



AVONEXTM
betainterferona 1a

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Solução Injetável

30 mcg/0,5 mL
em caneta preenchida

AVONEXTM

betainterferona 1a

Formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações:

AVONEXTM (betainterferona 1a). Solução injetável 30 mcg/0,5 mL: embalagem com 4 canetas contendo 4 seringas preenchidas com dose única, 4 agulhas e 4 capas de proteção para a caneta.

VIA INTRAMUSCULAR (IM)

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 16 ANOS

Composição:

Cada 0,5 mL contém:

betainterferona 1a. 30 mcg (6.000.000 UI)

Excipientes: acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético, cloridrato de arginina, polissorbato 20 e água para injetáveis.

1) INDICAÇÕES

AVONEXTM (betainterferona 1a) é indicado para o tratamento ambulatorial de pacientes com Esclerose Múltipla recorrente-remitente, caracterizada por no mínimo duas crises recorrentes de disfunção neurológica (surto) nos últimos 3 anos, sem evidência de progressão contínua entre os surtos. AVONEXTM (betainterferona 1a) retarda a progressão da incapacidade e reduz a frequência dos surtos.

AVONEXTM (betainterferona 1a) também é indicado para o tratamento de pacientes que tenham experimentado um único evento desmielinizante associado a um processo inflamatório ativo, grave o suficiente para justificar o tratamento com corticosteróides intravenosos, caso tenham sido excluídos os diagnósticos alternativos e apresentem um risco elevado de desenvolver EM clinicamente definida.

2) RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia e Segurança Clínica

Os efeitos de AVONEXTM (betainterferona 1a) no tratamento da EM foram demonstrados em um estudo controlado com placebo realizado em 301 pacientes (AVONEXTM (betainterferona 1a) n=158, placebo n=143) com esclerose múltipla recorrente-remitente. Devido ao desenho do estudo os pacientes foram seguidos durante períodos de tempo variáveis. Cento e cinquenta

pacientes tratados com AVONEX™ (betainterferona 1a) completaram 1 ano de estudo e 85 completaram dois anos de estudo. Neste estudo, a porcentagem acumulativa de pacientes que desenvolveram progressão da incapacidade (pela análise da tabela de vida de Kaplan-Meier) no final de dois anos foram de 35% para pacientes tratados com placebo e de 22% para pacientes tratados com AVONEX™ (betainterferona 1a). A progressão da incapacidade correspondia a um aumento de 1,0 ponto na Expanded Disability Status Scale - EDSS (Escala Expandida do Estado de Incapacidade), mantido durante um período mínimo de seis meses. Também foi demonstrada uma redução correspondente a um terço da taxa anual de recorrências. Este último efeito clínico foi observado após um tratamento superior a um ano.

Um estudo comparativo, duplo cego randomizado, realizado com 802 pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente (AVONEX™ (betainterferona 1a) 30 microgramas n=402, AVONEX™ (betainterferona 1a) 60 microgramas n=400) não demonstrou diferenças estatisticamente significativas ou tendências entre as dosagens de 30 microgramas e 60 microgramas de AVONEX™ (betainterferona 1a) em parâmetros radiológicos (Ressonância Magnética Nuclear – RMN), clínico e geral.

Os efeitos de AVONEX™ (betainterferona 1a) no tratamento da EM também foram demonstrados num estudo duplo cego randomizado, realizado em 383 pacientes (AVONEX™ (betainterferona 1a) n= 193, placebo n=190) com um único evento desmielinizante associado a, pelo menos, duas lesões cerebrais com imagens de RMN compatíveis com EM. Foi observada uma redução do risco de ocorrência de um segundo evento no grupo tratado com AVONEX™ (betainterferona 1a). Também foi observado um efeito sobre os parâmetros radiológicos através de RMN. O risco estimado de um segundo evento foi de 50% em 3 anos e de 39% em 2 anos no grupo do placebo e de 35% (3 anos) e 21% (2 anos) no grupo tratado com AVONEX™ (betainterferona 1a). Uma análise post-hoc permitiu concluir que os pacientes em que o RMN basal revelava, pelo menos, 1 lesão realçada por Gadolínio (Gd) e 9 lesões evidenciadas em T2 apresentavam um risco de sofrer um segundo evento após 2 anos de 56% no grupo do placebo e de 21% no grupo tratado com AVONEX™ (betainterferona 1a). Porém, o impacto de um tratamento inicial com AVONEX™ (betainterferona 1a) é desconhecido, mesmo neste grupo de alto risco, uma vez que o estudo visava principalmente avaliar o tempo decorrido até à ocorrência do segundo evento e não a evolução da doença a longo prazo. Além disso, não existe no momento uma definição perfeitamente estabelecida de um paciente de alto risco, embora uma abordagem mais conservadora considere aceitável um mínimo de 9 lesões hiperintensas em T2 no exame inicial e pelo menos 1 nova lesão evidenciada em T2 ou 1 nova lesão realçada por Gd num exame de seguimento realizado pelo menos três meses após o exame inicial. Em qualquer dos casos, o tratamento deve ser considerado para pacientes classificados como de alto risco.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Jacobs, L. D., Cookfair, D. L., Rudick, R. A., Herndon, R. M., Richert, J. R., Salazar, A. M., Fischer, J. S., Goodkin, D. E., Granger, C. V., Simon, J. H., Alam, J. J., Bartoszak, D. M., Bourdette, D. N., Braiman, J., Brownschidle, C. M., Coats, M. E., Cohan, S. L., Dougherty, D. S., Kinkel, R. P., Mass, M. K., Munschauer, F. E., Priore, R. L., Pullicino, P. M., Scherokman, B. J., Weinstock-Guttman, B. and Whitham, R. H. (1996), Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol.*, 39: 285–294, 1996 March.

