

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

AVONEX 30 microgramas/0,5 ml solução injetável.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia de 0,5 ml contém 30 microgramas (6 milhões de UI) de interferão beta-1a.

A concentração é de 30 microgramas por 0,5 ml.

Utilizando o padrão da Organização Mundial de Saúde (OMS) para o interferão, 30 microgramas de AVONEX contêm 6 milhões de UI de atividade antiviral. Desconhece-se a atividade desta substância em relação a outros padrões.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

AVONEX é indicado em adultos 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 recidivas; 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 (ver secção 5.1).

A administração de AVONEX deve ser interrompida em doentes que desenvolvam EM progressiva.

4.2 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 de EM surto-remissão é de 30 microgramas, (0,5 ml de solução) administrados por injeção intramuscular (IM) uma vez por semana (ver secção 6.6).

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 (ver secção 4.8). A titulação com a seringa pré-cheia pode ser alcançada iniciando o tratamento com incrementos de $\frac{1}{4}$ 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, $\frac{1}{2}$ 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 microgramas, 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 $\frac{1}{4}$ ou $\frac{1}{2}$ da dose. Cada AVOSTARTCLIP deve ser utilizado apenas uma única vez, sendo depois eliminado juntamente com algum excedente de AVONEX que fique na seringa.

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 crianças e adolescentes com idade entre os 10 e os 18 anos não foram ainda completamente estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 4.8 e 5.1, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

A segurança e eficácia de AVONEX em crianças com menos de 10 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 permitir 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

O local de injeção intramuscular deve ser alterado semanalmente (ver secção 5.3).

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.

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.

4.3 Contraindicações

- Doentes com história de hipersensibilidade ao interferão beta natural ou recombinante ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doentes com depressão grave e/ou ideação suicida (ver secções 4.4 e 4.8).

4.4 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 (ver secção 4.3). 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 (ver também as Secções 4.3 e 4.8).

AVONEX deve ser administrado com precaução a doentes com história de convulsões, aos que estão a ser tratados com antiepiléticos, particularmente se a sua epilepsia não estiver devidamente controlada com antiepiléticos (ver secções 4.5 e 4.8).

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, 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 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 (ver secção 4.8). Nalguns casos, estes episódios ocorreram na presença de medicamentos que têm sido associados a lesões hepáticas. Não foi determinado o potencial para 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 arritmias 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. Estudos clínicos recentes em doentes tratados até três anos com AVONEX sugerem que aproximadamente 5 % a 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.

Na experiência pós-comercialização, foram notificados casos de necrose no local de injeção (ver secção 4.8).

Para minimizar o risco de reações no local de injeção, os doentes devem ser aconselhados a utilizar uma técnica de injeção assética e rodar os locais de injeção para cada dose.

O procedimento para a autoadministração pelo doente deve ser revisto periodicamente, especialmente se tiverem ocorrido reações no local de injeção. Se o doente tiver qualquer fissura na pele que possa ser acompanhada de inchaço ou drenagem de fluidos do local de injeção, o doente deve ser aconselhado a falar com o seu médico. A descontinuação ou não da terapêutica após um único local de necrose depende da extensão da necrose. No caso dos doentes que continuam com a terapêutica com AVONEX depois de ter ocorrido necrose no local de injeção, há que evitar a administração de AVONEX na área afetada até à sua cicatrização total. Se ocorrerem lesões múltiplas, deve mudar-se o local de injeção ou descontinuar-se a terapêutica até se dar a cicatrização.

4.5 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 antiepiléticos e de antidepressivos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Uma quantidade elevada de dados (mais de 1000 *outcomes* de gravidez) de registos e experiência pós-comercialização indica que não existe risco aumentado de anomalias congénitas graves após a exposição pré-conceção ao interferão beta ou exposição durante o primeiro trimestre da gravidez. No entanto, a duração da exposição durante o primeiro trimestre é incerta, pois os dados foram recolhidos quando o uso de interferão beta era contraindicado durante a gravidez, e o tratamento foi

provavelmente interrompido quando a gravidez foi detetada e/ou confirmada. A experiência com a exposição durante o segundo e terceiro trimestres é muito limitada.

Com base em dados de animais (ver secção 5.3), existe possivelmente um risco aumentado de aborto espontâneo. O risco de abortos espontâneos em mulheres grávidas expostas ao interferão beta não pode ser adequadamente avaliado com base nos dados atualmente disponíveis, mas, até à data, os dados não sugerem um risco aumentado.

Se clinicamente necessário, a utilização de Avonex durante a gravidez pode ser considerada.

Amamentação

A informação disponível sobre a passagem de interferão beta-1a para o leite materno é limitada, juntamente com as características químicas/fisiológicas do interferão beta, sugere que os níveis de interferão beta-1a excretados no leite humano são desprezáveis. Não são esperados quaisquer efeitos prejudiciais em recém-nascidos/lactentes.

Avonex pode ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Os estudos de fertilidade e de desenvolvimento no macaco *rhesus* foram efetuados com uma forma relacionada de interferão beta-1a. Com doses muito elevadas observaram-se efeitos anovulatórios e abortivos em animais de experimentação (ver secção 5.3). Nenhuma informação está disponível sobre os efeitos do interferão beta-1a na fertilidade masculina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos relativos aos efeitos de AVONEX sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. As reações adversas relacionadas com o sistema nervoso central podem influenciar de forma reduzida a capacidade de conduzir e utilizar máquinas em doentes suscetíveis (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

A incidência mais elevada de reações adversas associadas à terapêutica com AVONEX está relacionada com sintomas de tipo gripal. Os sintomas de tipo gripal mais vulgarmente referidos são a mialgia, a febre, os arrepios, a sudção, 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 de 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$ doente-ano);
Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$ doente-ano);
Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$ doente-ano);
Muito raros ($< 1/10.000$ doente-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 a AVONEX antes de sentir a reação adversa. Por exemplo, 100 anos-pessoa 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.

Exames complementares de diagnóstico <i>frequentes</i> <i>pouco frequentes</i> <i>desconhecido</i>	contagem de linfócitos diminuída, contagem de leucócitos diminuída, contagem de neutrófilos diminuída, hematócrito diminuído, potássio sanguíneo aumentado, azotémia sanguínea aumentada contagem de plaquetas diminuída diminuição de peso, aumento de peso, alterações nos testes de função hepática
Cardiopatias <i>desconhecido</i>	cardiomiopatia, insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.4), palpitações, arritmia, taquicardia
Doenças do sangue e do sistema linfático <i>desconhecido</i> <i>raros</i>	pancitopenia, trombocitopenia microangiopatia trombótica incluindo púrpura trombocitopénica trombótica /síndrome urémica hemolítica*
Doenças do sistema nervoso <i>muito frequentes</i> <i>frequentes</i> <i>desconhecido</i>	cefaleias ² espasticidade muscular, hipoestesia sintomas neurológicos, síncope ³ , hipertonia, tonturas, parestesia, ataques, enxaqueca

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
<i>frequentes</i>	rinorreia
<i>raros</i>	dispneia
<i>desconhecido</i>	hipertensão pulmonar arterial [†]
Doenças gastrointestinais	
<i>frequentes</i>	vômitos, diarreia, náuseas ²
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
<i>frequentes</i>	erupção cutânea, aumento da sudorese, contusão
<i>pouco frequentes</i>	alopecia
<i>desconhecido</i>	edema angioneurótico, prurido, erupção cutânea vesicular, urticária, agravamento de psoríase
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
<i>frequentes</i>	cãibras musculares, dor no pescoço, mialgia ² , artralgia, dor nas extremidades, lombalgia, rigidez muscular, rigidez musculoesquelética
<i>desconhecido</i>	lupus eritematoso sistêmico, fraqueza muscular, artrite
Doenças renais e urinárias	
<i>raros</i>	síndrome nefrótica, glomeruloesclerose (ver secção 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”)
Doenças endócrinas	
<i>desconhecido</i>	hipotireoidismo, hipertireoidismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	
<i>frequentes</i>	anorexia
Infeções e infestações	
<i>desconhecido</i>	abscesso no local de injeção ¹

Vasculopatias	
<i>frequentes</i>	rubor
<i>desconhecido</i>	vasodilatação
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
<i>muito frequentes</i>	sintomas gripais, pirexia ² , arrepios ² , sudção ²
<i>frequentes</i>	dor no local de injeção, eritema no local de injeção, hematoma no local de injeção, astenia, dor, fadiga ² , mal-estar, suores noturnos
<i>pouco frequentes</i>	ardor no local de injeção
<i>desconhecido</i>	reação no local de injeção, inflamação no local de injeção, celulite no local da injeção ¹ , necrose no local da injeção, hemorragia no local da injeção, dor no peito
Doenças do sistema imunitário	
<i>desconhecido</i>	reação anafilática, choque anafilático, reações de hipersensibilidade (angioedema, dispneia, urticária, erupção cutânea, erupção cutânea associada a prurido)
Afeções hepatobiliares	
<i>desconhecido</i>	falência hepática (ver secção 4.4), hepatite, hepatite autoimune
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
<i>pouco frequentes</i>	metrorragia, menorragia
Perturbações do foro psiquiátrico	
<i>frequentes</i>	depressão (ver secção 4.4), insónia
<i>desconhecido</i>	suicídio, psicose, ansiedade, confusão, instabilidade emocional

*Efeito de classe para medicamentos contendo interferão beta (ver secção 4.4)

† Efeito de classe para medicamentos com interferão, consultar em *Hipertensão arterial pulmonar*.

