

**AVONEX** 30 microgramas, pó e solvente para solução injetável/30 microgramas, 0,5 ml Solução injetável em seringa/caneta pré-cheia.

**Composição qualitativa e quantitativa** Cada seringa pré-cheia de 0,5 ml/caneta pré-cheia de utilização única de 0,5 ml contém 30 microgramas (6 milhões de UI) de Interferão beta-1a. Após reconstituição com o solvente (água para preparações injetáveis), o frasco para injetáveis contém 1,0 ml de solução. A concentração é de 30 microgramas por ml. Utilizando o padrão da Organização Mundial de Saúde (OMS) para o interferão, 30 microgramas de AVONEX contém 6 milhões de UI de atividade antiviral. Desconhece-se a atividade desta substância em relação a outros padrões. **Forma Farmacéutica** Pó e solvente para solução injetável. O frasco para injetáveis contém um pó branco a branco sujo./Solução injetável. Solução límpida e incolor./Solução injetável, em caneta pré-cheia. Solução límpida e incolor.

**Indicações terapêuticas** AVONEX é indicado no tratamento de: - doentes diagnosticados com esclerose múltipla (EM) surto-remissão. Em ensaios clínicos, esta foi caracterizada por duas ou mais exacerbações agudas (surto) nos três anos anteriores sem evidência de progressão contínua entre as mesmas; AVONEX retarda a progressão da incapacidade e reduz a frequência de surtos; - doentes com um acontecimento desmielinizante único associado a um processo inflamatório, se suficientemente grave para justificar o tratamento com corticosteróides intravenosos, se tiverem sido excluídos diagnósticos alternativos e no caso de os doentes apresentarem um elevado risco de desenvolver esclerose múltipla clinicamente definitiva. A administração de AVONEX deve ser interrompida em doentes que desenvolvam EM progressiva.

**Posologia e modo de administração** O tratamento deve ser iniciado sob a vigilância de um médico com experiência no tratamento da doença. **Posologia Adultos:** A posologia recomendada para o tratamento da EM surto-remissão é de 30 microgramas, (1 ml de solução)/30 microgramas, (0,5 ml de solução)/30 microgramas, (0,5 ml de solução) administrados por injeção intramuscular (IM) uma vez por semana. Não foi demonstrado qualquer benefício adicional quando se administra uma dose mais elevada (60 microgramas) uma vez por semana. **Titulação:** É possível efetuar uma titulação no início do tratamento para auxiliar os doentes a reduzir a incidência e gravidade dos sintomas de tipo gripal. A titulação com a seringa pré-cheia pode ser alcançada iniciando o tratamento com incrementos de ¼ de dose por semana, atingindo-se a dose total (30 microgramas/semana) na quarta semana. É possível obter um esquema de titulação alternativo iniciando o tratamento com, aproximadamente, ½ da dose de AVONEX, uma vez por semana, antes de aumentar para a dose total. De modo a obter uma eficácia adequada, é necessário atingir a dose de 30 mcg, uma vez por semana, e mantê-la após o período de titulação inicial. O kit de titulação AVOSTARTCLIP foi concebido para utilização apenas com a seringa pré-cheia. Pode ser utilizado para obter incrementos de ¼ ou ½ da dose. Cada AVOSTARTCLIP deve ser utilizado apenas uma única vez, sendo depois eliminado juntamente com algum excedente de AVONEX que fique na seringa./Ao atingir a dose total, os doentes podem começar a utilizar AVONEX PEN. Antes da injeção e durante um período adicional de 24 horas após cada injeção, recomenda-se a toma de um analgésico antipirético para reduzir os sintomas de tipo gripal associados à administração de AVONEX. Estes sintomas estão geralmente presentes durante os primeiros meses de tratamento. **População pediátrica:** A segurança e eficácia de AVONEX em adolescentes com 12 a 16 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção “Efeitos indesejáveis” mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica. A segurança e eficácia de AVONEX em crianças com menos de 12 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis. **Idosos:** Os estudos clínicos não incluíram um número suficiente de doentes com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se a sua resposta ao tratamento é diferente da verificada em doentes mais jovens. Contudo, com base no modo de eliminação da substância ativa, não existem razões teóricas que justifiquem a necessidade de ajuste de dose nos idosos. **Modo de administração** Desconhece-se, presentemente, qual deverá ser a duração do tratamento. Os doentes devem ser submetidos a uma avaliação clínica após dois anos de tratamento; o tratamento a mais longo prazo deve ser decidido pelo médico assistente em função da especificidade de cada caso. O tratamento deve ser interrompido se o doente desenvolver EM progressiva e crónica. AVONEX PÓ E SOLVENTE/SERINGA O local de injeção intramuscular deve ser alterado semanalmente. Os médicos poderão prescrever uma agulha de 25 mm, calibre 25 a doentes para os quais este é o tipo de agulha mais adequado à administração de uma injeção intramuscular. AVONEX PEN é uma caneta pré-cheia, destinada a uma utilização única, que apenas pode ser utilizada após formação adequada. O local de injeção intramuscular recomendado para utilização da AVONEX PEN é a parte superior externa do músculo da coxa. O local da injeção deve ser alterado todas as semanas. Para efetuar a administração de AVONEX utilizando a AVONEX PEN devem ser seguidas as instruções do folheto informativo. **Contraindicações** Doentes com história de hipersensibilidade ao interferão β natural ou recombinante, a albumina humana ou a qualquer um dos excipientes e doentes com depressão grave e/ou ideação suicida.