Lawrence D. Jacobs, M.D., Roy W. Beck, M.D., Ph.D., Jack H. Simon, M.D., Ph.D., R. Phillip Kinkel, M.D., Carol M. Brownschidle, Ph.D., Thomas J. Murray, M.D., Nancy A. Simonian, M.D., Peter J. Slasor, Sc.D., Alfred W. Sandrock, M.D., Ph.D., and the CHAMPS Study Group., N Engl J Med 2000; 343:898-90, 2000 Sep 28.

3) CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

Interferonas são uma família de proteínas que ocorrem naturalmente e que são produzidas por células eucarióticas em resposta a uma infecção viral e a outros indutores biológicos. As interferonas são citocinas que intervêm nas atividades antivirais, antiproliferativas e imunomoduladoras. As três formas principais de interferonas são: alfa, beta e gama. As interferonas alfa e beta são classificadas como interferonas de Tipo I enquanto que a interferona gama é classificada como uma interferona de Tipo II. Estas interferonas possuem atividades biológicas sobrepostas, mas claramente distinguíveis. Elas também podem diferir em relação aos seus locais de síntese celular.

A betainterferona é produzida por vários tipos de células, incluindo fibroblastos e macrófagos. A betainterferona natural e o AVONEXTM (betainterferona 1a) são glicosilados e têm uma única porção de carboidrato complexo de ligação-N. Sabe-se que a glicosilação de outras proteínas é conhecida por afetar sua estabilidade, atividade, biodistribuição e meia-vida no sangue. Entretanto, os efeitos da betainterferona que são dependentes da glicosilação não estão completamente definidos.

Mecanismo de ação

AVONEXTM (betainterferona 1a) exerce seus efeitos biológicos ligando-se a receptores específicos na superfície das células humanas. Esta ligação inicia uma cascata complexa de eventos intracelulares que conduzem à expressão de numerosos marcadores e produtos de gene induzidos pela interferona, que incluem a Classe I do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), proteína Mx, 2',5' - oligoadenilato sintetase, β_2 - microglobulina, e neopterina. Alguns destes produtos foram medidos no soro e em frações celulares de sangue coletado de pacientes tratados com AVONEXTM (betainterferona 1a). Após uma única dose intramuscular de AVONEXTM (betainterferona 1a), os níveis séricos destes produtos permanecem elevados durante um período mínimo de quatro dias e máximo de uma semana.

Não se sabe se o mecanismo de ação de AVONEXTM (betainterferona 1a) em esclerose múltipla é mediado pela mesma via dos efeitos biológicos descritos acima, pois a fisiopatologia da esclerose múltipla não está bem estabelecida.

Propriedades Farmacocinéticas:

A farmacocinética de AVONEXTM (betainterferona 1a) em pacientes com esclerose múltipla não foi avaliada. Seus perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos foram investigados em indivíduos sadios após doses de 30 a 75 mcg. Os níveis séricos de betainterferona 1a, medidos

por sua atividade antiviral, estavam levemente acima dos limites detectáveis após uma dose intramuscular (IM) de 30 mcg, aumentando com doses maiores.

A tabela 1 compara os parâmetros farmacocinéticos gerais depois da administração de uma dose de 60 mcg por vias intramusculares (IM) e subcutâneas (SC) em indivíduos saudáveis. Depois de uma dose IM, os níveis séricos de betainterferona 1a alcançam um pico máximo entre 3 e 15 horas e logo declinam a uma velocidade coincidente com uma meia-vida de eliminação de 10 horas. Os níveis séricos de betainterferona 1a podem ser mantidos após a administração IM devido à absorção prolongada a partir do local de aplicação.

A administração SC da betainterferona 1a não deve ser substituída pela administração IM. Tem-se observado que as administrações SC e IM não apresentam equivalência de parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos após administração em voluntários saudáveis.

Tabela 1

Parâmetros farmacocinéticos médios após administração de dose única de 60 mcg

Via de administração	AUC (UI.h/mL)	C _{máx} (UI/mL)	T _{máx} (intervalo) (h)	Meia-vida de eliminação (h)
IM	1352	45	9,8 (3 - 15)	10,0
SC	478	30	7,8 (3 - 18)	8,6

Os marcadores de resposta biológica (ex.: neopterina e β_2 - microglobulina) são induzidos pela betainterferona 1a após a administração de doses parenterais de 15 mcg até 75 mcg em indivíduos saudáveis e pacientes tratados. Os níveis de marcadores de resposta biológica aumentam dentro das primeiras 12 horas após a dose e permanecem elevados por pelo menos 4 dias. Os níveis máximos de marcadores de resposta biológica são observados tipicamente 48 horas após a dose. A relação entre os níveis séricos de betainterferona 1a ou dos níveis destes marcadores de resposta biológica induzidos para os mecanismos pelos quais AVONEXTM (betainterferona 1a) exerce seus efeitos na esclerose múltipla é desconhecida.

4) CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade à betainterferona natural ou recombinante, albumina humana ou qualquer outro componente da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com depressão severa e/ou ideação suicida.

Este medicamento é contraindicado para menores de 10 anos.

5) ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

AVONEXTM (betainterferona 1a) deve ser administrado com precaução em pacientes com depressão ou com histórico de depressão prévia (ver item “4. Contraindicações”), principalmente aqueles com antecedentes de ideação suicida.

Sabe-se que depressão e a ideação suicida ocorrem com maior frequência na população com esclerose múltipla e em associação com o uso de betainterferona 1a. Os pacientes tratados com betainterferona 1a devem ser aconselhados a comunicar imediatamente ao seu médico qualquer sintoma de depressão e/ou ideias suicidas.

Se um paciente desenvolver depressão ou outros sintomas psiquiátricos graves, este deve ser rigorosamente monitorado durante a terapia com betainterferona 1a e tratado apropriadamente. A interrupção do tratamento com betainterferona 1a deve ser considerada (ver itens “4. Contraindicações” e “9. Reações Adversas”).

AVONEXTM (betainterferona 1a) deve ser administrado com cautela em pacientes com histórico de convulsões e em pacientes recebendo tratamento com antiepiléticos, principalmente se a epilepsia não for adequadamente controlada com antiepiléticos (ver itens “6. Interações Medicamentosas” e “9. Reações Adversas”).

Recomenda-se um cuidadoso acompanhamento ao administrar AVONEXTM (betainterferona 1a) a pacientes com insuficiência renal e hepática graves e a pacientes com mielossupressão grave.

Microangiopatia Trombótica (MAT): Foram notificados casos de microangiopatia trombótica, manifestados como púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) ou síndrome hemolítico-urêmica (SHU), incluindo casos fatais, durante o tratamento com medicamentos contendo betainterferona. Os eventos foram notificados, em vários momentos, durante o tratamento e podem ocorrer entre várias semanas a vários anos após o início do tratamento com betainterferona. As manifestações clínicas iniciais incluem trombocitopenia, aparecimento de hipertensão, febre, sintomas do sistema nervoso central (por exemplo, confusão, parestia) e função renal alterada. Os resultados laboratoriais sugestivos de MAT incluem uma diminuição da contagem plaquetária, aumento dos níveis séricos de lactato desidrogenase (LDH) devido a hemólise e esquizócitos (fragmentação eritrocitária) no esfregaço de sangue. Consequentemente, se forem observados sinais clínicos de MAT, recomenda-se que sejam feitos exames adicionais de contagem plaquetária, LDH sérica, esfregaço de sangue e função renal. Caso seja diagnosticada a MAT, é necessário tratamento imediato (considerar a

transusão de plasma) e é recomendada a suspensão imediata do AVONEX[™] (betainterferona 1a).

Síndrome nefrótica: Foram notificados casos de síndrome nefrótica com diferentes nefropatias subjacentes, incluindo glomeruloesclerose segmentar focal (GESF) colapsante, doença de lesão mínima (DLM), glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e glomerulopatia membranosa (GM), durante o tratamento com produtos de betainterferona. Os eventos foram notificados em vários momentos durante o tratamento e podem ocorrer após vários anos de tratamento com betainterferona. Recomenda-se monitoramento periódico de sinais ou sintomas precoces, como por exemplo, edema, proteinúria e função renal alterada, especialmente em pacientes com risco mais elevado de doença renal. É necessário o tratamento imediato da síndrome nefrótica e deve ser considerada a interrupção do tratamento com AVONEX[™] (betainterferona 1a).

Foram relatados casos de lesão hepática, incluindo hepatite com aumento dos níveis séricos de enzimas hepáticas, hepatite autoimune e insuficiência hepática, associados à betainterferona 1a em estudos pós-comercialização. Em alguns casos, estes eventos ocorreram na presença de outras drogas associadas à lesão hepática. O potencial de efeitos aditivos de drogas múltiplas ou outros agentes hepatotóxicos (por exemplo, álcool) não foram determinados. Os pacientes devem ser monitorados para sinais de lesão hepática e deve-se ter cuidado quando interferonas forem usadas concomitantemente com outros medicamentos associados a lesões hepáticas.

Pacientes com doença cardíaca, como angina, insuficiência cardíaca congestiva ou arritmia, devem ser cuidadosamente monitorados quanto ao agravamento de sua condição clínica durante tratamento com betainterferona 1a. Os sintomas gripais associados à terapia com AVONEX[™] (betainterferona 1a) podem ser estressantes para pacientes com problemas cardíacos subjacentes.