¹ Foram referidas 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; é, normalmente, um episódio único que geralmente aparece no início do tratamento e não se repete com as injeções subsequentes.

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 provenientes da literatura, ensaios clínicos e experiência pós-comercialização sugerem que o perfil de segurança em crianças e adolescentes com idade entre os 10 e os 18 anos a serem tratados com AVONEX 30 microgramas por via IM uma vez por semana é consistente com o perfil observado em adultos.

A informação de segurança obtida com a utilização de AVONEX, como braço comparador ativo, num ensaio sem ocultação, aleatorizado, de 96 semanas, em doentes pediátricos com esclerose múltipla surto-remissão, com idade entre os 10 e os 18 anos (com apenas 10 % da população geral do estudo < 13 anos), mostra que os seguintes acontecimentos adversos que são frequentes na população adulta foram notificados como muito frequentes na população pediátrica no grupo de AVONEX (n=72): mialgias, dor nas extremidades, fadiga e artralgia.

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. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem. Todavia, em caso de sobredosagem, os doentes devem ser hospitalizados para observação, devendo ser instituído um tratamento de suporte apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Interferões, código ATC: L03 AB07.

Os interferões são uma família de proteínas presentes na natureza, os quais são produzidos por células eucarióticas em resposta a uma infeção viral e a outros indutores biológicos. Os interferões são citocinas que medeiam atividades antivirais, antiproliferativas e imunomoduladoras. Distinguem-se três formas principais de interferões: alfa, beta e gama. Os interferões alfa e beta são classificados como interferões de Tipo I enquanto que o interferão gama é um interferão de Tipo II. Estes interferões possuem atividades biológicas sobreponíveis mas claramente diferenciáveis. Estes podem também diferir em relação aos seus locais de síntese celular.

O interferão beta é produzido por vários tipos de células, incluindo fibroblastos e macrófagos. O interferão beta natural e AVONEX (interferão beta-1a) são glicosilados e possuem um componente carbohidratado complexo com uma ligação N única. Sabe-se que a glicosilação de outras proteínas afeta a sua estabilidade, atividade, biodistribuição e semi-vida no sangue. Os efeitos do interferão beta que são dependentes da glicosilação não se encontram, no entanto, completamente definidos.

Mecanismo de ação

AVONEX exerce os seus efeitos biológicos ligando-se a recetores específicos na superfície das células humanas. Esta ligação inicia uma cascata complexa de fenómenos intracelulares que conduzem à expressão de numerosos produtos genéticos e marcadores induzidos pelo interferão. Nestes incluem-se a Classe I do CMH (Complexo Major de Histocompatibilidade), proteína Mx, 2' / 5'-oligoadenilato sintetase, β_2 -microglobulina e neopterin. Alguns destes produtos foram determinados no soro e em frações celulares de sangue colhido em doentes tratados com AVONEX. Após uma dose intramuscular única de AVONEX, os níveis séricos destes produtos permanecem elevados durante um período mínimo de quatro dias e máximo de uma semana.

Desconhece-se se o mecanismo de ação de AVONEX na EM é mediado pela mesma via dos efeitos biológicos atrás descritos, uma vez que a fisiopatologia da EM não se encontra bem estabelecida.

Eficácia e segurança clínicas

Os efeitos de AVONEX no tratamento da EM foram demonstrados num estudo controlado com placebo realizado em 301 doentes (AVONEX n=158, placebo n=143) com esclerose múltipla por surtos, caracterizada, pelo menos, por duas exacerbações nos últimos três anos ou pelo menos uma exacerbação por ano, antes da randomização, quando a duração da doença for inferior a 3 anos. Os doentes com uma EDSS entre 1.0 e 3.5 foram randomizados e incluídos no ensaio clínico. Devido ao desenho do estudo os doentes foram seguidos durante períodos de tempo variáveis. 150 doentes tratados com AVONEX completaram 1 ano de estudo e 85 completaram dois anos de estudo. Neste estudo, as percentagens cumulativas de doentes que desenvolveram progressão da incapacidade (pela análise da tabela de vida de Kaplan-Meier) no final dos dois anos foram de 35 % nos doentes tratados com placebo e de 22 % nos doentes tratados com AVONEX. A progressão da incapacidade correspondia a um aumento de 1,0 ponto na *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), mantido durante um período mínimo de seis meses. Foi igualmente demonstrada uma redução correspondente a um terço da taxa anual de surtos. Este último efeito clínico foi observado após um tratamento superior a um ano.

Um estudo comparativo, aleatorizado, em dupla ocultação, realizado em 802 doentes com esclerose múltipla surto-remissão (AVONEX 30 microgramas n=402, AVONEX 60 microgramas n=400) não revelou diferenças estatisticamente significativas ou tendências entre as doses de 30 microgramas e de 60 microgramas de AVONEX em parâmetros de RMN clínicos e gerais.

Os efeitos de AVONEX no tratamento da EM foram também demonstrados num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, realizado em 383 doentes (AVONEX n= 193, placebo n=190) que tinham sofrido um acontecimento desmielinizante único associado a, pelo menos, duas lesões cerebrais compatíveis na RMN. Foi referida uma redução do risco de ocorrência de um segundo acontecimento no grupo tratado com AVONEX. Foi também observado um efeito sobre os parâmetros de RMN. O risco estimado de ocorrência de um segundo acontecimento foi de 50 % em três anos e de 39 % em dois anos no grupo do placebo e de 35 % (três anos) e 21 % (dois anos) no grupo de AVONEX. Uma análise *post-hoc* permitiu concluir que os doentes em que a RMN de base revelava, pelo menos, uma lesão potenciada por Gd e nove lesões evidenciadas em T2 apresentavam um risco de sofrer um segundo acontecimento, aos dois anos, de 56 % no grupo do placebo e de 21 % no grupo tratado com AVONEX. Desconhece-se, no entanto, o impacto de um tratamento precoce com AVONEX mesmo neste subgrupo de alto risco, uma vez que o estudo visava principalmente avaliar o tempo decorrido até ao segundo acontecimento e não a evolução da doença a longo prazo. Além disso, não existe, até à data, uma definição perfeitamente estabelecida de um doente de alto risco, embora uma abordagem mais conservadora considere aceitável um mínimo de nove lesões hiperintensas em T2 no exame inicial e pelo menos uma nova lesão evidenciada em T2 ou uma nova lesão potenciada por Gd num exame de seguimento realizado pelo menos três meses após o exame inicial. Em qualquer dos casos, só deverá considerar-se o recurso ao tratamento em doentes classificados como de alto risco.

População pediátrica

Os dados limitados da eficácia/segurança de AVONEX 15 microgramas administrado por via IM uma vez por semana (n=8) quando comparados com dados relativos à ausência de tratamento (n=8), com seguimento durante 4 anos, mostraram resultados de acordo com os observados em adultos, embora os graus da escala EDSS no grupo ao qual foi administrado tratamento tivessem aumentado no período de seguimento de 4 anos, o que é indicativo de progressão da doença. Não está disponível uma comparação direta com a dose atualmente recomendada para adultos.

AVONEX 30 microgramas/0,5 ml solução injetável foi estudado como comparador ativo em 2 ensaios clínicos controlados em doentes pediátricos, com idade entre os 10 e os 18 anos, com esclerose múltipla surto-remissão (ver secção 4.2).

Num ensaio sem ocultação, aleatorizado, controlado com comparador ativo, 150 participantes foram alocados de forma aleatória numa razão de 1:1 para receber tratamento com fumarato de dimetilo, administrado por via oral numa dose de 240 mg duas vezes por dia ou AVONEX, administrado numa dose de 30 µg, uma vez por semana, por injeção intramuscular (IM) durante 96 semanas.

Na população ITT, o tratamento com fumarato de dimetilo resultou numa proporção mais elevada de doentes sem novas lesões ou sem novas lesões aumentadas, hiperintensas em T2, na semana 96 em relação à ao início do estudo, em comparação com AVONEX [12,8 % vs. 2,8 %, respetivamente].

Num estudo em dupla ocultação, em dupla simulação, controlado com comparador ativo, 215 participantes foram alocados de forma aleatória para receber fingolimod por via oral (0,5 mg uma vez por dia ou 0,25 mg uma vez por dia em doentes com um peso ≤ 40 kg) ou AVONEX 30 µg IM uma vez por semana, até 24 meses.

O parâmetro de avaliação primário, a taxa anualizada de surtos (TAS) na semana 96, foi significativamente inferior em doentes tratados com fingolimod (0,122) em comparação com os doentes que receberam AVONEX (0,675), o que se traduz numa redução relativa da TAS de 81,9% (p < 0,001).

Em termos globais, o perfil de segurança em doentes a receber AVONEX nos dois ensaios clínicos foi qualitativamente consistente com o que foi anteriormente observado em doentes adultos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O perfil farmacocinético de AVONEX foi investigado indiretamente mediante um doseamento que avalia a atividade antiviral do interferão. Este doseamento é limitado na medida em que é sensível para o interferão mas carece de especificidade para o interferão beta. As técnicas de doseamento alternativas não são suficientemente sensíveis.

Na sequência da administração de AVONEX por via intramuscular, os picos dos níveis séricos de atividade antiviral são atingidos no período compreendido entre 5 e 15 horas após a administração, diminuindo com uma semi-vida de aproximadamente 10 horas. Introduzindo um ajuste adequado para a taxa de absorção a partir do local de injeção, calcula-se que a biodisponibilidade é de aproximadamente 40 %. A biodisponibilidade calculada é mais elevada sem estes ajustes. A administração subcutânea não pode substituir a administração intramuscular.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogénese: Não existem dados disponíveis sobre a carcinogenicidade do interferão beta-1a em animais ou no ser humano.

