monas que recibieron interferón beta con inyección subcutánea (de 8 a 15 dosis de 1.25 mcg/kg o 50 mcg/kg) durante el curso de un ciclo menstrual, se observaron irregularidades menstruales, anovulación y menores niveles de progesterona en suero con la dosis más alta. Estos efectos fueron reversibles luego de la interrupción del fármaco. La dosis sin efecto (1.25 mcg/kg) es aproximadamente 2 veces la dosis semanal recomendada en humanos (30 mcg) sobre una base de mg/m².

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Los efectos clínicos de AVONEX en pacientes con formas remitentes-recurrentes de EM se analizaron en dos estudios aleatorizados, controlados con placebo, doble ciego multicéntricos en pacientes con EM (Estudios 1 y 2). Se desconoce la seguridad y la eficacia del tratamiento con AVONEX más allá de los 3 años.

En el Estudio 1, 301 pacientes recibieron 30 microgramos de AVONEX (n = 158) o un placebo (n = 143) por inyección intramuscular una vez por semana. Los pacientes recibieron inyecciones hasta por 2 años, y se continuó haciendo un seguimiento de ellos hasta haberse completado el estudio. 282 pacientes completaron 1 año en el estudio y 172 pacientes completaron 2 años en el estudio. Hubo más de 144 pacientes tratados con AVONEX durante más de 1 año, 115 pacientes durante más de 18 meses y 82 pacientes durante 2 años.

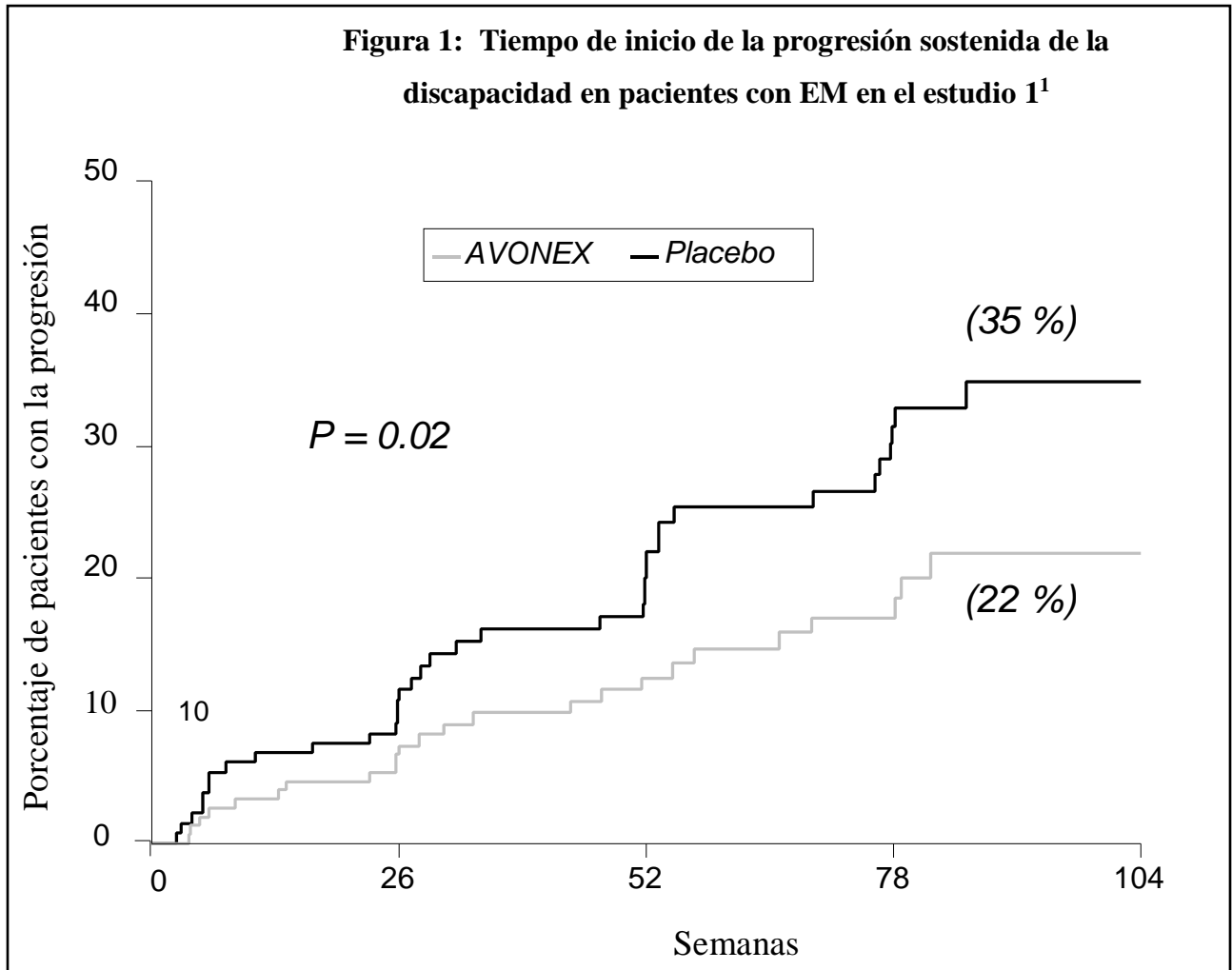
Todos los pacientes tuvieron un diagnóstico confirmado de EM durante al menos 1 año de duración y tuvieron por lo menos 2 exacerbaciones en los 3 años anteriores al ingreso al estudio (o 1 por año si la duración de la enfermedad fue inferior a los 3 años). En el ingreso, los participantes del estudio no tuvieron exacerbaciones durante los 2 meses anteriores y tuvieron puntajes en la Escala Extendida del Estado de Incapacidad (Expanded Disability Status Scale, EDSS³) de 1.0 a 3.5. La EDSS es una escala que cuantifica la discapacidad en pacientes con EM y abarca desde 0 (examen neurológico normal) hasta 10 (muerte debido a la EM). Se excluyó a los pacientes con EM progresiva de este estudio.