Anormalidades laboratoriais estão associadas ao uso de interferonas. Portanto, durante o tratamento com AVONEX[™] (betainterferona 1a) além dos exames laboratoriais normalmente solicitados para pacientes com esclerose múltipla, recomenda-se proceder a contagens totais e diferenciais de leucócitos, contagem de plaquetas e análise bioquímica, incluindo provas de função hepática. Pacientes com mielossupressão podem requerer monitoramento mais intenso de hemograma completo, com contagem diferencial e plaquetária.

Pacientes podem desenvolver anticorpos para betainterferona 1a. Os anticorpos de alguns destes pacientes reduziram a atividade de betainterferona 1a *in vitro* (anticorpos neutralizantes). Os anticorpos neutralizantes estão associados a uma redução dos efeitos biológicos *in vivo* da betainterferona 1a e podem, potencialmente, ser associados a uma redução da eficácia clínica. Estima-se que o platô para a incidência da formação de anticorpo neutralizante seja alcançado após 12 meses de tratamento. Estudos clínicos recentes com pacientes tratados por até 3 anos com betainterferona 1a sugerem que aproximadamente 5% a 8% desenvolvem anticorpos neutralizantes.

O uso de vários ensaios para detectar anticorpos séricos para as interferonas limita a habilidade de comparar a antigenicidade entre diferentes produtos.

Foram reportados casos de necrose no local da injeção durante a experiência pós-comercialização (ver item 9. “Reações Adversas”).

Para minimizar o risco de reações no local da injeção os pacientes devem ser aconselhados a utilizar uma técnica asséptica na aplicação da injeção, além disso, devem revezar os locais de aplicação a cada dose.

Se o paciente apresentar lesões na pele, que podem estar acompanhadas de inchaços ou drenagem de fluidos do local da injeção, o paciente deve ser orientado a procurar o seu médico. A decisão em descontinuar o tratamento após um único evento de necrose é dependente da extensão da necrose. Para os pacientes que continuarem a terapia com AVONEX™ (betainterferona 1a), após a ocorrência de necrose no local de injeção, devem evitar administrar AVONEX™ (betainterferona 1a) na área danificada até que esteja completamente recuperada. Caso ocorram múltiplas lesões, altere o local da injeção, ou descontinue a terapia até que o paciente esteja recuperado.

Fertilidade, gravidez e lactação:

Fertilidade

Estudos de fertilidade e desenvolvimento em macacos *Rhesus* foram realizados com uma forma relacionada de betainterferona 1a. Em doses muito elevadas, foram observados efeitos anovulatórios e abortivos em animais (ver item “Dados de Segurança Pré-Clínica” abaixo).

Não há informação disponível sobre os efeitos de betainterferona 1a sobre a fertilidade masculina.

Gravidez

Um grande número de dados (mais de 1.000 resultados de gravidez) provenientes de registros e experiência pós-comercialização não indicam aumento no risco de anomalias congênitas maiores após a exposição à betainterferona antes da concepção ou durante o primeiro trimestre de gestação. Entretanto, a duração da exposição durante o primeiro trimestre é incerta, considerando que no momento da coleta dos dados o uso de betainterferona era contraindicado durante a gestação, levando a interrupção do tratamento quando a gravidez era detectada e/ou confirmada. Experiência com exposição durante o segundo e terceiro trimestre é muito limitada. Baseado em dados animais (ver item “Redução de fertilidade” abaixo), há uma possibilidade de risco aumentado de aborto espontâneo. Baseado nos dados disponíveis atualmente, o risco de aborto espontâneo em mulheres gestantes expostas à betainterferona não pôde ser adequadamente avaliado, mas até o momento, os dados não sugerem um risco aumentado. Se clinicamente necessário, o uso de AVONEX™ (betainterferona 1a) pode ser considerado durante a gestação.

Lactação

Informações limitadas estão disponíveis sobre a transferência de betainterferona 1a no leite materno, sugerindo que os níveis de betainterferona 1a excretados no leite humano são baixos. Nenhum efeito prejudicial em bebês amamentados por mulheres em tratamento com

betainterferona 1a foi reportado, entretanto, o risco associado aos bebês lactentes não pode ser excluído.

O benefício e o risco potencial da amamentação devem ser considerados juntamente com a necessidade médica da mãe para o tratamento com betainterferona 1a.

Categoria B: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

População pediátrica:

Dados limitados de eficácia e segurança de AVONEX™ (betainterferona 1a) 15 microgramas IM, uma vez por semana (n=8), em comparação com pacientes que não receberam tratamento (n=8), acompanhados por 4 anos, mostraram resultados em linha com aqueles observados em adultos, embora as pontuações da Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) tenham aumentado no grupo tratado ao longo dos 4 anos de acompanhamento, indicando assim a progressão da doença. Nenhuma comparação direta com a dose atualmente recomendada em adultos está disponível.

Solução injetável de AVONEX™ (betainterferona 1a) 30 microgramas/0,5 ml foi estudado como um comparador ativo em 2 estudos clínicos controlados, em pacientes pediátricos, com idades entre 10 e 18 anos, com Esclerose Múltipla remitente-recorrente (ver item “3. Características Farmacológicas”).