**Advertências e precauções especiais de utilização Rastreabilidade** De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara. AVONEX deve ser administrado com precaução em doentes com patologias depressivas anteriores ou atuais, em particular naqueles com antecedentes de ideação suicida. Sabe-se que a depressão e ideação suicida ocorrem com maior frequência na população com esclerose múltipla e em associação com a utilização de interferão. Os doentes devem ser aconselhados a comunicar imediatamente ao seu médico prescritor quaisquer sintomas de depressão e/ou de ideação suicida. Os doentes que apresentem depressão devem ser atentamente monitorizados durante a terapêutica e tratados de forma apropriada. Deve considerar-se a suspensão da terapêutica com AVONEX. O AVONEX deve ser administrado com precaução a doentes com história de convulsões, aos que estão a ser tratados com antiepilépticos, particularmente se a sua epilepsia não estiver devidamente controlada com antiepilépticos. Recomenda-se precaução e cuidadosa monitorização ao administrar AVONEX a doentes com insuficiência renal e hepática graves e a doentes com mielossupressão grave. **Microangiopatia Trombótica (MAT):** Foram notificados casos de microangiopatia trombótica, manifestados como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) ou síndrome urémica hemolítica (SUH), incluindo casos fatais, durante o tratamento com medicamentos contendo interferão beta. Os acontecimentos foram notificados, em vários momentos, durante o tratamento e podem ocorrer entre várias semanas a vários anos após o início do tratamento com interferão beta. As manifestações clínicas iniciais incluem trombocitopenia, aparecimento de hipertensão, febre, sintomas do sistema nervoso central (por exemplo, confusão, paresia) 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 plasmática) e é recomendada a suspensão imediata de AVONEX. **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 interferão beta. Os acontecimentos foram notificados em várias alturas durante o tratamento e podem ocorrer após vários anos de tratamento com interferão beta. Recomenda-se monitorização periódica de sinais ou sintomas precoces, como por exemplo, edema, proteinúria e função renal alterada, especialmente em doentes 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. Foram referidas lesões hepáticas, incluindo níveis séricos elevados de enzimas hepáticas, hepatite, hepatite autoimune e falência hepática, associadas ao interferão beta, pós comercialização. Nalguns casos, estas reações ocorreram na presença de outros medicamentos que têm sido associados a lesões hepáticas. Não foi determinado o potencial de desencadear efeitos aditivos pela utilização de vários medicamentos ou de outros agentes hepatotóxicos (como, por exemplo, o álcool). Os doentes deverão ser monitorizados relativamente a sinais de lesões hepáticas e devem ser tomadas precauções quando da utilização concomitante com outros medicamentos associados a lesões hepáticas. Os doentes com patologia cardíaca, nomeadamente angina de peito, insuficiência cardíaca congestiva ou arritmia devem ser cuidadosamente monitorizados para despiste de qualquer agravamento do seu estado clínico durante o tratamento com AVONEX. Os sintomas de tipo gripal associados à terapêutica com AVONEX podem ser fatores de stress em doentes com patologias cardíacas subjacentes. A utilização de interferões está associada à ocorrência de alterações laboratoriais. Assim, durante a terapêutica com AVONEX, para além dos exames laboratoriais habitualmente requeridos para monitorização dos doentes com EM, recomenda-se proceder a contagens totais e diferenciais de leucócitos, contagens de plaquetas e a análises de bioquímica sanguínea, incluindo testes de função hepática. Os doentes com mielossupressão poderão requerer uma monitorização mais rigorosa dos hemogramas completos com contagens diferenciais e plaquetárias. Os doentes podem desenvolver anticorpos contra AVONEX. Os anticorpos de alguns destes doentes reduzem a atividade