Discapacidad

La principal evaluación de resultados fue el tiempo de progresión hacia la discapacidad, medido como un aumento en el puntaje de EDSS de por lo menos 1 punto sostenido durante por lo menos 6 meses. Un aumento en puntaje de la EDSS refleja una acumulación de discapacidad. Este criterio de valoración se usó para ayudar a distinguir un aumento permanente en la discapacidad de un aumento pasajero debido a una exacerbación.

Como se muestra en la Figura 1, el tiempo de inicio de una progresión sostenida en discapacidad fue significativamente más prolongado en pacientes tratados con AVONEX que en pacientes tratados con un placebo en el estudio 1 (p = 0.02). El porcentaje de pacientes que tuvieron un progreso antes del fin de los 2 años fue del 35 % para los pacientes tratados con un

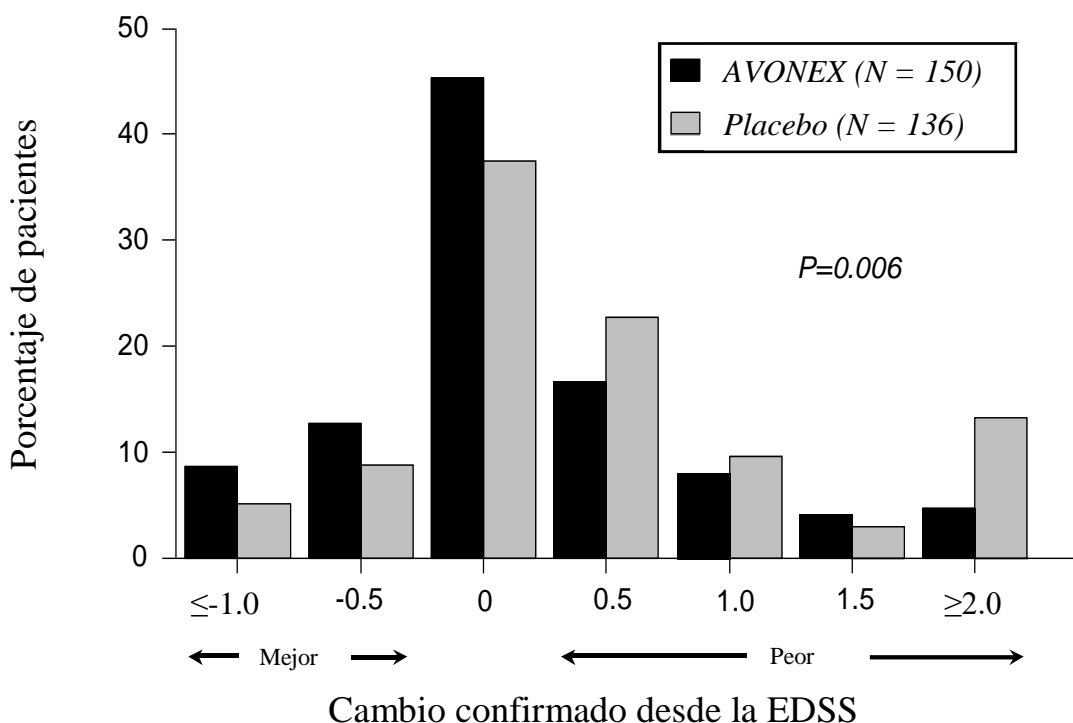
placebo y del 22 % para los pacientes tratados con AVONEX. Esto representa una reducción relativa del 37 % del riesgo de discapacidad acumulativa en el grupo tratado con AVONEX en comparación con el grupo tratado con un placebo.



¹Metodología de Kaplan-Meier; la progresión de la discapacidad se definió como un aumento de por lo menos 1 punto en el puntaje de la EDSS sostenido al menos durante 6 meses.

La distribución del cambio confirmado en la EDSS desde el ingreso en el estudio (inicio) hasta el fin del estudio se muestra en la Figura 2. Hubo una diferencia significativa estadísticamente entre los grupos de AVONEX y del placebo en el cambio confirmado para pacientes con por lo menos 2 visitas programadas ($p = 0.006$).