Toxicidade crónica: Num estudo de toxicidade de doses repetidas com a duração de 26 semanas realizado em macacos rhesus, em que o fármaco foi administrado por via intramuscular uma vez por

semana em combinação com outro agente de imunomodulador, um anticorpo monoclonal ligando anti CD40, não foram demonstradas respostas imunitárias ao interferão beta-1a, nem sinais de toxicidade.

Tolerância local: Não se avaliou a irritação intramuscular em animais após administração repetida no mesmo local de injeção.

Mutagénese: Foram realizados testes mutagénicos limitados mas relevantes. Os resultados foram negativos.

Redução da fertilidade: Foram realizados estudos de fertilidade e de desenvolvimento em macacos rhesus com uma forma relacionada de interferão beta-1a. Com doses muito elevadas, observaram-se efeitos anovulatórios e abortivos em animais de experimentação. Foram também observados efeitos semelhantes sobre a reprodução, relacionados com a dose, com outras formas de interferões alfa e beta. Não se observaram efeitos teratogénicos ou efeitos sobre o desenvolvimento fetal, mas as informações disponíveis sobre os efeitos de interferão beta-1a nos períodos peri- e pós-natal são limitadas.

Não se dispõe de informação sobre os efeitos do interferão beta-1a na fertilidade masculina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Acetato de sódio trihidratado
Ácido acético glacial
Cloridrato de arginina
Polissorbato 20
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

NÃO CONGELAR.

AVONEX pode ser conservado à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) durante uma semana, no máximo.

Conservar na embalagem de origem (suporte de plástico selado) para proteger da luz (ver secção 6.5).

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

1 seringa pré-cheia de vidro (tipo I) de 1 ml, com uma tampa inviolável e êmbolo (bromobutilo) contendo 0,5 ml de solução.

Tamanho da embalagem: embalagem com quatro ou doze seringas pré-cheias de 0,5 ml. Cada seringa é embalada num suporte de plástico selado que contém também uma agulha para injeção intramuscular.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

AVONEX apresenta-se sob a forma de uma solução injetável pronta a utilizar numa seringa pré-cheia.

Uma vez que AVONEX seringa pré-cheia seja retirada do frigorífico deve permitir-se que atinja a temperatura ambiente (15°C - 30°C) durante cerca de 30 minutos.

Não utilizar fontes de calor externas, tal como água quente, para aquecer AVONEX 30 microgramas solução injetável.

Se a solução injetável contiver partículas estranhas em suspensão ou se apresentar qualquer coloração que seja diferente do aspeto incolor e límpido característico, não pode usar-se a seringa pré-cheia. É fornecida a agulha para injeção intramuscular. A formulação não contém conservantes. Cada seringa pré-cheia de AVONEX contém apenas uma dose unitária. Rejeite a porção não utilizada do conteúdo de qualquer seringa pré-cheia.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Baixos

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/97/033/003
EU/1/97/033/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de março de 1997
Data da última renovação: 13 de março de 2007

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

1. NOME DO MEDICAMENTO

AVONEX 30 microgramas/0,5 ml solução injetável em caneta pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia de utilização única contém 30 microgramas (6 milhões de UI) de interferão beta-1a em 0,5 ml de solução.

A concentração é de 30 microgramas por 0,5 ml.

Utilizando o padrão da Organização Mundial de Saúde (OMS) para o interferão, 30 microgramas de AVONEX contêm 6 milhões de UI de atividade antiviral. Desconhece-se a atividade desta substância em relação a outros padrões.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em caneta pré-cheia.

Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

AVONEX é indicado em adultos 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 recidivas; 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 (ver secção 5.1).

A administração de AVONEX deve ser interrompida em doentes que desenvolvam EM progressiva.

4.2 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 de EM surto-remissão é de 30 microgramas, (0,5 ml de solução) administrados por injeção intramuscular (IM) uma vez por semana (ver secção 6.6). 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 (ver secção 4.8). A titulação com a seringa pré-cheia pode ser alcançada iniciando o tratamento com incrementos de $\frac{1}{4}$ 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, $\frac{1}{2}$ 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 microgramas, uma vez por semana, e mantê-la após o período de titulação inicial. 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 crianças e adolescentes com idade entre os 10 e os 18 anos não foram ainda completamente estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 4.8 e 5.1, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

A segurança e eficácia de AVONEX em crianças com menos de 10 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 permitir 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 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.

4.3 Contraindicações

- Doentes com história de hipersensibilidade ao interferão beta natural ou recombinante ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doentes com depressão grave e/ou ideação suicida (ver secções 4.4 e 4.8).

4.4 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 (ver secção 4.3). 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 (ver também as Secções 4.3 e 4.8).

AVONEX deve ser administrado com precaução a doentes com história de convulsões, aos que estão a ser tratados com antiepiléticos, particularmente se a sua epilepsia não estiver devidamente controlada com antiepiléticos (ver secções 4.5 e 4.8).

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, 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 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 (ver secção 4.8). Nalguns casos, estes episódios ocorreram na presença de medicamentos que têm sido associados a lesões hepáticas. Não foi determinado o potencial para 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 arritmias 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. Estudos clínicos recentes em doentes tratados até três anos com AVONEX sugerem que aproximadamente 5 % a 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.

Na experiência pós-comercialização, foram notificados casos de necrose no local de injeção (ver secção 4.8).

Para minimizar o risco de reações no local de injeção, os doentes devem ser aconselhados a utilizar uma técnica de injeção assética e rodar os locais de injeção para cada dose.

O procedimento para a autoadministração pelo doente deve ser revisto periodicamente, especialmente se tiverem ocorrido reações no local de injeção. Se o doente tiver qualquer fissura na pele que possa ser acompanhada de inchaço ou drenagem de fluidos do local de injeção, o doente deve ser aconselhado a falar com o seu médico. A descontinuação ou não da terapêutica após um único local de necrose depende da extensão da necrose. No caso dos doentes que continuam com a terapêutica com AVONEX depois de ter ocorrido necrose no local de injeção, há que evitar a administração de AVONEX na área afetada até à sua cicatrização total. Se ocorrerem lesões múltiplas, deve mudar-se o local de injeção ou descontinuar-se a terapêutica até se dar a cicatrização.

4.5 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 antiepiléticos e de antidepressivos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Uma quantidade elevada de dados (mais de 1000 *outcomes* de gravidez) de registos e experiência pós-comercialização indica que não existe risco aumentado de anomalias congénitas graves após a exposição pré-conceção ao interferão beta ou exposição durante o primeiro trimestre da gravidez. No entanto, a duração da exposição durante o primeiro trimestre é incerta, pois os dados foram recolhidos quando o uso de interferão beta era contraindicado durante a gravidez, e o tratamento foi

provavelmente interrompido quando a gravidez foi detetada e/ou confirmada. A experiência com a exposição durante o segundo e terceiro trimestres é muito limitada.

Com base em dados de animais (ver secção 5.3), existe possivelmente um risco aumentado de aborto espontâneo. O risco de abortos espontâneos em mulheres grávidas expostas ao interferão beta não pode ser adequadamente avaliado com base nos dados atualmente disponíveis, mas, até à data, os dados não sugerem um risco aumentado.

Se clinicamente necessário, a utilização de Avonex durante a gravidez pode ser considerada.

Amamentação

A informação disponível sobre a passagem de interferão beta-1a para o leite materno é limitada, juntamente com as características químicas/fisiológicas do interferão beta, sugere que os níveis de interferão beta-1a excretados no leite humano são desprezáveis. Não são esperados quaisquer efeitos prejudiciais em recém-nascidos/lactentes.

Avonex pode ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Os estudos de fertilidade e de desenvolvimento no macaco *rhesus* foram efetuados com uma forma relacionada de interferão beta-1a. Com doses muito elevadas observaram-se efeitos anovulatórios e abortivos em animais de experimentação (ver secção 5.3). Nenhuma informação está disponível sobre os efeitos do interferão beta-1a na fertilidade masculina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos relativos aos efeitos de AVONEX sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. As reações adversas relacionadas com o sistema nervoso central podem influenciar de forma reduzida a capacidade de conduzir e utilizar máquinas em doentes suscetíveis (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

A incidência mais elevada de reações adversas associadas à terapêutica com AVONEX está relacionada com sintomas de tipo gripal. Os sintomas de tipo gripal mais vulgarmente referidos são a mialgia, a febre, os arrepios, a sudção, 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$ doente-ano);

Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$ doente-ano);

Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$ doente-ano);

Muito raros ($< 1/10.000$ doente-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 a AVONEX antes de sentir a reação adversa. Por exemplo, 100 anos-pessoa 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.