do interferão beta-1a *in vitro* (anticorpos neutralizantes). Os anticorpos neutralizantes estão associados a uma redução dos efeitos biológicos de AVONEX *in vivo* e podem, potencialmente, estar associados a uma diminuição da

eficácia clínica. Estima-se que o planalto da incidência de formação de anticorpos neutralizantes seja atingido após 12 meses de tratamento. Os dados obtidos em doentes tratados até dois anos com AVONEX sugerem que cerca de 8% desenvolvem anticorpos neutralizantes. A utilização de várias análises para deteção de anticorpos séricos aos interferões limita a capacidade de comparar a antigenicidade entre os diferentes produtos. **Interações medicamentosas e outras formas de interação** Não foram realizados estudos formais de interação no ser humano. A interação de AVONEX com corticosteróides ou hormona adrenocorticotrópica (ACTH) não foi objeto de um estudo sistemático. Os estudos clínicos indicam que os doentes com EM podem ser tratados com AVONEX e corticosteróides ou ACTH durante os surtos. Tem sido referido que os interferões reduzem a atividade das enzimas hepáticas dependentes do citocromo P450 no ser humano e nos animais. Avaliou-se o efeito da administração de uma dose elevada de AVONEX sobre o metabolismo dependente de P450, no macaco, não se observando alterações na capacidade de metabolização hepática. Recomenda-se precaução quando AVONEX é administrado em combinação com medicamentos que apresentam um índice terapêutico estreito e são muito dependentes do sistema do citocromo P450 hepático para a depuração, como por exemplo, algumas classes de anti-epiléticos e de antidepressivos. **Efeitos indesejáveis** A incidência mais elevada de reações adversas associadas à terapêutica com AVONEX está relacionada com os sintomas do tipo gripal. Os sintomas de tipo gripal mais vulgarmente referidos são a mialgia, a febre, os arrepios, a sudação, a astenia, as cefaleias e as náuseas. A titulação de AVONEX no início do tratamento demonstrou uma redução da gravidade e incidência dos sintomas de tipo gripal. Os sintomas de tipo gripal tendem a ser mais evidentes no início da terapêutica e diminuem de frequência com a continuação do tratamento. Na sequência das injeções, podem ocorrer sintomas neurológicos transitórios que reproduzem exacerbações da esclerose múltipla. 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 do tipo gripal. A frequência das reações adversas é expressa em doentes-ano, de acordo com as seguintes categorias: Muito frequentes ( $\geq 1/10$  doentes-ano); Frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$  doentes-ano); Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$  doentes-ano); Raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$  doentes-ano); Muito raros ( $< 1/10.000$  doentes-ano); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Doente-tempo é a soma das unidades de tempo individuais nas quais o doente incluído no estudo foi exposto ao AVONEX antes de sentir a reação adversa. Por exemplo, 100 pessoas-ano podem ser observados em 100 doentes em tratamento durante um ano ou em 200 doentes em tratamento durante meio ano. Na tabela seguinte estão indicadas reações adversas identificadas de 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. **Lista de reações adversas. Exames complementares de diagnóstico:** Frequentes: contagem de linfócitos diminuída, contagem de leucócitos diminuída, contagem de neutrófilos diminuída, hematócrito diminuído, potássio sanguíneo aumentado, azotémia aumentada; Pouco frequentes: contagem de plaquetas diminuída; Desconhecido: diminuição de peso, aumento de peso, alterações nos testes de função hepática. **Cardiopatias:** Desconhecido: cardiomiopatia, insuficiência cardíaca congestiva, palpitações, arritmia, taquicardia. **Doenças do sangue e do sistema linfático:** Desconhecido: pancitopenia, trombocitopenia; Raros: microangiopatia trombótica incluindo púrpura trombocitopénica trombótica /síndrome urémica hemolítica (Efeito de classe para medicamentos contendo interferão beta). **Doenças do sistema nervoso:** Muito frequentes: Cefaleias<sup>2</sup>; Frequentes: espasticidade muscular; Desconhecido: hipoestesia, sintomas neurológicos, síncope (Poderá ocorrer um episódio de síncope após a injeção de AVONEX; é, normalmente, um