Figura 2: Cambio confirmado en la EDSS desde el ingreso en el estudio hasta el fin del Estudio 1



Exacerbaciones

La tasa y la frecuencia de exacerbaciones de EM fueron resultados secundarios. Para todos los pacientes incluidos en el estudio, independientemente del tiempo en el estudio, la tasa de exacerbación anual fue 0.67 por año en el grupo tratado con AVONEX y 0.82 por año en el grupo tratado con placebo ($p = 0.04$).

El tratamiento con AVONEX disminuyó significativamente la frecuencia de exacerbaciones en el subconjunto de pacientes que se inscribieron en el estudio durante por lo menos 2 años (87 pacientes tratados con un placebo y 85 pacientes tratados con AVONEX; $p = 0.03$; consulte la Tabla 3).

Resultados de las IRM

Se obtuvieron imágenes por resonancia magnética (IRM) con contraste de gadolinio (Gd) y ponderadas en T2 del cerebro de la mayoría de los pacientes en el inicio y al final del año 1 y del año 2 del tratamiento. Los resultados secundarios incluyeron la cantidad y el volumen de las lesiones con contraste de Gd y el volumen de las lesiones ponderado en T2. Las lesiones con contraste de Gd observadas en las IRM representan áreas de degradación de la barrera hematoencefálica que se consideraron secundarias a la inflamación. Los pacientes tratados con AVONEX demostraron una cantidad significativamente menor de lesiones con contraste de Gd después del año 1 y del año 2 del tratamiento que los pacientes tratados con un placebo ($p \leq 0.05$; consulte la Tabla 3). En cuanto al volumen de las lesiones con contraste de Gd, se mostraron efectos del tratamiento similares en los grupos de AVONEX y del placebo ($p \leq 0.03$).

El cambio de porcentaje en el volumen de las lesiones ponderadas en T2 desde el ingreso en el estudio hasta el año 1 fue significativamente menor en los pacientes tratados con AVONEX que en los pacientes tratados con un placebo (p = 0.02). No se observó una diferencia significativa en el cambio del volumen de las lesiones ponderadas en T2 entre el ingreso en el estudio y el año 2 en los grupos de AVONEX y del placebo.

Resumen de efectos de los criterios de valoración clínicos y de IRM en el Estudio 1

Se presenta un resumen de los efectos de AVONEX en los criterios de valoración clínicos y de IRM de este estudio en la Tabla 3.

Tabla 3: Criterios de valoración clínicos y de IRM en pacientes con EM en el estudio 1

Criterio de valoración	Placebo	AVONEX	Valor P
CRITERIO DE VALORACIÓN PRINCIPAL:			
Tiempo hasta la progresión sostenida de la discapacidad (N: 143, 158) ¹	--- Consulte la Figura 1 ---		0.02 ²
Porcentaje de pacientes que tuvieron un progreso en la discapacidad a los 2 años (estimación de Kaplan-Meier) ¹	35 %	22 %	
CRITERIOS DE VALORACIÓN SECUNDARIOS:			
DISCAPACIDAD			
Cambio confirmado promedio en la EDSS desde el ingreso en el estudio hasta el fin del estudio (N: 136, 150) ¹	0.50	0.20	0.006 ³
EXACERBACIONES			
Cantidad de exacerbaciones en el subconjunto al haber completado los 2 años (N: 87, 85)			
0	26 %	38 %	0.03 ³
1	30 %	31 %	
2	11 %	18 %	
3	14 %	7 %	
≥ 4	18 %	7 %	
Porcentaje de pacientes sin exacerbaciones en el subconjunto al haber completado los 2 años (N: 87, 85)	26 %	38 %	0.10 ⁴
Tasa de exacerbación anual (N: 143, 158) ¹	0.82	0.67	0.04 ⁵

Tabla 3 (continuación): Criterios de valoración clínicos y de IRM en pacientes con EM en el estudio 1

Criterio de valoración	Placebo	AVONEX	Valor P
IRM			
<u>Cantidad de lesiones con contraste de Gd:</u>			
En el ingreso en el estudio (N: 132, 141)			
Media (mediana)	2.3 (1.0)	3.2 (1.0)	
Rango	0-23	0-56	
Año 1 (N: 123, 134)			
Media (mediana)	1.6 (0)	1.0 (0)	0.02 ³
Rango	0-22	0-28	
Año 2 (N: 82, 83)			
Media (mediana)	1.6 (0)	0.8 (0)	0.05 ³
Rango	0-34	0-13	
<u>Volumen de la lesión T2:</u>			
Cambio de porcentaje desde el inicio del estudio hasta el año 1 (N: 116, 123)			
Mediana	-3.3 %	-13.1 %	0.02 ³
Cambio de porcentaje desde el inicio del estudio hasta el año 2 (N: 83, 81)			
Mediana	-6.5 %	-13.2 %	0.36 ³

Nota: (N: ,) indica la cantidad de pacientes evaluables en tratamiento con un placebo y AVONEX, respectivamente.

¹Los datos de los pacientes incluidos en este análisis representan los períodos variables del estudio.

²Analizado con una prueba de Mantel-Cox (del orden logarítmico).