Em um estudo controlado, ativo, randomizado, aberto, 150 participantes foram designados aleatoriamente em uma proporção de 1:1 para tratamento com fumarato de dimetila, administrado por via oral na dose de 240 mg duas vezes ao dia, ou AVONEX™ (betainterferona 1a), administrado na dose de 30 µg uma vez por semana via injeção intramuscular (IM) durante 96 semanas.

Na população de intenção de tratamento, o grupo que recebeu fumarato de dimetila resultou em uma proporção maior de pacientes sem lesões T2 hiper intensas novas ou recém-aumentadas na Semana 96 em relação à base de referência quando comparado com AVONEX™ (betainterferona 1a) [12,8% *versus* 2,8%, respectivamente].

Em um estudo duplo-cego, duplo simulado, controlado por ativo, 215 participantes foram aleatoriamente designados para receber fingolimode oral (0,5 mg uma vez ao dia ou 0,25 mg uma vez ao dia para pacientes com peso ≤40 kg) ou AVONEX™ (betainterferona 1a) 30 µg IM uma vez por semana por até 24 meses.

No desfecho primário, a taxa anual de surtos ajustada (RAA) na semana 96, foi significativamente menor em pacientes tratados com fingolimode (0,122) em comparação com pacientes que receberam AVONEX™ (betainterferona 1a) (0,675), refletindo em uma redução relativa de 81,9% na RAA (p <0,001).

De forma geral, o perfil de segurança em pacientes recebendo AVONEX™ (betainterferona 1a) nos dois ensaios clínicos foi qualitativamente consistente com o previamente observado em pacientes adultos.

^{TMTM} Idosos:

Os estudos clínicos realizados com AVONEXTM (betainterferona 1a) não incluíram um número suficiente de pacientes com idade igual ou superior a 65 anos para permitir determinar se a resposta ao tratamento é diferente da verificada em pacientes mais jovens. Contudo, com base no perfil de eliminação do princípio ativo, não existem razões teóricas que justifiquem a necessidade de um ajuste de dose.

Habilidade de dirigir e utilizar máquinas:

Não foram realizados estudos sobre o efeito de AVONEXTM (betainterferona 1a) na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Alguns efeitos indesejáveis relatados, como tonturas, podem afetar a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Dados de segurança pré-clínica:

Carcinogênese: não existem dados disponíveis sobre o potencial carcinogênico da betainterferona 1a em animais ou em seres humanos.

Toxicidade crônica: em um estudo de toxicidade de doses repetidas com a duração de 26 semanas realizado com macacos Rhesus por via intramuscular uma vez por semana, administrado em combinação com outro agente modulador autoimune, um anticorpo monoclonal anti-CD40, não foram demonstradas respostas imunes a betainterferona 1a, nem sinais de toxicidade.

Tolerância local: irritação intramuscular não foi avaliada em animais após a administração repetida no mesmo local de injeção.

Mutagênese: testes de mutagênese limitados, mas relevantes foram realizados. Os resultados foram negativos.

Redução da fertilidade: foram realizados estudos de fertilidade e desenvolvimento em macacos Rhesus com uma forma relacionada de betainterferona 1a. Em altas doses (aproximadamente 55 vezes o nível da dose terapêutica), efeitos anovulatórios e abortivos foram observados. Estes efeitos não foram observados em doses clínicas. Efeitos reprodutivos semelhantes relacionados à dosagem também foram observados com outras formas de interferonas alfa e beta. Não foram observados efeitos teratogênicos ou efeitos sobre o desenvolvimento fetal, mas as informações disponíveis sobre os efeitos da betainterferona 1a nos períodos peri e pós-natal são limitadas.

Não há informação disponível sobre os efeitos da betainterferona 1a na fertilidade masculina.

6) INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos formais de interações medicamentosas com AVONEXTM (betainterferona 1a) em seres humanos.

A interação de AVONEX™ (betainterferona 1a) com corticosteroides ou hormônios adrenocorticotróficos (ACTH) não foi sistematicamente estudada. Os estudos clínicos indicam que os pacientes com esclerose múltipla podem ser medicados com AVONEX™ (betainterferona 1a) e corticosteroides ou ACTH durante os surtos.

Foi relatado que os interferons reduzem a atividade das enzimas hepáticas dependentes do citocromo P-450 em humanos e em animais. Avaliou-se o efeito da administração de doses elevadas de AVONEX™ (betainterferona 1a) sobre o metabolismo dependente do citocromo P-450 em macacos Rhesus, não se observando alterações sobre a atividade do metabolismo hepático.

Recomenda-se precaução quando AVONEX™ (betainterferona 1a) for administrado em combinação com medicamentos que apresentem índice terapêutico estreito (índice ou número que reflete a segurança relativa de um medicamento) e sejam muito dependentes do sistema citocromo hepático P-450 para o *clearance* como, por exemplo, algumas classes de antiepiléticos e de antidepressivos.