Exames complementares de diagnóstico <i>frequentes</i> <i>pouco frequentes</i> <i>desconhecido</i>	contagem de linfócitos diminuída, contagem de leucócitos diminuída, contagem de neutrófilos diminuída, hematócrito diminuído, potássio sanguíneo aumentado, azotémia sanguínea aumentada contagem de plaquetas diminuída diminuição de peso, aumento de peso, alterações nos testes de função hepática
Cardiopatias <i>desconhecido</i>	cardiomiopatia, insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.4), palpitações, arritmia, taquicardia
Doenças do sangue e do sistema linfático <i>desconhecido</i> <i>raros</i>	pancitopenia, trombocitopenia microangiopatia trombótica incluindo púrpura trombocitopénica trombótica /síndrome urémica hemolítica*
Doenças do sistema nervoso <i>muito frequentes</i> <i>frequentes</i> <i>desconhecido</i>	cefaleias ² espasticidade muscular, hipoestesia sintomas neurológicos, síncope ³ , hipertonia, tonturas, parestesia, ataques, enxaqueca

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
<i>frequentes</i>	rinorreia
<i>raros</i>	dispneia
<i>desconhecido</i>	hipertensão arterial pulmonar [†]
Doenças gastrointestinais	
<i>frequentes</i>	vômitos, diarreia, náuseas ²
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
<i>frequentes</i>	erupção cutânea, aumento da sudorese, contusão
<i>pouco frequentes</i>	alopecia
<i>desconhecido</i>	edema angioneurótico, prurido, erupção cutânea vesicular, urticária, agravamento de psoríase
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
<i>frequentes</i>	cãibras musculares, dor no pescoço, mialgia ² , artralgia, dor nas extremidades, lombalgia, rigidez muscular, rigidez musculoesquelética
<i>desconhecido</i>	lupus eritematoso sistêmico, fraqueza muscular, artrite
Doenças renais e urinárias	
<i>raros</i>	síndrome nefrótica, glomeruloesclerose (ver secção 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”)
Doenças endócrinas	
<i>desconhecido</i>	hipotireoidismo, hipertireoidismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	
<i>frequentes</i>	anorexia
Infeções e infestações	
<i>desconhecido</i>	abscesso no local de injeção ¹

Vasculopatias	
<i>frequentes</i>	rubor
<i>desconhecido</i>	vasodilatação
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
<i>muito frequentes</i>	sintomas gripais, pirexia ² , arrepios ² , sudção ²
<i>frequentes</i>	dor no local de injeção, eritema no local de injeção, hematoma no local de injeção, astenia, dor, fadiga ² , mal-estar, suores noturnos
<i>pouco frequentes</i>	ardor no local de injeção
<i>desconhecido</i>	reação no local de injeção, inflamação no local de injeção, celulite no local da injeção ¹ , necrose no local da injeção, hemorragia no local da injeção, dor no peito
Doenças do sistema imunitário	
<i>desconhecido</i>	reação anafilática, choque anafilático, reações de hipersensibilidade (angioedema, dispneia, urticária, erupção cutânea, erupção cutânea associada a prurido)
Afeções hepatobiliares	
<i>desconhecido</i>	falência hepática (ver secção 4.4), hepatite, hepatite autoimune
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
<i>pouco frequentes</i>	metrorragia, menorragia
Perturbações do foro psiquiátrico	
<i>frequentes</i>	depressão (ver secção 4.4), insónia
<i>desconhecido</i>	suicídio, psicose, ansiedade, confusão, instabilidade emocional

*Efeito de classe para medicamentos contendo interferão beta (ver secção 4.4)

† Efeito de classe para medicamentos com interferão, consultar em *Hipertensão arterial pulmonar*.

¹ Foram referidas 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; é, normalmente, um episódio único que geralmente aparece no início do tratamento e não se repete com as injeções subsequentes.

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 provenientes da literatura, ensaios clínicos e experiência pós-comercialização sugerem que o perfil de segurança em crianças e adolescentes com idade entre os 10 e os 18 anos a serem tratados com AVONEX 30 microgramas por via IM uma vez por semana é consistente com o perfil observado em adultos.

A informação de segurança obtida com a utilização de AVONEX, como braço comparador ativo, num ensaio sem ocultação, aleatorizado, de 96 semanas, em doentes pediátricos com esclerose múltipla surto-remissão, com idade entre os 10 e os 18 anos (com apenas 10 % da população geral do estudo < 13 anos), mostra que os seguintes acontecimentos adversos que são frequentes na população adulta foram notificados como muito frequentes na população pediátrica no grupo de AVONEX (n=72): mialgias, dor nas extremidades, fadiga e artralgia.

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. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem. Todavia, em caso de sobredosagem, os doentes devem ser hospitalizados para observação, devendo ser instituído um tratamento de suporte apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Interferões, código ATC: L03 AB07.

Os interferões são uma família de proteínas presentes na natureza, os quais são produzidos por células eucarióticas em resposta a uma infeção viral e a outros indutores biológicos. Os interferões são citocinas que medeiam atividades antivirais, antiproliferativas e imunomoduladoras. Distinguem-se três formas principais de interferões: alfa, beta e gama. Os interferões alfa e beta são classificados como interferões de Tipo I enquanto que o interferão gama é um interferão de Tipo II. Estes interferões possuem atividades biológicas sobreponíveis mas claramente diferenciáveis. Estes podem também diferir em relação aos seus locais de síntese celular.

O interferão beta é produzido por vários tipos de células, incluindo fibroblastos e macrófagos. O interferão beta natural e AVONEX (interferão beta-1a) são glicosilados e possuem um componente carbohidratado complexo com uma ligação N única. Sabe-se que a glicosilação de outras proteínas afeta a sua estabilidade, atividade, biodistribuição e semi-vida no sangue. Os efeitos do interferão beta que são dependentes da glicosilação não se encontram, no entanto, completamente definidos.

Mecanismo de ação

AVONEX exerce os seus efeitos biológicos ligando-se a recetores específicos na superfície das células humanas. Esta ligação inicia uma cascata complexa de fenómenos intracelulares que conduzem à expressão de numerosos produtos genéticos e marcadores induzidos pelo interferão. Nestes incluem-se a Classe I do CMH (Complexo Major de Histocompatibilidade), proteína Mx, 2' / 5'-oligoadenilato sintetase, β_2 -microglobulina e neopterinina. Alguns destes produtos foram determinados no soro e em frações celulares de sangue colhido em doentes tratados com AVONEX. Após uma dose intramuscular única de AVONEX, os níveis séricos destes produtos permanecem elevados durante um período mínimo de quatro dias e máximo de uma semana.

Desconhece-se se o mecanismo de ação de AVONEX na EM é mediado pela mesma via dos efeitos biológicos atrás descritos, uma vez que a fisiopatologia da EM não se encontra bem estabelecida.

Eficácia e segurança clínicas

Os efeitos de AVONEX no tratamento da EM foram demonstrados num estudo controlado com placebo realizado em 301 doentes (AVONEX n=158, placebo n=143) com esclerose múltipla por surtos, caracterizada, pelo menos, por duas exacerbações nos últimos três anos ou pelo menos uma exacerbação por ano, antes da randomização, quando a duração da doença for inferior a 3 anos. Os doentes com uma EDSS entre 1.0 e 3.5 foram randomizados e incluídos no ensaio clínico. Devido ao desenho do estudo os doentes foram seguidos durante períodos de tempo variáveis. 150 doentes tratados com AVONEX completaram 1 ano de estudo e 85 completaram dois anos de estudo. Neste estudo, as percentagens cumulativas de doentes que desenvolveram progressão da incapacidade (pela análise da tabela de vida de Kaplan-Meier) no final dos dois anos foram de 35 % nos doentes tratados com placebo e de 22 % nos doentes tratados com AVONEX. A progressão da incapacidade correspondia a um aumento de 1,0 ponto na *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), mantido durante um período mínimo de seis meses. Foi igualmente demonstrada uma redução correspondente a um terço da taxa anual de surtos. Este último efeito clínico foi observado após um tratamento superior a um ano.

Um estudo comparativo, aleatorizado, em dupla ocultação, realizado em 802 doentes com esclerose múltipla surto-remissão (AVONEX 30 microgramas n=402, AVONEX 60 microgramas n=400) não revelou diferenças estatisticamente significativas ou tendências entre as doses de 30 microgramas e de 60 microgramas de AVONEX em parâmetros de RMN clínicos e gerais.

Os efeitos de AVONEX no tratamento da EM foram também demonstrados num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, realizado em 383 doentes (AVONEX n= 193, placebo n=190) que tinham sofrido um acontecimento desmielinizante único associado a, pelo menos, duas lesões cerebrais compatíveis na RMN. Foi referida uma redução do risco de ocorrência de um segundo acontecimento no grupo tratado com AVONEX. Foi também observado um efeito sobre os parâmetros de RMN. O risco estimado de ocorrência de um segundo acontecimento foi de 50 % em três anos e de 39 % em dois anos no grupo do placebo e de 35 % (três anos) e 21 % (dois anos) no grupo de AVONEX. Uma análise *post-hoc* permitiu concluir que os doentes em que a RMN de base revelava, pelo menos, uma lesão potenciada por Gd e nove lesões evidenciadas em T2 apresentavam um risco de sofrer um segundo acontecimento, aos dois anos, de 56 % no grupo do placebo e de 21 % no grupo tratado com AVONEX. Desconhece-se, no entanto, o impacto de um tratamento precoce com AVONEX mesmo neste subgrupo de alto risco, uma vez que o estudo visava principalmente avaliar o tempo decorrido até ao segundo acontecimento e não a evolução da doença a longo prazo. Além disso, não existe, até à data, uma definição perfeitamente estabelecida de um doente de alto risco, embora uma abordagem mais conservadora considere aceitável um mínimo de nove lesões hiperintensas em T2 no exame inicial e pelo menos uma nova lesão evidenciada em T2 ou uma nova lesão potenciada por Gd num exame de seguimento realizado pelo menos três meses após o exame inicial. Em qualquer dos casos, só deverá considerar-se o recurso ao tratamento em doentes classificados como de alto risco.