³Analizado con una prueba de suma de rangos Mann-Whitney.

⁴Analizado con una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel.

⁵Analizado con una prueba de coeficiente de verosimilitudes.

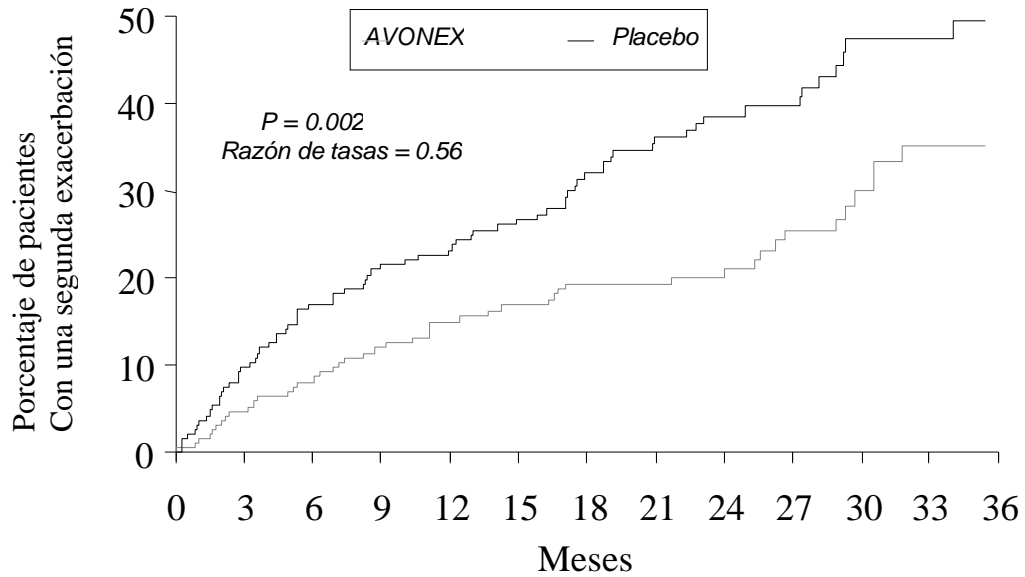
En el estudio 2, 383 pacientes que recientemente habían experimentado un evento desmielinizante aislado que afectaba el nervio óptico, la médula espinal o el tronco del encéfalo o el cerebelo, y que tuvieron lesiones típicas de la EM en las IRM del cerebro, recibieron 30 microgramos de AVONEX (n = 193) o del placebo (n = 190) por inyección intramuscular una vez por semana. Los pacientes se inscribieron en el estudio por un período de dos años y se hizo un seguimiento de ellos hasta los tres años o hasta que presentaran una segunda exacerbación clínica en una región anatómicamente definida del sistema nervioso central.

Exacerbaciones

En el Estudio 2, la principal medición de resultados fue la aparición de una segunda exacerbación en una región anatómicamente definida del sistema nervioso central. El tiempo de aparición de una segunda exacerbación tuvo un retraso importante en los pacientes tratados con AVONEX en comparación con los pacientes tratados con el placebo (p = 0.002). Las estimaciones de Kaplan-Meier del porcentaje de pacientes que presentaban una exacerbación dentro de los 24 meses fueron el 39 % en el grupo del placebo y el 21 % en el grupo de

AVONEX (consulte la Figura 3). La tasa relativa de aparición de una segunda exacerbación en el grupo de AVONEX fue 0.56 de la tasa en el grupo del placebo (de 0.38 a 0.81 con un intervalo de confianza del 95 %).

Figura 3: Tiempo hasta la aparición de una segunda exacerbación en el Estudio 2¹



Cantidad de sujetos en riesgo

Grupo de AVONEX	193	164	143	112	73	41
Grupo del placebo	190	146	131	98	58	26

¹Metodología de Kaplan-Meier

Resultados de las IRM

Los resultados secundarios fueron mediciones de IRM del cerebro, que incluyen el aumento acumulativo de la cantidad de lesiones T2 nuevas o con hipertrofia, el volumen de lesiones T2 en el inicio en comparación con los resultados a los 18 meses y la cantidad de lesiones con contraste de Gd a los 6 meses. Consulte la Tabla 4 para obtener los resultados de las IRM.

Tabla 4: Resultados de las IRM del cerebro en el Estudio 2

	AVONEX	Placebo
<u>CAMBIO DESDE EL INICIO EN EL VOLUMEN DE LESIONES T2 A LOS 18 MESES:</u>	N = 119	N = 109
Cambio real (mm ³) ^{1*}		
Mediana (centil 25, centil 75)	28 (-576, 397)	313 (5, 1140)
Cambio de porcentaje ^{1*}		
Mediana (centil 25, centil 75)	1 (-24, 29)	16 (0, 53)
<u>CANTIDAD DE LESIONES T2 NUEVAS O CON HIPERTROFIA A LOS 18 MESES^{1*}:</u>	N = 132	N = 119
	N (%)	N (%)
0	62 (47)	22 (18)
1-3	41 (31)	47 (40)
≥4	29 (22)	50 (42)
Promedio (desviación estándar [standard deviation, SD])	2.13 (3.2)	4.97 (7.7)
<u>NÚMERO DE LESIONES CON CONTRASTE DE GD A LOS 6 MESES^{2*}:</u>	N = 165	N = 152
	N (%)	N (%)
0	115 (70)	93 (61)
1	27 (16)	16 (11)
>1	23 (14)	43 (28)
Promedio (desviación estándar [standard deviation, SD])	0.87 (2.3)	1.49 (3.1)