O uso de interferonas também está associado à ocorrência de alterações laboratoriais: diminuição da contagem de sangue periférico em todas as linhagens celulares.

7) CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

AVONEX™ (betainterferona 1a) deve ser conservado sob refrigeração (2°C a 8°C). Não congelar.

Validade do medicamento: 36 meses a partir da data de fabricação desde que observados os cuidados de conservação do produto AVONEX™ (betainterferona 1a).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8) POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método e via de administração:

AVONEX™ (betainterferona 1a) é destinado para injeção intramuscular (IM). O local da injeção deve ser alternado semanalmente.

Instruções para injeção:

AVONEX™ (betainterferona 1a) deve ser usado sob orientação médica.

As seguintes instruções devem ser fornecidas para os pacientes:

Retire um cartucho do refrigerador. Assegure-se do conteúdo do cartucho antes do início do procedimento: uma caneta, uma agulha e uma capa de proteção para a caneta. Deixe que o produto atinja a temperatura ambiente (15°C a 30°C) por aproximadamente 30 minutos antes da injeção. Isto tornará a administração mais confortável.

Não utilize fontes de aquecimento externas, como água quente, para aquecer o produto.

Lave as mãos e coloque os itens necessários para a administração em uma superfície limpa. Prepare chumaços de algodão umedecidos em álcool e curativos adesivos (não fornecidos).

A caneta utilizada para a injeção deve ser descartada em um recipiente apropriado para eliminar materiais injetáveis com segurança.

Posologia:

A dose recomendada de AVONEX™ (betainterferona 1a) para o tratamento de Esclerose Múltipla recorrente-remittente é de 30 mcg, administrada por via intramuscular, uma vez por semana. Essa dose corresponde ao conteúdo de uma caneta com a seringa preenchida com 0,5 mL de solução injetável.

Não foi demonstrado qualquer benefício adicional quando se administra uma dose mais elevada (60 mcg) uma vez por semana.

Antes da injeção e durante as 24 horas que se seguem a cada injeção, aconselha-se a administração de um analgésico antipirético para reduzir os sintomas gripais associados à administração de AVONEX™ (betainterferona 1a). Estes sintomas estão geralmente presentes durante os primeiros meses de tratamento.

Não se conhece, atualmente, qual deverá ser a duração do tratamento. Os pacientes devem ser submetidos a uma avaliação clínica após dois anos de tratamento; a continuidade do tratamento deve ser decidida pelo médico em função da especificidade de cada caso. O tratamento deve ser interrompido se o paciente desenvolver esclerose múltipla secundariamente progressiva.

9) REAÇÕES ADVERSAS

A incidência mais elevada de reações adversas associadas à terapêutica com AVONEX™ (betainterferona 1a) está relacionada com os sintomas do tipo gripal. Os sintomas de tipo gripal mais comumente relatados são a mialgia, febre, calafrios, sudorese, astenia, cefaleia e náusea. Os sintomas de tipo gripal tendem a ser mais evidentes no início da terapêutica e diminuem de frequência com a continuação do tratamento.

Podem ocorrer sintomas neurológicos transitórios que se assemelham a surtos de esclerose múltipla após as injeções. Podem ocorrer, em qualquer momento do tratamento, episódios

transitórios de hipertonia e/ou fraqueza muscular acentuada que impedem os movimentos voluntários. Estes episódios são de duração limitada, estando temporariamente relacionados com as injeções e podem ocorrer após injeções subsequentes. Em alguns casos, estes sintomas estão associados a sintomas de tipo gripal.

A frequência das reações adversas é expressa em paciente-anos, de acordo com as seguintes categorias:

Frequência das Reações Adversas	
$\geq 1/10$ pacientes-ano ($\geq 10\%$)	Muito comum
$\geq 1/100$ e $< 1/10$ pacientes-ano ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)	Comum (frequente)
$\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ pacientes-ano ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$)	Incomum (infrequente)
$\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$ pacientes-ano ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$)	Rara
$< 1/10.000$ pacientes-ano ($< 0,01\%$)	Muito rara
Não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis	Desconhecida

Paciente-tempo é a soma de indivíduos por unidade de tempo no qual o paciente foi exposto ao AVONEX[™] (betainterferona 1a) antes de apresentar reações adversas no estudo. Por exemplo: 100 pacientes-ano podem ser observados em 100 pacientes que estiveram em tratamento por um ano, ou em 200 pacientes em tratamento por meio ano.

