



AVONEX[®]
betainterferona 1a

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Solução Injetável

30 mcg/0,5 mL
em caneta preenchida



AVONEX[®]

betainterferona 1a

Formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações:

AVONEX[®] (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

AVONEX[®] (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. AVONEX[®] (betainterferona 1a) retarda a progressão da incapacidade e reduz a frequência dos surtos.

AVONEX[®] (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 AVONEX[®] (betainterferona 1a) no tratamento da EM foram demonstrados em um estudo controlado com placebo realizado em 301 pacientes (AVONEX[®] (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®. 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 AVONEX[®] (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

AVONEX[®] (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 neopterinina. Alguns destes produtos foram medidos no soro e em frações celulares de sangue coletado de pacientes tratados com AVONEX[®] (betainterferona 1a). Após uma única dose intramuscular de AVONEX[®] (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 AVONEX[®] (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 AVONEX[®] (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, foram 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 sadios. 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 sadios.

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.: neopterin e β_2 - microglobulina) são induzidos pela betainterferona 1a após a administração de doses parenterais de 15 mcg até 75 mcg em indivíduos sadios 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 AVONEX[®] (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 gestantes ou durante amamentação.

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

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5) ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

AVONEX[®] (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 idéias 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”).

AVONEX[®] (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 AVONEX[®] (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, parestesia) 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 transfusão 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.

Fertilidade, gravidez e lactação:

Gravidez

As informações sobre o uso de betainterferona 1a durante a gravidez são limitadas. Os dados disponíveis indicam que pode haver um aumento no risco de aborto espontâneo. O início do tratamento é contraindicado durante a gravidez (ver item “4. Contraindicações”).

Mulheres em idade fértil devem ser instruídas a utilizar métodos contraceptivos adequados.

Se uma paciente engravidar ou planeja engravidar enquanto estiver recebendo AVONEX[®] (betainterferona 1a), ela deve ser informada dos riscos potenciais para o feto e deverá ser recomendada a interrupção do tratamento (ver item “Dados de Segurança Pré-Clínica”). Em pacientes com alto grau de recorrências antes do início do tratamento, o risco de surto grave após a descontinuação de AVONEX[®] (betainterferona 1a) deve ser avaliado frente a um possível risco aumentado de aborto espontâneo.

Lactação

Não se sabe se a betainterferona 1a é excretada no leite humano. Devido ao potencial para reações adversas graves em lactentes, deve-se avaliar a interrupção da amamentação ou da terapia com AVONEX[®] (betainterferona 1a).

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”).

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

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Idosos:

Os estudos clínicos realizados com AVONEX[®] (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.

Uso pediátrico:

Não há estudos clínicos ou de farmacocinética formais em crianças e adolescentes. Apesar de existirem dados limitados de estudos não controlados e de relatos de caso, sugerindo que o perfil de segurança em adolescentes entre 12 anos e 16 anos tratados com AVONEX[®] (betainterferona 1a) é semelhante ao observado em adultos, não há dados sobre a posologia adequada a ser utilizada ou sobre o uso a longo prazo em pacientes entre 12-16 anos de idade. O uso nesta população deve ser feito com precaução.

Não há informação sobre o uso de AVONEX[®] (betainterferona 1a) em crianças menores de 12 anos de idade e, portanto, o produto não deve ser utilizado por esta população.

Habilidade de dirigir e utilizar máquinas:

Não foram realizados estudos sobre o efeito de AVONEX[®] (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, efeitos anovulatórios e abortivos foram observados. 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 AVONEX[®] (betainterferona 1a) em seres humanos.

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

Foi relatado que as interferonas 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 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-remitente 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:

<p>Investigações</p> <p>comum</p> <p>incomum</p> <p>desconhecida</p>	<p>contagem de linfócitos diminuída, contagem de leucócitos diminuída, contagem de neutrófilos diminuída, hematócrito diminuído, potássio sanguíneo aumentado, nitrogênio ureico sanguíneo aumentado</p> <p>contagem de plaquetas diminuída</p> <p>diminuição de peso, aumento de peso, alteração nos testes de função hepática</p>
<p>Cardiopatas</p> <p>desconhecida</p>	<p>cardiomiopatia, insuficiência cardíaca congestiva, palpitações, arritmia, taquicardia</p>
<p>Doenças do sangue e do sistema linfático</p> <p>desconhecida</p> <p>rara</p>	<p>pancitopenia, trombocitopenia</p> <p>microangiopatia trombótica incluindo púrpura trombocitopênica trombótica /síndrome hemolítico-urêmica.*</p>
<p>Doenças do sistema nervoso</p> <p>muito comum</p> <p>comum</p> <p>desconhecida</p>	<p>cefaleia²</p> <p>espasticidade muscular, hipoestesia</p> <p>sintomas neurológicos, síncope³, hipertonia, tonturas, parestesia, convulsões, enxaqueca</p>
<p>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</p> <p>comum</p> <p>rara</p>	<p>rinorreia</p> <p>dispneia</p>

<p>Doenças gastrointestinais</p> <p>comum</p> <p>desconhecida</p>	<p>vômito, diarreia, náusea²</p> <p>hipertensão arterial pulmonar⁺</p>
<p>Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneos</p> <p>comum</p> <p>incomum</p> <p>desconhecida</p>	<p>erupção cutânea, aumento da sudorese, contusão</p> <p>alopécia</p> <p>edema angioneurótico, prurido, erupção cutânea vesicular, urticária, agravamento de psoríase</p>
<p>Doenças musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</p> <p>comum</p> <p>desconhecida</p>	<p>câimbras musculares, dor no pescoço, mialgia², artralgia, dor nas extremidades, lombalgia, rigidez muscular, rigidez musculoesquelética</p> <p>lúpus eritematoso sistêmico, fraqueza muscular, artrite</p>
<p>Doenças renais e urinárias</p> <p>rara</p>	<p>síndrome nefrótica, glomeruloesclerose (vide item “5. Advertências e Precauções”).</p>
<p>Doenças endócrinas</p> <p>desconhecida</p>	<p>hipotireoidismo, hipertireoidismo</p>
<p>Doenças do metabolismo e da nutrição</p> <p>comum</p>	<p>Anorexia</p>

Infecções e infestações desconhecida	abcesso 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 abaixo “Hipertensão Arterial Pulmonar”).

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 AVONEX[®] (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 a base de betainterferona. Os eventos foram relatados em vários momentos, incluindo vários anos após o início do tratamento com betainterferona.

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

MS: 1.6993.0001.003-9



Farm. Resp.: Milton Castro - CRF GO nº 8.070

Fabricado e embalado por:

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

ou

Cilag AG - Schaffhausen, Suíça

Embalado por (embalagem secundária):

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS - Hillerod, Dinamarca

Registrado por:

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Rua Funchal, 418 - 7º andar - Vila Olímpia

CEP 04551-060 - São Paulo - SP

CNPJ 07.986.222/0001-74

Importado e comercializado por:

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia BR-153, s/n, Km 42 - Parte B, Subparte R - Zona Urbana

Parque Calixtópolis

CEP 75135-040 - Anápolis - GO

CNPJ 07.986.222/0003-36

Biogen Atendimento ao Cliente: 0800 7240055

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 19/05/2021.