episódio único que geralmente aparece no início do tratamento e não se repete com as injeções subsequentes), hipertonia, tonturas, parestesia, ataques, enxaqueca. **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:** Frequentes: Rinite; Raros: Dispneia; Desconhecida: Hipertensão Arterial Pulmonar ( Efeito de classe para medicamentos com interferão, consultar em *Hipertensão arterial pulmonar*) **Doenças gastrointestinais:** Frequentes: vômitos, diarreia, náuseas<sup>2</sup>. **Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:** Frequentes: Erupção cutânea, aumento da sudação, contusão; Pouco frequentes: alopecia; Desconhecido: edema angioneurótico, prurido, erupção cutânea vesicular, urticária, agravamento de psoríase. **Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:** Frequentes: câibras musculares, dor no pescoço, mialgia<sup>2</sup>, artralgia, dor nas extremidades, lombalgia, rigidez muscular, rigidez musculoesquelética; Desconhecido: lupus eritematoso sistémico, fraqueza muscular, artrite. **Doenças renais e urinárias:** Raros: síndrome nefrótica, glomeruloesclerose. **Doenças endócrinas:** Desconhecido: hipotiroidismo, hipertiroidismo. **Doenças do metabolismo e da nutrição:** Frequentes: anorexia. **Infeções e infestações:** Desconhecido: abscesso no local da injeção<sup>1</sup>. **Vasculopatias:** Frequentes: rubor; Desconhecido: vasodilatação. **Perturbações gerais e alterações no local de administração:** Muito frequentes: sintomas gripais, pirexia<sup>2</sup>, arrepios<sup>2</sup>, sudação<sup>2</sup>; Frequentes: dor no local de injeção, eritema no local de injeção, hematoma no local de injeção, astenia, dor, fadiga<sup>2</sup>, mal-estar, suores nocturnos; Pouco frequentes: ardor no local de injeção; Desconhecido: reacção no local de injeção, inflamação no local de injeção, celulite no local da injeção<sup>1</sup>, necrose no local da injeção, hemorragia no local da injeção, dor no peito. **Doenças do sistema imunitário:** Desconhecido: reacção anafiláctica, choque anafiláctico, reacções de hipersensibilidade (angioedema, dispneia, urticária, erupção cutânea, erupção cutânea associada a prurido). **Afecções hepatobiliares:** Desconhecido: falência hepática, hepatite, hepatite auto-imune. **Doenças dos órgãos genitais e da mama:** Pouco frequentes: metrorragia, menorragia. **Perturbações do foro psiquiátrico:** Frequentes: depressão, insónia; Desconhecido: suicídio, psicose, ansiedade, confusão, instabilidade emocional.<sup>1</sup>Foram referidas reações no local da injeção, incluindo dor, inflamação e casos muito raros de abscessos ou celulite que podem requerer intervenção cirúrgica. <sup>2</sup>A frequência de ocorrência é mais elevada no início do tratamento. **Hipertensão arterial pulmonar** Foram notificados casos de hipertensão arterial pulmonar (HAP) com medicamentos contendo interferão beta. Os acontecimentos foram notificados em diferentes pontos temporais, incluindo até vários anos após o início do tratamento com o interferão beta. **População pediátrica** Os dados limitados publicados sugerem que o perfil de segurança em adolescentes entre os 12 e os 16 anos de idade a serem tratados com AVONEX 30 microgramas por via IM uma vez por semana é semelhante ao perfil observado em adultos. **Notificação de suspeitas de reações adversas** A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pedem-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas directamente ao INFARMED, I.P. através do Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaooram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos: Direção de Gestão do Risco de Medicamentos Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53 1749-004 Lisboa Tel: +351 21 798 73 73 Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita) E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt) **TITULAR DA AIM** Biogen Netherlands B.V., Prins Mauritslaan 13, 1171 LP Badhoevedorp, Países Baixos **REPRESENTANTE LOCAL** Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica, Unipessoal Lda. **DATA DA REVISÃO DO TEXTO** 09/2019 **Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea b) do Artigo 118º do D.L. 176/2006. Para mais informações deverá contactar o titular de autorização no mercado. RCM disponibilizado a pedido.**