Abaixo estão indicadas reações adversas identificadas em estudos (ensaios clínicos e estudos observacionais, com um período de acompanhamento que pode variar entre dois e seis anos) e outras reações adversas identificadas através de notificações espontâneas do mercado, com frequência desconhecida.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência:

Investigações	
comum	contagem de linfócitos diminuída, contagem de leucócitos diminuída, contagem de neutrófilos diminuída, hematócrito diminuído, potássio sanguíneo aumentado, nitrogênio ureico sanguíneo aumentado
incomum	contagem de plaquetas diminuída
desconhecida	diminuição de peso, aumento de peso, alteração nos testes de função hepática
Cardiopatias	
desconhecida	cardiomiopatia, insuficiência cardíaca congestiva, palpitações, arritmia, taquicardia
Doenças do sangue e do sistema linfático	
desconhecida	pancitopenia, trombocitopenia
rara	microangiopatia trombótica incluindo púrpura trombocitopênica trombótica /síndrome hemolítico-urêmica.*
Doenças do sistema nervoso	
muito comum	cefaleia ²
comum	espasticidade muscular, hipoestesia
desconhecida	sintomas neurológicos, síncope ³ , hipertonia, tonturas, parestesia, convulsões, enxaqueca
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
comum	rinorreia
rara	dispneia

Doenças gastrointestinais comum desconhecida	vômito, diarreia, náusea ² hipertensão arterial pulmonar ⁺
Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneos comum incomum desconhecida	erupção cutânea, aumento da sudorese, contusão alopécia edema angioneurótico, prurido, erupção cutânea vesicular, urticária, agravamento de psoríase
Doenças musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos comum desconhecida	câimbras musculares, dor no pescoço, mialgia ² , artralgia, dor nas extremidades, lombalgia, rigidez muscular, rigidez musculoesquelética lúpus eritematoso sistêmico, fraqueza muscular, artrite
Doenças renais e urinárias rara	síndrome nefrótica, glomeruloesclerose (vide item “5. Advertências e Precauções”).
Doenças endócrinas desconhecida	hipotireoidismo, hipertireoidismo
Doenças do metabolismo e da nutrição comum	Anorexia

Infecções e infestações desconhecida	abscesso no local de injeção ¹
Vasculopatias comum desconhecida	rubor vasodilatação
Distúrbios gerais e alterações no local de administração muito comum comum incomum desconhecida	sintomas do tipo gripal, pirexia ² , calafrios ² , sudorese ² dor no local de injeção, eritema no local de injeção, hematoma no local de injeção, astenia, dor, fadiga ² , mal-estar, suores noturnos ardor no local de injeção reação no local de injeção, inflamação no local de injeção, celulite no local de injeção ¹ , necrose no local da injeção, hemorragia no local da injeção, dor no peito
Doenças do sistema imunológico desconhecida	reação anafilática, choque anafilático, reações de hipersensibilidade (angioedema, dispneia, urticária, erupção cutânea, erupção cutânea associada a prurido)

Distúrbios hepatobiliares	
desconhecida	insuficiência hepática, hepatite, hepatite autoimune
Doenças do sistema reprodutivo e da mama	
incomum	metrorragia, menorragia
Distúrbios psiquiátricos	
comum	depressão, insônia
desconhecida	suicídio, psicose, ansiedade, confusão, instabilidade emocional

*Efeito de classe para medicamentos contendo betainterferona (ver item “5. Advertências e Precauções”)

+ Classificação para produtos de interferonas (ver item “Hipertensão Arterial Pulmonar” abaixo).

¹ Foram relatadas reações no local da injeção, incluindo dor, inflamação e casos muito raros de abscessos ou celulite que podem requerer intervenção cirúrgica.

² A frequência de ocorrência é mais elevada no início do tratamento.

³ Poderá ocorrer um episódio de síncope após a injeção de AVONEXTM (betainterferona 1a); é, normalmente, um episódio único que geralmente aparece no início do tratamento e não se repete com as injeções subsequentes.

Hipertensão Arterial Pulmonar:

Casos de hipertensão arterial pulmonar (HAP) foram relatados com o uso de produtos à base de betainterferona. Os eventos foram relatados em vários momentos, incluindo vários anos após o início do tratamento com betainterferona.

População pediátrica:

Dados limitados da literatura, ensaios clínicos e experiência pós-comercialização sugerem que o perfil de segurança em crianças e adolescentes de 10 a 18 anos de idade recebendo AVONEXTM (betainterferona 1a) 30 microgramas IM uma vez por semana é consistente com o observado em adultos.

As informações de segurança obtidas com o uso de AVONEXTM (betainterferona 1a) como um comparador ativo em um estudo randomizado, aberto, de 96 semanas, em pacientes pediátricos com Esclerose Múltipla remitente-recorrente em idade entre 10 e 18 anos (com apenas 10% da população total do estudo < 13 anos), demonstraram que no grupo tratado com AVONEXTM (betainterferona 1a) (n=72), as seguintes reações adversas consideradas comuns na população adulta foram relatadas como muito comuns na população pediátrica: mialgia, dor nas extremidades, fadiga e artralgia.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10) SUPERDOSE

Nenhum caso de superdosagem foi relatado. Entretanto, em caso de superdosagem, o paciente deve ser hospitalizado para observação e deve ser fornecido tratamento de suporte.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.6993.0001.003-9

Produzido por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG - Langenargen, Alemanha

Registrado por:

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Av. Dr. Chucri Zaidan, 1240 - 13º andar – Vila São Francisco

CEP 04711-130 - São Paulo - SP

CNPJ 07.986.222/0001-74

Importado e comercializado por:

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Estrada Municipal, S/N, Quadra Lote, Lote 001C, Anexo Parte 3, Fazenda Santo Antônio

CEP 74971-451 – Aparecida de Goiânia – GO

CNPJ 07.986.222/0003-36

Biogen Atendimento ao Cliente: 0800 7240055

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Nº de lote, data de fabricação e validade: vide rótulo e cartucho.