¹Valor de p <0.001

²Valor de p <0.03

*Valor de p a partir de una prueba de suma de rangos Mann-Whitney

16 FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Forma de suministro

La inyección de AVONEX (interferón beta-1a) es una solución incolora en una jeringa de vidrio precargada de dosis única o un autoinyector precargado de dosis única para inyección intramuscular disponible en las siguientes configuraciones de empaque:

Número del Código nacional de medicamentos (National Drug Code, NDC)	Contiene
NDC 59627-002-06	una jeringa precargada de dosis única de AVONEX una aguja de calibre 23, de 1 1/4 pulgadas
NDC 59627-222-05	cuatro jeringas precargadas de dosis única de AVONEX cuatro agujas de calibre 23, de 1 1/4 pulgadas cuatro toallitas con alcohol

	cuatro gasas cuatro vendajes adhesivos
NDC 59627-003-01	un autoinyector precargado de dosis única (AVONEX Pen) una aguja de calibre 25, de 5/8 pulgada una tapa para el autoinyector AVONEX Pen
NDC 59627-333-04	cuatro autoinyectores precargados de dosis única (AVONEX Pen) cuatro agujas de calibre 25, de 5/8 pulgada cuatro tapas para los autoinyectores AVONEX Pen cuatro toallitas con alcohol cuatro gasas cuatro vendajes adhesivos

16.2 Almacenamiento y manipulación

Refrigere las jeringas precargadas y los autoinyectores AVONEX a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F) en la caja original para protegerlos de la luz. **NO LO CONGELE.** Una vez retirados del refrigerador, deje que las jeringas precargadas y los autoinyectores adquieran la temperatura ambiente (alrededor 30 minutos). No use fuentes de calor externo, como agua caliente, para entibiar AVONEX.

Si no es posible refrigerarlos, la jeringa precargada o el autoinyector pueden almacenarse a temperatura ambiente de hasta 25 °C (77 °F) hasta un período de 7 días. **NO LO EXPONGA A ALTAS TEMPERATURAS.** Una vez que el producto se retira del refrigerador, no se debe almacenar a una temperatura superior a 25 °C (77 °F). Si el producto se ha expuesto a condiciones diferentes a las recomendadas, **DESECHE EL PRODUCTO y NO LO USE.**

No lo use después de la fecha de vencimiento.

La jeringa precargada de AVONEX y AVONEX PEN contienen látex de goma natural, lo cual podría causar reacciones alérgicas.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Consulte la ficha técnica aprobada por la FDA para el paciente (Guía de medicación e Instrucciones de uso para el paciente).

Indique a los pacientes que lean detenidamente la Guía de medicación de AVONEX y adviértales que no deben cambiar la dosis de AVONEX ni el esquema de administración sin consultar con su médico.

Informe a los pacientes que la tapa de la punta de la jeringa precargada de AVONEX y del autoinyector AVONEX PEN contienen látex de goma natural, lo cual podría causar reacciones alérgicas.

Instrucciones sobre la técnica y el procedimiento de autoinyección

Proporcione las instrucciones adecuadas para los métodos de autoinyección de AVONEX, que incluyen una lectura minuciosa de la Guía de medicación de AVONEX. Enseñe a los pacientes a usar una técnica aséptica cuando administren AVONEX.

Infórmeles que un proveedor de atención médica debidamente cualificado debe mostrarles a ellos o a su cuidador cómo preparar e inyectar AVONEX antes de administrar la primera dosis. Un profesional de la salud debidamente cualificado debe observar la primera inyección de AVONEX administrada. Comunique a los pacientes que no reutilicen agujas ni jeringas y enséñeles los procedimientos para su desecho seguro. Infórmeles que deben desechar las agujas y jeringas usadas en un recipiente resistente a objetos punzocortantes e instrúyalos sobre el desecho seguro de los recipientes llenos.

Informe a los pacientes lo siguiente:

- La importancia de alternar las áreas de inyección con cada dosis para minimizar la probabilidad de reacciones en el lugar de la inyección. *[consulte la sección Advertencias y precauciones (5.4) y Elija un lugar de inyección en la Guía de medicación].*
- NO inyectar en un área del cuerpo donde la piel esté irritada, enrojecida, con moretones, infectada o con cicatrices de algún tipo.
- Revisar el lugar de la inyección 2 horas después para detectar enrojecimiento, inflamación o sensibilidad.
- Comunicarse con su proveedor de atención médica si tiene una reacción cutánea y no desaparece al cabo de algunos días.