População pediátrica

Os dados limitados da eficácia/segurança de AVONEX 15 microgramas administrado por via IM uma vez por semana (n=8) quando comparados com dados relativos à ausência de tratamento (n=8), com seguimento durante 4 anos, mostraram resultados de acordo com os observados em adultos, embora os graus da escala EDSS no grupo ao qual foi administrado tratamento tivessem aumentado no período de seguimento de 4 anos, o que é indicativo de progressão da doença. Não está disponível uma comparação direta com a dose atualmente recomendada para adultos.

AVONEX 30 microgramas/0,5 ml solução injetável foi estudado como comparador ativo em 2 ensaios clínicos controlados em doentes pediátricos com idade entre os 10 e os 18 anos, com esclerose múltipla surto-remissão (ver secção 4.2).

Num ensaio sem ocultação, aleatorizado, controlado com comparador ativo, 150 participantes foram alocados de forma aleatória numa razão de 1:1 para receber tratamento com fumarato de dimetilo, administrado por via oral numa dose de 240 mg duas vezes por dia ou AVONEX, administrado numa dose de 30 µg, uma vez por semana, por injeção intramuscular (IM) durante 96 semanas.

Na população ITT, o tratamento com fumarato de dimetilo resultou numa proporção mais elevada de doentes sem novas lesões ou sem novas lesões aumentadas, hiperintensas em T2, na semana 96 em relação ao início do estudo, em comparação com AVONEX [12,8 % vs. 2,8 %, respetivamente].

Num estudo em dupla ocultação, em dupla simulação, controlado com comparador ativo, 215 participantes foram alocados de forma aleatória para receber fingolimod por via oral (0,5 mg uma vez por dia ou 0,25 mg uma vez por dia em doentes com um peso ≤ 40 kg) ou AVONEX 30 µg IM uma vez por semana, até 24 meses.

O parâmetro de avaliação primário, a taxa anualizada de surtos (TAS) na semana 96, foi significativamente inferior em doentes tratados com fingolimod (0,122) em comparação com os doentes que receberam AVONEX (0,675), o que se traduz numa redução relativa da TAS de 81,9% ($p < 0,001$).

Em termos globais, o perfil de segurança em doentes a receber AVONEX nos dois ensaios clínicos foi qualitativamente consistente com o que foi anteriormente observado em doentes adultos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O perfil farmacocinético de AVONEX foi investigado indiretamente mediante um doseamento que avalia a atividade antiviral do interferão. Este doseamento é limitado na medida em que é sensível para o interferão mas carece de especificidade para o interferão beta. As técnicas de doseamento alternativas não são suficientemente sensíveis.

Na sequência da administração de AVONEX por via intramuscular, os picos dos níveis séricos de atividade antiviral são atingidos no período compreendido entre 5 e 15 horas após a administração, diminuindo com uma semi-vida de aproximadamente 10 horas. Introduzindo um ajuste adequado para a taxa de absorção a partir do local de injeção, calcula-se que a biodisponibilidade é de aproximadamente 40 %. A biodisponibilidade calculada é mais elevada sem estes ajustes. A administração subcutânea não pode substituir a administração intramuscular.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogénese: Não existem dados disponíveis sobre a carcinogenicidade do interferão beta-1a em animais ou no ser humano.

Toxicidade crónica: Num estudo de toxicidade de doses repetidas com a duração de 26 semanas realizado em macacos rhesus, em que o fármaco foi administrado por via intramuscular uma vez por

semana em combinação com outro agente de imunomodulador, um anticorpo monoclonal ligando anti CD40, não foram demonstradas respostas imunitárias ao interferão beta-1a, nem sinais de toxicidade.

Tolerância local: Não se avaliou a irritação intramuscular em animais após administração repetida no mesmo local de injeção.

Mutagênese: Foram realizados testes mutagénicos limitados mas relevantes. Os resultados foram negativos.

Redução da fertilidade: Foram realizados estudos de fertilidade e de desenvolvimento em macacos rhesus com uma forma relacionada de interferão beta-1a. Com doses muito elevadas, observaram-se efeitos anovulatórios e abortivos em animais de experimentação. Foram também observados efeitos semelhantes sobre a reprodução, relacionados com a dose, com outras formas de interferões alfa e beta. Não se observaram efeitos teratogénicos ou efeitos sobre o desenvolvimento fetal, mas as informações disponíveis sobre os efeitos de interferão beta-1a nos períodos peri- e pós-natal são limitadas.

Não se dispõe de informação sobre os efeitos do interferão beta-1a na fertilidade masculina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Acetato de sódio trihidratado
Ácido acético glacial
Cloridrato de arginina
Polissorbato 20
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

NÃO CONGELAR.

A AVONEX PEN contém uma seringa pré-cheia de AVONEX e deve ser conservada no frigorífico.

Se a refrigeração não estiver disponível, a AVONEX PEN pode ser conservada à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) durante uma semana, no máximo.

Conservar a AVONEX PEN dentro da embalagem interna para proteger da luz (ver secção 6.5).

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Dentro de um injetor em caneta, acionado por uma mola, descartável e de utilização única, denominado AVONEX PEN, está uma seringa pré-cheia de AVONEX. A seringa que está no interior da caneta consiste numa seringa pré-cheia de 1 ml, constituída por vidro (Tipo I), com uma tampa inviolável e um êmbolo (bromobutilo) e contém 0,5ml de solução.

Tamanho da embalagem: cada AVONEX PEN de utilização única está embalada numa cartonagem individual, com uma agulha de injeção e uma tampa da caneta. AVONEX PEN é embalada em cartonagens com quatro ou doze unidades.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Apenas para utilização única: A seringa pré-cheia com a solução injetável está contida na AVONEX PEN.

Uma vez que a AVONEX PEN seja retirada do frigorífico deve permitir-se que atinja a temperatura ambiente (15°C a 30°C) durante cerca de 30 minutos.

Não utilizar fontes de calor externas, tal como água quente, para aquecer AVONEX 30 microgramas solução injetável.

Cada caneta pré-cheia, de utilização única, descartável, contém uma dose única de AVONEX. A solução injetável pode ser observada através da janela oval do mostrador de medicação na AVONEX PEN. Se a solução injetável contiver partículas estranhas ou se apresentar qualquer coloração que seja diferente do aspeto incolor e límpido, não pode usar-se a caneta pré-cheia. É fornecida a agulha de injeção. A formulação não contém conservantes.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Baixos

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/97/033/005

EU/1/97/033/006

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de março de 1997

Data da última renovação: 13 de março de 2007

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

Biogen MA Inc., 5000 Davis Drive, Morrisville, NC 27560, Estados Unidos da América.

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS, Biotek Allé 1, DK-3400 Hillerød, Dinamarca.

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Baixos

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

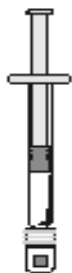
D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO



1. NOME DO MEDICAMENTO

AVONEX 30 microgramas/0,5 ml solução injetável

Interferão beta-1a

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia de 0,5 ml contém 30 microgramas (6 milhões de UI) de interferão beta-1a.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Acetato de sódio trihidratado, ácido acético glacial, cloridrato de arginina, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável.

Embalagem com quatro seringas pré-cheias com 0,5 ml de solução.

Embalagem com doze seringas pré-cheias com 0,5 ml de solução.

Cada seringa é embalada num suporte de plástico selado que contém, também, uma agulha para injeção intramuscular.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

AVONEX pode ser conservado à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) durante uma semana, no máximo.

NÃO CONGELAR.

Conservar na embalagem de origem (suporte de plástico selado) para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/97/033/003 4 embalagens
EU/1/97/033/004 12 embalagens

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

AVONEX

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS CONTENTORAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

AVONEX 30 microgramas /0,5 ml solução injetável

Interferão beta-1a

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Biogen Netherlands B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

Via intramuscular.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Conservar no frigorífico.

AVONEX pode ser conservado à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) durante uma semana, no máximo.

NÃO CONGELAR.

Conservar na embalagem de origem (suporte de plástico selado) para proteger da luz.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

AVONEX 30 microgramas /0,5 ml solução injetável

Interferão beta –1a

IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Ver folheto informativo.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR



1. NOME DO MEDICAMENTO

AVONEX 30 microgramas/0,5 ml solução injetável, em caneta pré-cheia.

Interferão beta-1a

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia de utilização única contém 30 microgramas (6 milhões de UI) de interferão beta-1a em 0,5 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Acetato de sódio trihidratado, ácido acético glacial, cloridrato de arginina, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia

4 canetas pré-cheias. Cada embalagem única contém 1 AVONEX pen, agulha para injeção e tampa de caneta.

12 canetas pré-cheias. Cada embalagem única contém 1 AVONEX pen, agulha para injeção e tampa de caneta.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

NÃO CONGELAR.

A AVONEX pen pode ser conservada à temperatura ambiente (entre 15°C – 30°C) durante uma semana, no máximo.

Sensível à luz. Conservar AVONEX pen na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/97/033/005 4 embalagens
EU/1/97/033/006 12 embalagens

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

AVONEX pen

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM INTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

AVONEX 30 microgramas/0,5 ml solução injetável em caneta pré-cheia.

Interferão beta-1a

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia de utilização única contém 30 microgramas (6 milhões de UI) de interferão beta-1a em 0,5 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Acetato de sódio trihidratado, ácido acético glacial, cloridrato de arginina, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Parte de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

Solução injetável, em caneta pré-cheia

AVONEX pen, agulha de injeção e tampa da caneta.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

NÃO CONGELAR.

A AVONEX pen pode ser conservada à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) durante uma semana, no máximo.