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/04/2013	0281634/13-2	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/2013	0281634/13-2	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/2013	• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução injetável 30 mcg/0,5 mL (caneta preenchida) Solução injetável 30 mcg/0,5 mL (seringa preenchida)
25/04/2013	0321282/13-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/04/2013	0321282/13-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/04/2013	• RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	Solução injetável 30 mcg/0,5 mL (caneta preenchida) Solução injetável 30 mcg/0,5 mL (seringa preenchida)
20/02/2014	0131921/14-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2011	257775/11-5	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	13/02/2014	• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO • QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • CONTRAINDICAÇÕES • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Solução injetável 30 mcg/0,5 mL (caneta preenchida) Solução injetável 30 mcg/0,5 mL (seringa preenchida)

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							• DIZERES LEGAIS		
06/07/2015	0596137/15-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/04/2015	0342199/15-6	10408 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação do Prazo de Validade do Produto Terminado	08/06/2015	• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução injetável 30 mcg/0,5 mL (caneta preenchida) Solução injetável 30 mcg/0,5 mL (seringa preenchida)
10/08/2015	0706525/15-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/08/2015	0706525/15-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/08/2015	• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Solução injetável 30 mcg/0,5 mL (caneta preenchida) Solução injetável 30 mcg/0,5 mL (seringa preenchida)
10/04/2017	0585658/17-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2015	0734394/15-9	1923 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do Local de Fabricação	27/03/2017	• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução injetável 30 mcg/0,5 mL (caneta preenchida) Solução injetável 30 mcg/0,5 mL (seringa preenchida)

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
					do Produto em sua Embalagem Primária				
27/07/2017	1571687/17-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/07/2017	1571687/17-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/07/2017	• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • CONTRAINDICAÇÕES • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Solução injetável 30 mcg/0,5 mL (caneta preenchida) Solução injetável 30 mcg/0,5 mL (seringa preenchida)
11/12/2018	1167107/18-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2018	0486727/18-1	1613 – PRODUTO BIOLÓGICO – Cancelamento de Registro da Apresentação do Medicamento	05/11/2018	Exclusão da bula para a apresentação da seringa preenchida	VP/VPS	Solução injetável 30 mcg/0,5 mL (seringa preenchida)
12/03/2020	0754005/20-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de	21/01/2020	0213653/20-8	7162 – AFE – ALTERAÇÃO – Medicamentos e Insumos Farmacêuticos –	17/02/2020	• DIZERES LEGAIS • REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Solução injetável 30 mcg/0,5 mL (caneta preenchida)

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		Texto de Bula – RDC 60/12			Importadora – Endereço Matriz				
19/05/2021	1936569/21-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/02/2021	0771556/21-7	70207 - MEDICAMENTOS - Alteração de Razão Social em Certificado Vigente de Sítio Produto Certificado em Outros Países ou MERCOSUL	19/04/2021	• DIZERES LEGAIS • REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Solução injetável 30 mcg/0,5 mL (caneta preenchida)
10/12/2021	5198486/21-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/06/2020	1777187/20-1	1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	29/11/2021	• QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • CONTRAINDICAÇÕES • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Solução injetável 30 mcg/0,5 mL (caneta preenchida)
09/06/2022	4276305/22-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no	28/01/2022	0360484/22-5	11979 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do	30/05/2022	• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução injetável 30 mcg/0,5 mL (caneta preenchida)

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		Bulário RDC 60/12			produto terminado - Menor (*)				
29/09/2022	4760206/22-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/09/2022	4637133/22-0	70698 – AFE/AE – Alteração – Responsável Técnico (Automático) – Exceto Farmácia e Drogaria	01/09/2022	• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução injetável 30 mcg/0,5 mL (caneta preenchida)
19/10/2022	4840446/22-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/10/2022	4840446/22-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/10/2022	• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	Solução injetável 30 mcg/0,5 mL (caneta preenchida)
29/01/2024	0108559/24-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/10/2023	1093153/23-7	770 – MEDICAMENTOS – (Certificação de Boas Práticas) de	08/01/2024	• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução injetável 30 mcg/0,5 mL (caneta preenchida)

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
					DISTRIBUIÇÃO E/OU ARMAZENAGEM do produto				
11/06/2025	0787326/25-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/06/2023	0597157/23-8	11973 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 80. Exclusão ou alteração de informações de segurança	12/05/2025	• CONTRAINDICAÇÕES • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • REAÇÕES ADVERSAS • QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução injetável 30 mcg/0,5 mL (caneta preenchida)

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/08/2026	0780448/26-0	70798 - AFE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E/OU INSUMOS FARMACÊUTICOS - ENDEREÇO MATRIZ	10/08/2026	• DIZERES LEGAIS	VP /VPS	Solução injetável 30 mcg/0,5 mL (caneta preenchida)