Embarazo

Recomiende a las pacientes notificar a su proveedor de atención médica si quedan embarazadas durante el tratamiento o si planifican quedar embarazadas *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)].*

Depresión

Comuniquen a los pacientes los síntomas de depresión, ideación suicida o trastornos psicóticos, ya que se han informado con el uso de AVONEX e instruya a los pacientes a que los informen inmediatamente al médico *(consulte Advertencias y precauciones [5.1]).*

Enfermedades hepáticas

Comuniquen a los pacientes que se han informado lesiones hepáticas graves, incluida la insuficiencia hepática, durante el uso de AVONEX. Comuniquen a los pacientes los síntomas de la disfunción hepática e indíqueles que deben informarlos de inmediato a su médico *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)].*

Reacciones alérgicas y anafilaxia

Comuniquen a los pacientes los síntomas de las reacciones alérgicas y de la anafilaxia, e indíqueles que deben buscar atención médica inmediata si se manifiestan estos síntomas *[consulte Advertencias y precauciones (5.3)].*

Reacciones en el lugar de la inyección, incluida la necrosis

Comuniquen a los pacientes que pueden producirse reacciones en el lugar de la inyección y que estas pueden incluir necrosis en el lugar de la inyección. Indique a los pacientes que notifiquen inmediatamente cualquier rotura en la piel que esté asociada con la decoloración azul-negra, hinchazón o drenaje de líquido del lugar de la inyección *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)].*

Insuficiencia cardíaca congestiva

Comuniquen a los pacientes que se ha informado empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva preexistente pacientes que usaron AVONEX. Comuniquen a los pacientes los

síntomas del empeoramiento de una enfermedad cardíaca e indíqueles que deben informarlos de inmediato a su médico [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

HAP

Informe a los pacientes de que se ha producido HAP en pacientes tratados con productos de interferón beta, incluido AVONEX. Indique a los pacientes que notifiquen inmediatamente cualquier síntoma nuevo, como fatiga nueva o en aumento o dificultad para respirar, a su proveedor de atención médica [*consulte Advertencias y precauciones (5.8)*].

Convulsiones

Asesore a los pacientes sobre las convulsiones que se han informado en pacientes que usan AVONEX. Indique a los pacientes que informen las convulsiones inmediatamente a su médico [*consulte Advertencias y precauciones (5.9)*].

Síntomas similares a los de la gripe

Informe a los pacientes que los síntomas similares a los de la gripe son frecuentes luego del inicio de la terapia con AVONEX (*consulte Posología y administración [2.3] y Reacciones adversas [6]*). Comunique a los pacientes que iniciar con una dosis menor a 30 microgramos y aumentar la dosis durante 3 semanas reducen la incidencia y la intensidad de los síntomas similares a los de la gripe.

41613-07

Fabricado por:

Biogen Inc.

Cambridge, MA 02142 EE. UU.

Licencia n.o 1697 en los EE. UU.

1-800-456-2255

AVONEX es una marca comercial registrada de Biogen.

© Biogen 1996-2023. Todos los derechos reservados.

GUÍA DEL MEDICAMENTO
AVONEX®
(interferón beta-1a) Inyección para uso intramuscular (i.m.)

Lea esta Guía del medicamento antes de comenzar a usar AVONEX y cada vez que reponga el medicamento. Es posible que haya información nueva. Esta información para el paciente no reemplaza la consulta con su proveedor de atención médica sobre su afección médica o su tratamiento.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre AVONEX?

AVONEX puede ocasionar efectos secundarios graves. Informe de inmediato a su proveedor de atención médica si tiene alguno de los síntomas que figuran a continuación mientras toma AVONEX.

1. Depresión, pensamientos suicidas, alucinaciones u otros problemas de salud conductual. Algunas personas que toman AVONEX pueden presentar problemas de humor o conducta que incluyen los siguientes:

- Irritabilidad (enojarse con facilidad).
- Depresión (sentirse desahuciado o mal con usted mismo).
- Nerviosismo.
- Ansiedad.
- Conducta agresiva.
- Pensamientos de lastimarse a usted mismo o suicidarse.
- Escuchar o ver cosas que los demás no escuchan ni ven (alucinaciones).

Si tiene alguno de estos problemas de humor o conducta, su proveedor de atención médica podría pedirle que deje de tomar AVONEX.

2. Problemas hepáticos o empeoramiento de problemas hepáticos, incluidas la insuficiencia hepática y la muerte. Informe de inmediato a su proveedor de atención médica si tiene alguno de estos síntomas:

- Náuseas.
- Cansancio.
- Coloración amarilla de la piel o de la parte blanca de los ojos.
- Confusión.
- Pérdida del apetito.
- Orina de color oscuro y heces pálidas.
- Sangrado con más facilidad de lo normal.
- Somnolencia.

Durante su tratamiento con AVONEX, tendrá que ver a su proveedor de atención médica con regularidad y realizarse análisis de sangre habitualmente para detectar si hay efectos secundarios. Antes de empezar el tratamiento con AVONEX, dígame a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma y si bebe alcohol.

3. Reacciones alérgicas y reacciones en la piel graves. Pueden producirse reacciones alérgicas y reacciones en la piel graves cuando se usa AVONEX.