Sensível à luz. Conservar AVONEX pen na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

AVONEX pen

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

PEN

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

AVONEX 30 microgramas/0,5 ml solução injetável em caneta pré-cheia.

Interferão beta –1a

IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Ver folheto informativo.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

AVONEX 30 microgramas/0,5 ml solução injetável (interferão beta-1a) Seringa pré-cheia

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

Mesmo que já tenha usado AVONEX anteriormente, algumas das informações poderão ter sido alteradas.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

(Notas informativas)

Este folheto é alterado periodicamente.

Sempre que este medicamento lhe voltar a ser receitado, verifique se o folheto foi atualizado.

Se tiver alguma dúvida, fale com o seu médico ou farmacêutico.

O que contém este folheto:

1. O que é AVONEX e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar AVONEX
3. Como utilizar AVONEX
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar AVONEX
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Como injetar AVONEX

1. O que é AVONEX e para que é utilizado

O que é AVONEX

A substância ativa de AVONEX é uma proteína chamada *interferão beta-1a*. Os interferões são substâncias naturais produzidas no seu organismo para ajudar a protegê-lo de infeções e doenças. A proteína existente em AVONEX é constituída exatamente pelos mesmos componentes do interferão beta que se encontra no corpo humano.

Para que é utilizado AVONEX

AVONEX é utilizado para o tratamento da esclerose múltipla (EM). O tratamento com AVONEX pode ajudar a evitar o agravamento da sua condição, embora não cure a EM.

Cada pessoa tem um conjunto próprio de sintomas de EM. Estes podem incluir:

- Sensação de desequilíbrio ou desvanecimento, problemas ao caminhar, rigidez e espasmos musculares, cansaço, sensação de dormência na cara, braços ou pernas
- Dor aguda ou crónica, problemas na bexiga ou intestinais, problemas sexuais e problemas em ver coisas
- Dificuldade em pensar e concentrar, depressão.

A EM tem também tendência a agravar-se de tempos a tempos: é o chamado surto.

(Notas informativas)

AVONEX resulta melhor se o utilizar:

- **à mesma hora**
- **uma vez por semana**
- **numa base regular**

Não interrompa o seu tratamento com AVONEX sem falar com o seu médico.

AVONEX pode ajudar a reduzir o número de surtos e a retardar os efeitos incapacitantes da EM. O seu médico indicar-lhe-á durante quanto tempo pode utilizar AVONEX ou quando parar.

Como funciona AVONEX

A esclerose múltipla está associada a lesões nos nervos (cérebro ou medula espinal). Na EM, o sistema de defesa do seu organismo reage contra a sua própria mielina – o "isolamento" que rodeia as fibras nervosas. Quando a mielina está danificada, as mensagens entre o cérebro e as outras partes do corpo estão comprometidas. É isto que causa os sintomas de EM. AVONEX parece funcionar impedindo o sistema de defesa do seu organismo atacar a mielina.

2. O que precisa de saber antes de utilizar AVONEX

Não utilize AVONEX

- **Se tem alergia** ao interferão beta ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- **Se sofrer de uma grave depressão** ou tiver pensamentos suicidas.

Fale com um médico imediatamente se algum destes se aplicar a si.

(Notas informativas)

AVONEX e reações alérgicas. Como AVONEX é baseado numa proteína, existe uma pequena possibilidade de reação alérgica.

Mais acerca de depressão. Se sofre de depressão grave ou tem pensamentos suicidas, não deve utilizar AVONEX.

Se sofre de depressão, o seu médico poderá ainda assim receitar-lhe AVONEX, mas é importante que o seu médico saiba se já sofreu de depressão ou de outros problemas semelhantes que afetam o seu humor

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar AVONEX:

Se sofre ou sofreu no passado de:

- **Depressão** ou problemas que afetam o seu humor
- **Pensamentos suicidas.**

Alterações de humor, pensamentos suicidas, sentimento não habitual de tristeza, ansiedade ou de baixa autoestima, devem ser imediatamente comunicados ao seu médico.

- **Epilepsia** ou outras perturbações que se manifestem por crises não controladas por medicação
- **Problemas renais ou hepáticos graves**
- **Um número reduzido de glóbulos brancos ou plaquetas**, o que pode causar um maior risco de infeção, hemorragia ou anemia

- **Problemas de coração** que podem causar sintomas como dores no peito (*angina*), especialmente depois de alguma atividade; tornozelos inchados, falta de ar (*insuficiência cardíaca congestiva*); ou um batimento cardíaco irregular (*arritmias*)
- Irritação num local de injeção, o que pode levar a lesão da pele ou dos tecidos (necrose no local de injeção). Quando estiver pronto para injetar, siga cuidadosamente as instruções na secção 7 “Como injetar AVONEX” no final deste folheto. Isto serve para reduzir o risco de reações no local de injeção.

Fale com o seu médico se sentir algum destes sintomas ou se se agravarem enquanto está a tomar AVONEX.

Podem ocorrer coágulos sanguíneos em vasos sanguíneos pequenos durante o seu tratamento. Estes coágulos sanguíneos podem afetar os seus rins. Isto pode ocorrer várias semanas a vários anos após iniciar AVONEX.

O seu médico pode querer avaliar a sua tensão arterial, sangue (contagem de plaquetas) e a função dos seus rins.

Informe o seu médico que está a tomar AVONEX:

- **Se vai fazer uma análise ao sangue**, AVONEX pode afetar os resultados da análise.

(Notas informativas)

Por vezes terá que lembrar outro pessoal médico que está a ser tratado(a) com AVONEX. Por exemplo, se lhe receitarem outros medicamentos ou se vai fazer uma análise ao sangue, AVONEX pode afetar os outros medicamentos ou o resultado da análise.

População pediátrica

Avonex não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes, uma vez que os dados existentes sobre a utilização de Avonex nesta população são limitados. Avonex não deve ser utilizado em crianças com menos de 10 anos de idade, dado ainda não estar estabelecido se funciona nas mesmas e se será seguro.

Outros medicamentos e AVONEX

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, especialmente medicamentos utilizados para o tratamento de epilepsia ou depressão. AVONEX pode afetar os outros medicamentos ou ser afetado por eles. Isto aplica-se a qualquer outro medicamento, incluindo os medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez e amamentação

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não são esperados quaisquer efeitos prejudiciais em recém-nascidos/lactentes. AVONEX pode ser utilizado durante a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza se sentir tonturas. AVONEX provoca tonturas em algumas pessoas. Se for o seu caso ou se sentir algum dos outros efeitos secundários que podem afetar as suas capacidades, não conduza nem utilize máquinas.

Informações importantes sobre alguns componentes de AVONEX

Este medicamento é essencialmente "isento de sódio". Contém menos de 23 mg (1 mmol) de sódio em cada dose semanal.

3. Como utilizar AVONEX

A dose semanal recomendada

Uma injeção de AVONEX uma vez por semana.

Tente utilizar AVONEX à mesma hora do dia e no mesmo dia da semana.

Se decidiu começar o tratamento com AVONEX, o seu médico poderá fornecer-lhe um kit de titulação Avostartclip. O Avostartclip encaixa na seringa e permite-lhe aumentar gradualmente a sua dose de AVONEX quando começa o tratamento pela primeira vez. O objetivo é diminuir os sintomas gripais que algumas pessoas sentem quando começam a utilizar AVONEX. O seu médico ou enfermeiro irá ajudá-lo a utilizar o kit de titulação Avostartclip.

(Notas informativas)

Iniciar AVONEX

Se nunca antes utilizou AVONEX, o seu médico pode aconselhá-lo a aumentar gradualmente a sua dose, para que se possa habituar aos efeitos de AVONEX antes de tomar a dose total. Ser-lhe-á fornecido um kit de titulação Avostartclip. O Avostartclip pode ser encaixado na seringa para permitir que seja injetada uma dose reduzida de AVONEX no início do tratamento. Cada Avostartclip deve ser utilizado uma única vez, sendo depois eliminado juntamente com algum excedente de AVONEX. Para mais detalhes sobre a sua utilização, fale com o seu médico.

Auto-injetar-se

Pode auto-injetar AVONEX sem a ajuda do seu médico, desde que o tenham treinado para o fazer. As instruções para a auto-injeção encontram-se no fim deste folheto (ver secção 7, *Como injetar o AVONEX*).

Se tiver problemas no manuseamento da seringa, fale com o médico. Ele poderá ajudar.

(Notas informativas)

Encontrará mais informações sobre como injetar AVONEX no fim deste folheto.

Agulha alternativa:

A sua embalagem de AVONEX já inclui uma agulha para injeção. O seu médico poderá prescrever-lhe uma agulha mais curta e mais fina em função do seu tipo de corpo. Fale com o seu médico para ver se é a apropriada para si.

Se tiver problemas no manuseamento da seringa, fale com o seu médico sobre a hipótese de utilizar uma pega de seringa. Trata-se de uma pega especialmente concebida para o ajudar a injetar AVONEX.

Duração do tratamento com AVONEX

O seu médico indicar-lhe-á o tempo que deverá continuar a utilizar AVONEX. É importante continuar a utilizar AVONEX regularmente. Não faça alterações, a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Se injetar mais do que deveria

Só deverá receber uma injeção de AVONEX, uma vez por semana. Se tiver utilizado mais de uma injeção de AVONEX num período de três dias, **consulte imediatamente o seu médico ou farmacêutico**.

Caso se tenha esquecido de uma injeção

No caso de se esquecer da sua dose semanal habitual, injete uma dose assim que puder. Em seguida, deverá esperar uma semana antes de utilizar novamente AVONEX. A partir daí, continue a injetar neste novo dia da semana. Se há um dia em que prefere utilizar AVONEX, fale com o seu médico sobre como controlar a dose para voltar a administrá-la no dia da sua preferência. Não utilize uma dose a dobrar para compensar uma injeção que se esqueceu de administrar.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

(Notas informativas)

Embora a lista dos possíveis efeitos secundários lhe possa parecer preocupante, é possível que nunca venha a sofrer de nenhum deles.

Efeitos secundários graves: obtenha assistência médica

Reações alérgicas graves

Se tiver algum destes sintomas:

- Inchaço da face, lábios ou língua
- Dificuldade em respirar
- Erupção na pele

Contacte um médico imediatamente. Não volte a usar mais AVONEX até ter falado com um médico.

Depressão

Se tiver algum sintoma de depressão:

- Sentimento não habitual de tristeza, ansiedade ou de baixa autoestima.

Contacte um médico imediatamente.

Problemas de fígado

Se tiver algum destes sintomas:

- Pele ou parte branca dos olhos amarelada (*icterícia*)
- Comichão em todo o corpo
- Sentir-se mal disposto, vomitar (*náuseas e vômitos*)
- Facilidade para manifestar nódulos negros (*hematomas*).

Contacte um médico imediatamente porque poderão ser indícios de um possível problema de fígado.

Efeitos secundários ocorridos em ensaios clínicos

(Notas informativas)

Efeitos secundários ocorridos em ensaios clínicos. Segue-se uma lista de efeitos secundários comunicados pelas pessoas quando AVONEX estava a ser testado. Os números baseiam-se no número de pessoas que disseram ter sentido os efeitos secundários. Dá-lhe uma ideia da probabilidade de vir a sofrer de efeitos secundários semelhantes.

Efeitos secundários muito frequentes

(podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Sintomas gripais – cefaleia, dores musculares, arrepios ou febre: ver *Sintomas gripais*, a seguir
- Cefaleia.

Efeitos secundários frequentes

(podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Perda de apetite
- Sensação de fraqueza e cansaço
- Dificuldade em dormir
- Depressão
- Vermelhidão
- Nariz a pingar
- Fezes soltas (*diarreia*)
- Sentir-se mal disposto ou vomitar (*náuseas ou vômitos*)
- Dormência ou formigamento na pele
- Erupção na pele, nódulos negros (*hematomas*)
- Aumento da sudorese, suores noturnos
- Dores musculares, nas articulações, braços, pernas ou pescoço
- Cãibras musculares, rigidez nas articulações e músculos
- Dor, nódulos negros (*hematomas*) e vermelhidão no local da injeção
- Alterações nos resultados de análises ao sangue. Os sintomas que poderá notar são cansaço, infeção repetida, hematoma inexplicável ou hemorragia.

Efeitos secundários pouco frequentes

(podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Perda de cabelo
- Alterações no período menstrual
- Sensação de ardor no local da injeção.

Efeitos secundários raros

(podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- Dificuldade em respirar
- Problemas de rins, incluindo cicatrizes que podem reduzir a sua função renal

Se tiver algum ou todos estes sintomas:

- Urina com espuma
- Cansaço
- Inchaço, particularmente nos tornozelos e pálpebras e aumento de peso.

Informe o seu médico porque podem ser sinais de um possível problema de rins.

- Coágulos sanguíneos em vasos sanguíneos pequenos podem afetar os seus rins (púrpura trombocitopénica trombótica ou síndrome urémica hemolítica). Os sintomas podem incluir hematomas (nódulos negros), hemorragias, febre, fraqueza extrema, dor de cabeça, tontura ou sensação de vertigens. O seu médico poderá encontrar alterações no seu sangue e na função dos seus rins.

Se algum dos efeitos secundários o incomodar, fale com o seu médico.

Outros efeitos secundários

(Notas informativas)

Estes efeitos ocorreram em pessoas a tomar AVONEX, mas não sabemos qual a probabilidade de virem a acontecer.

Não conduza se sentir tonturas.

- Atividade acrescida ou diminuída da tiroide
- Nervosismo ou ansiedade, instabilidade emocional, pensamentos irracionais ou alucinações (ver ou ouvir coisas que não são reais), confusão ou suicídio
- Dormência, tonturas, convulsões ou crises e enxaquecas
- Consciência dos batimentos cardíacos (*palpitações*), batimento cardíaco rápido ou irregular ou problemas cardíacos que apresentariam os seguintes sintomas: diminuição da capacidade de efetuar exercício físico, incapacidade de permanecer deitado completamente na horizontal na cama, falta de ar ou tornozelos inchados
- Problemas de fígado conforme descritos acima
- Urticária ou erupção na pele com bolhas, comichão, agravamento da psoríase se sofrer de psoríase
- Inchaço ou hemorragia no local da injeção, destruição dos tecidos (necrose) ou dor no peito após a injeção
- Aumento ou perda de peso
- Alterações nos resultados das análises, incluindo alterações nos resultados das análises à função hepática
- Hipertensão arterial pulmonar: Uma doença em que se verifica um estreitamento grave dos vasos sanguíneos nos pulmões, o que resulta em tensão arterial alta nos vasos sanguíneos que levam o sangue do coração para os pulmões. A hipertensão arterial pulmonar tem sido observada em diversos pontos temporais durante o tratamento, incluindo vários anos após o início do tratamento com medicamentos contendo interferão beta.

Se algum dos efeitos secundários o incomodar, fale com o seu médico.

Efeitos da injeção

- **Sensação de desmaio:** A sua primeira injeção de AVONEX pode ser administrada pelo seu médico. Poderá sentir uma sensação de desmaio. Poderá mesmo desmaiar. É improvável que isto volte a acontecer.
- **Logo após uma injeção, poderá sentir os músculos tensos ou muito fracos** – como se estivesse a ter um surto. Isto é raro. Só acontece na altura da injeção e os efeitos passam rapidamente. Podem ocorrer em qualquer altura depois de começar a utilizar AVONEX.
- **Se notar alguma irritação ou problemas cutâneos** após uma injeção, fale com o seu médico.

Sintomas gripais

(Notas informativas)

Três formas simples de ajudar a reduzir o impacto dos sintomas gripais:

1. **Administre a sua injeção de AVONEX mesmo antes da hora de deitar.** Desta forma é possível que durma durante a ocorrência dos efeitos
2. **Tome paracetamol ou ibuprofeno meia hora antes** da injeção de AVONEX e continue a tomar durante, no máximo, um dia. Fale com o seu médico ou farmacêutico sobre qual será a dose adequada.
3. **Se tiver febre, beba muita água** para se manter hidratado.

Algumas pessoas notam que após injetarem AVONEX, se sentem como se tivessem gripe. Os sinais são:

- Cefaleia
- Dores musculares
- Arrepios ou febre.

Na verdade, estes sintomas não são uma gripe

Não os transmite a ninguém. São mais frequentes quando começa a utilizar AVONEX. O seu médico poderá fornecer-lhe um kit de titulação Avostartclip que permite aumentar gradualmente a sua dose no início do tratamento, de modo a ajudar a diminuir os sintomas gripais. À medida que vai administrando as suas injeções, os sintomas gripais diminuem gradualmente.

Crianças (com idade igual ou superior a 10 anos) e adolescentes

Em ensaios clínicos, foram comunicados alguns efeitos indesejáveis com maior frequência nas crianças e adolescentes do que nos adultos, p. ex., dores nos músculos, dor nas extremidades, fadiga e dor nas articulações.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

A fim de melhorar a rastreabilidade deste medicamento, o seu médico ou farmacêutico deve registar, no seu processo clínico, o nome e o número de lote do medicamento que lhe foi administrado. Pode também anotar estes dados, caso esta informação lhe seja pedida no futuro.

5. Como conservar AVONEX

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo.

Conservar na embalagem de origem (suporte de plástico selado) para proteger da luz.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

AVONEX pode ser conservado à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) durante uma semana, no máximo.

NÃO utilize AVONEX se verificar

- que a seringa pré-cheia está partida.
- que o suporte de plástico está danificado ou aberto.
- que a solução apresenta cor ou partículas em suspensão.
- que a tampa inviolável foi partida.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de AVONEX

A substância ativa é: interferão beta-1a 30 microgramas/0,5 ml

Os outros componentes são: Acetato de sódio trihidratado; ácido acético glacial, cloridrato de arginina, polissorbato 20 e água para injetáveis.

Qual o aspeto de AVONEX e conteúdo da embalagem

AVONEX solução para injetáveis é fornecido sob a forma de injeção pronta a usar

Uma caixa de AVONEX contém quatro ou doze seringas (previamente cheias) prontas a usar, cada qual contendo no seu interior 0,5 ml de um líquido transparente e incolor. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações. Cada seringa está embalada num suporte de plástico selado. O suporte inclui também uma agulha separada para dar a injeção.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado é:

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Baixos

AVONEX é fabricado por:

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1,
DK-3400 Hillerød,
Dinamarca.