Los síntomas de reacciones alérgicas y reacciones en la piel graves pueden incluir:

- Picazón.
- Hinchazón de la cara, los ojos, los labios, la lengua o la garganta.
- Dificultad para respirar.
- Ansiedad.
- Sensación de desmayo.
- Sarpullido en la piel, urticaria, llagas en la boca o ampollas en la piel y descamación.

Obtenga ayuda de emergencia de inmediato si tiene alguno de estos síntomas. Hable con su proveedor de atención médica antes de recibir otra dosis de AVONEX.

¿Qué es AVONEX?

AVONEX es un medicamento de venta con receta que se usa para tratar formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM), que incluyen el síndrome clínicamente aislado, la enfermedad recurrente remitente y la enfermedad progresiva secundaria activa, en adultos.

Se desconoce si AVONEX es seguro y efectivo en los niños.

No use AVONEX en estos casos:

- Si es alérgico al interferón beta o a cualquiera de los ingredientes de AVONEX. Consulte la parte final de esta Guía de medicamentos para obtener una lista completa de los ingredientes de AVONEX.

Antes de usar AVONEX, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluidas las siguientes:

- Está siendo tratado por una enfermedad mental o se sometió a un tratamiento anteriormente por alguna enfermedad mental, incluidas la depresión y la conducta suicida.
- Tiene o tuvo problemas de sangrado o coágulos de sangre.
- Tiene o tuvo recuentos bajos de glóbulos.
- Tiene o tuvo problemas hepáticos.
- Tiene o tuvo convulsiones (epilepsia).
- Tiene o tuvo problemas cardíacos.
- Tiene o tuvo problemas de tiroides.
- Tiene o tuvo algún tipo de enfermedad autoinmunitaria (donde el sistema inmunitario ataca a las propias células del cuerpo).
- Si bebe alcohol.
- Tiene o tuvo una reacción alérgica al caucho o al látex. La tapa de la punta de la jeringa precargada y la pluma de autoinyección precargada de AVONEX contienen látex de caucho natural.
- Si está embarazada o planifica quedar embarazada. Se desconoce si AVONEX puede perjudicar a un bebé en gestación.
- Si está amamantando o planifica amamantar. AVONEX podría pasar a la leche materna. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor forma de alimentar a su bebé si usa AVONEX.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta con receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

¿Cómo debo usar AVONEX?

- Consulte las **Instrucciones de uso** para obtener instrucciones detalladas sobre cómo preparar e inyectar su dosis de AVONEX.
- Un proveedor de atención médica debe mostrarle cómo preparar su dosis de AVONEX y cómo inyectarla antes de usarlo por primera vez.
- Un proveedor de atención médica o un miembro del personal de enfermería debe observar la primera inyección de AVONEX que se realiza.
- AVONEX se administra una vez a la semana con una inyección en el músculo (inyección i.m.).
- Inyecte AVONEX exactamente de la manera que su proveedor de atención médica le indique.
- Su proveedor de atención médica le indicará cuánto AVONEX inyectará y con qué frecuencia. **No** inyecte más de lo que su proveedor de atención médica le indique.
- **No** cambie su dosis, a menos que su proveedor de atención médica se lo indique.
- Cambie (alterne) el sitio de inyección que elija con cada inyección. Esto ayudará a disminuir las posibilidades de que tenga una reacción en el lugar de la inyección.
- **No** inyecte en un área del cuerpo en la que la piel tenga irritación, enrojecimiento, moretones, infección o cicatrices de algún tipo.
- AVONEX tiene las siguientes presentaciones:
 - Jeringa precargada de dosis única (se puede usar con el kit de ajuste de dosis AVOSTARTGRIP™)
 - Pluma de autoinyección precargada de dosis única (AVONEX PEN®)
- Después de 2 horas, revise el lugar de la inyección después para detectar enrojecimiento, inflamación o sensibilidad. Si tiene una reacción en la piel y no desaparece al cabo de algunos días, comuníquese con su proveedor de atención médica.

Su proveedor de atención médica decidirá qué es lo mejor para usted.

Use siempre jeringas precargadas de dosis única o plumas de autoinyección precargadas de dosis única de AVONEX nuevas y sin abrir para cada inyección i.m.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de AVONEX?

AVONEX puede ocasionar efectos secundarios graves, que incluyen los siguientes:

- **Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre AVONEX?”.**
- **Reacciones en el lugar de la inyección.** AVONEX podría ocasionar enrojecimiento, dolor, picazón o hinchazón en el lugar donde se colocó la inyección. Llame de inmediato a su proveedor de atención médica si el lugar de la inyección se hincha y le duele, o si el área se ve infectada. Es posible que tenga una infección cutánea o un área de lesión cutánea grave (necrosis) que requiera tratamiento con un proveedor de atención médica.
- **Problemas cardíacos, incluida la insuficiencia cardíaca.** Algunas personas que no tenían antecedentes de problemas cardíacos desarrollaron problemas del músculo cardíaco o insuficiencia cardíaca congestiva después de recibir AVONEX. Si ya tiene insuficiencia cardíaca, AVONEX podría empeorarla. Llame de inmediato a su proveedor de atención médica si los síntomas de insuficiencia cardíaca empeoran, como dificultad para respirar o hinchazón de la parte inferior de las piernas o de los pies durante la administración de AVONEX.
 - Es posible que algunas personas que usan AVONEX tengan otros problemas cardíacos, que incluyen los siguientes:
 - Presión arterial baja.
 - Latidos del corazón rápidos o anormales.
 - Dolor en el pecho.
 - Ataque al corazón o problemas del músculo cardíaco (cardiomiopatía).
- **Problemas en la sangre.** AVONEX puede afectar la médula ósea y ocasionar una disminución en el recuento de glóbulos blancos y rojos, y en el recuento plaquetario. En algunas personas, estos recuentos de glóbulos podrían disminuir a niveles peligrosamente bajos. Si su recuento de glóbulos disminuye mucho, puede contraer infecciones y problemas con el sangrado y la formación de hematomas.
- **Microangiopatía trombótica (MAT).** La MAT es una afección que causa lesiones en los vasos sanguíneos más pequeños del cuerpo. También puede causar lesiones en los glóbulos rojos (las células que transportan oxígeno a los órganos y tejidos) y en las plaquetas (las células que ayudan a coagular la sangre) y, en ocasiones, puede provocar la muerte. Su proveedor de atención médica podría indicarle que deje de usar AVONEX si desarrolla MAT.
- **Hipertensión arterial pulmonar.** Puede producirse hipertensión arterial pulmonar con los medicamentos que contienen interferón beta, incluido AVONEX. Los síntomas pueden incluir aparición o incremento de fatiga, o dificultad para respirar. Comuníquese con su proveedor de atención médica de inmediato si tiene estos síntomas.
- **Convulsiones.** Algunas personas han tenido convulsiones mientras recibían AVONEX, incluidas aquellas que nunca habían tenido una antes. Informe de inmediato a su proveedor de atención médica si tiene una convulsión.
- **Enfermedades autoinmunitarias.** Algunas personas que usan AVONEX han presentado problemas de sangrado fácil o formación de hematomas (trombocitopenia idiopática), problemas de la glándula tiroidea (hipertiroidismo e hipotiroidismo) y hepatitis autoinmunitaria.

Los efectos secundarios más frecuentes de AVONEX incluyen los siguientes:

Síntomas similares a los de la gripe. La mayoría de las personas que toman AVONEX tiene síntomas similares a los de la gripe, especialmente al inicio de la terapia. Por lo general, estos síntomas duran un día después de la inyección. Los síntomas incluyen:

- Dolores musculares.
- Fiebre.
- Cansancio.
- Escalofríos.

Es posible que pueda controlar estos síntomas similares a los de la gripe si toma antipiréticos y analgésicos de venta libre. Hable con su proveedor de atención médica sobre los tratamientos disponibles en caso de que presente síntomas graves mientras recibe AVONEX.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de AVONEX.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico con respecto a los efectos secundarios. Puede notificar los efectos secundarios a la FDA en el 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar AVONEX?

- Almacene AVONEX en el refrigerador a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (36 °F a 46 °F).
- **No** congele AVONEX. **No** use AVONEX si se ha congelado.
- Si no puede refrigerar AVONEX PEN y las jeringas precargadas de AVONEX, puede almacenarlas a una temperatura que no supere los 25 °C (77 °F) por hasta 7 días.
- **No** almacene AVONEX a una temperatura superior a 25 °C (77 °F). **No utilice** AVONEX si se ha almacenado a temperaturas superiores a los 25 °C (77 °F). Deséchelo en un recipiente para objetos punzocortantes aprobado por la FDA.
- Mantenga AVONEX en el envase original para protegerlo de la luz.
- **No** use AVONEX después de la fecha de vencimiento.

Mantenga las jeringas precargadas y las plumas de AVONEX y todos los demás medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de AVONEX.

A veces los medicamentos se recetan con fines que no son los indicados en esta Guía del medicamento. No use AVONEX para una afección para la cual no fue recetado. No administre AVONEX a otras personas, ni siquiera si tienen los mismos síntomas que usted. Puede hacerles daño. Puede pedirle a su farmacéutico o a su proveedor de atención médica información sobre AVONEX escrita para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de AVONEX?

Ingrediente activo: interferón beta-1a

Ingredientes inactivos:

- **Jeringa precargada de dosis única:** clorhidrato de arginina, ácido acético glacial, polisorbato 20 y trihidrato de acetato de sodio en agua estéril para inyección.
- **Pluma de autoinyección precargada de dosis única:** clorhidrato de arginina, ácido acético glacial, polisorbato 20 y trihidrato de acetato de sodio en agua para inyección.

Fabricado por:

Biogen Inc., Cambridge, MA 02142, EE. UU.

Licencia n.º 1697 en los EE. UU.

AVONEX es una marca comercial registrada de Biogen. © Biogen 1996-2023. Todos los derechos reservados.

Para obtener más información, llame al 1-800-456-2255.

La FDA de los EE. UU. ha aprobado esta Guía del medicamento.

Revisado: 7/2023