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Baixos

Pode obter uma versão impressa deste folheto de maiores dimensões contactando os representantes locais.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/SA
Tél: +32 2 2191218

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България
ЕВОФАРМА ЕООД
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium NV/SA
Tél: +32 2 2191218

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: +420 255 706 200

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 1 899 9880

Danmark
Biogen Denmark A/S
Tlf.: +45 77 41 57 57

Malta
Pharma. MT Ltd..
Tel: +356 21337008

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: +33 (0)1 41 37 9595

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 775 73 22

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal
Sociedade Farmacêutica, Unipessoal Lda.
Tel: +351 21 318 8450

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 323 34008

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

7. Como injetar AVONEX

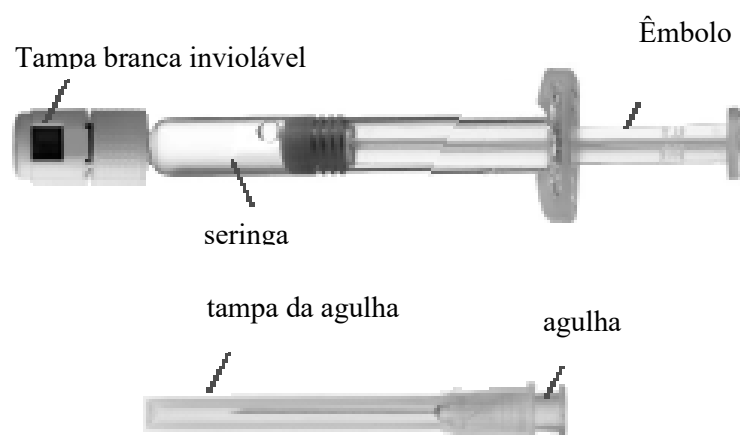
Deverá ter recebido formação sobre como injetar AVONEX

Estas notas são um lembrete. Se tiver alguma dúvida, consulte o seu médico ou farmacêutico.

Onde injetar

- **AVONEX é injetado num músculo**, por exemplo, nos músculos da parte superior da coxa. Não se recomenda que a injeção de AVONEX seja administrada nas nádegas.
- **Utilize um local de injeção diferente todas as semanas.** Isto significa menos risco de irritação da pele e músculo.
- **Não utilize** nenhuma zona da pele que esteja negra, dorida ou infetada ou se houver uma ferida aberta.

CONTEÚDO DO SUPORTE DE PLÁSTICO



A. Preparação

1. **Retire um suporte de plástico selado do frigorífico.**
 - Verifique a data de validade na tampa do suporte. Não utilize se o prazo tiver expirado.
 - Retire todo o invólucro de papel. Verifique se o suporte blister contém uma seringa pré-cheia e uma agulha para injeção (ver imagem "Conteúdo do suporte de plástico").
 2. **Deixe a seringa aquecer**
 - Deixe-a à temperatura ambiente durante meia hora. Isto torna a injeção mais confortável do que se a injetar logo após a retirar do frigorífico.

Sugestão: Não utilize fontes de calor externas como, por exemplo, água quente para aquecer a seringa.
 3. **Lave muito bem as mãos** com água e sabão e seque-as.
 4. **Prepare toalhetes com álcool e pensos rápidos** (não fornecidos) se precisar deles.
- Procure uma superfície limpa e rígida para colocar os elementos** necessários para a injeção. Coloque o suporte sobre esta.

B. Preparar a injeção

1



Verifique o líquido na seringa

Deve ser transparente e incolor. Se a solução estiver turva, apresentar alguma cor ou se contiver partículas suspensas, não utilize a seringa pré-cheia.

2



Retire a tampa da seringa

A seringa tem uma tampa branca inviolável.

Certifique-se de que a tampa está intacta e de que não foi aberta.

Se lhe parecer ter sido aberta, não utilize essa seringa.

Segure na seringa de forma a que a tampa branca fique virada para cima.

Dobre a tampa em ângulo reto até partir.

Não toque no orifício de ligação.

Não empurre o êmbolo.

3



Coloque a agulha

Abra a agulha deixando o orifício de ligação à mostra. Mantenha a tampa colocada.

Coloque a agulha na seringa.

Rode no sentido dos ponteiros do relógio até travar no devido lugar.

Sugestão: Certifique-se de que a agulha para injeção está bem firme na seringa. Caso contrário, poderá haver uma fuga.

Se lhe foi dito para aumentar gradualmente a sua dose de AVONEX, poderá precisar de utilizar um kit de titulação Avostartclip que será fornecido pelo seu médico. Para mais detalhes, fale com o seu médico.

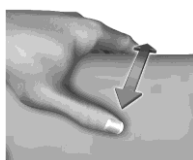
Agora puxe e tire a tampa de plástico da agulha. Não rode.

Sugestão: Se rodar a tampa da agulha para a tirar, poderá retirar, acidentalmente, também a agulha.



C. Administrar a injeção

1



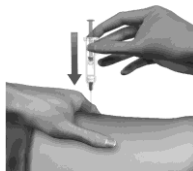
Limpe e estique o local da injeção

Se precisar, utilize um toalhete com álcool para limpar a pele no local que escolheu para dar a injeção. Deixe a pele secar.

Com uma mão, estique a pele em volta do local da injeção.

Descontraia o músculo.

2



Dê a injeção

Introduza a agulha da injeção com um movimento rápido, em ângulo reto em relação à pele, no músculo.

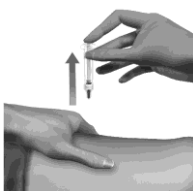
A agulha deve penetrar em todo o seu comprimento.

Empurre lentamente o êmbolo até a seringa ficar vazia.

Se estiver a usar uma seringa que tenha o Avostartclip encaixado, irá receber uma dose mais baixa de AVONEX.

A seringa não esvaziará.

3



Puxe a agulha para fora

Mantenha a pele bem esticada ou aperte a pele à volta do local da injeção e puxe a agulha para fora.

Se utilizar toalhetes com álcool, mantenha um no local da injeção.

Coloque um penso em cima do local da injeção se vir que é preciso.



Elimine o lixo da forma adequada

Depois de terminar uma injeção, coloque a agulha e a seringa dentro de um recipiente especial (por exemplo, um recipiente para objetos afiados) e não no lixo normal.

Se usou o Avostartclip, a seringa (e o Avostartclip) deve ser eliminada em seguida. A porção não usada de AVONEX **não pode** voltar a ser usada.

O papel e os toalhetes usados devem ser colocados num caixote de lixo normal.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

AVONEX 30 microgramas/0,5 ml solução injetável, em caneta pré-cheia.

(interferão beta-1a)

Caneta pré-cheia

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si

Mesmo que já tenha usado AVONEX anteriormente, algumas das informações poderão ter sido alteradas.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

(Notas informativas)

Este folheto é alterado periodicamente.

Sempre que este medicamento lhe voltar a ser receitado, verifique se o folheto foi atualizado.

(Notas informativas)

Se tiver alguma dúvida, consulte o seu médico ou farmacêutico.

O que contém este folheto:

1. O que é AVONEX e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar AVONEX
3. Como utilizar AVONEX PEN
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar AVONEX PEN
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Como injetar AVONEX PEN

1. O que é AVONEX e para que é utilizado

(Notas informativas)

AVONEX funciona melhor quando é usado:

- à mesma hora
- uma vez por semana
- de uma forma regular

Não pare o tratamento de AVONEX sem falar com o seu médico.

O que é AVONEX

AVONEX Pen é utilizado para injetar AVONEX. A substância ativa de AVONEX é uma proteína chamada *interferão beta-1a*. Os interferões são substâncias naturais produzidas no seu organismo para ajudar a protegê-lo de infeções e doenças. A proteína existente em AVONEX é constituída exatamente pelos mesmos componentes do interferão beta que se encontra no corpo humano.

Para que é utilizado AVONEX

AVONEX é utilizado para o tratamento da esclerose múltipla (EM). O tratamento com AVONEX pode ajudar a evitar o agravamento da sua condição, embora não cure a EM.

Cada pessoa tem um conjunto próprio de sintomas de EM. Estes podem incluir:

- Sensação de desequilíbrio ou desvanecimento, problemas ao caminhar, rigidez e espasmos musculares, cansaço, sensação de dormência na cara, braços ou pernas
- Dor aguda ou crónica, problemas na bexiga ou intestinais, problemas sexuais e problemas em ver coisas
- Dificuldade em pensar e concentrar, depressão.

A EM tem também tendência a agravar-se de tempos a tempos: é o chamado surto.

AVONEX pode ajudar a reduzir o número de surtos e a retardar os efeitos incapacitantes da EM. O seu médico indicará-lhe durante quanto tempo pode utilizar AVONEX ou quando parar.

Como funciona AVONEX

A esclerose múltipla está associada a lesões nos nervos (cérebro ou medula espinal). Na EM, o sistema de defesa do seu organismo reage contra a sua própria mielina – o "isolamento" que rodeia as fibras nervosas. Quando a mielina está danificada, as mensagens entre o cérebro e as outras partes do corpo estão comprometidas. É isto que causa os sintomas de EM. AVONEX parece funcionar impedindo o sistema de defesa do seu organismo de atacar a mielina.

2. O que precisa de saber antes de utilizar AVONEX

(Notas informativas)

AVONEX e reações alérgicas

Como AVONEX é baseado numa proteína, existe uma pequena possibilidade de ter uma reação alérgica.

Mais acerca de depressão

Se sofre de depressão grave ou tem pensamentos suicidas não deve utilizar AVONEX.

Se sofre de depressão, o seu médico poderá ainda assim receitar-lhe AVONEX, mas é importante que o seu médico saiba se já sofreu de depressão ou de outros problemas semelhantes que afetem o humor.

Não utilize AVONEX

- **Se tem alergia** ao interferão beta ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- **Se sofrer de uma grave depressão** ou tiver pensamentos suicidas.

Fale com um médico imediatamente se algum destes se aplicar a si.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar AVONEX se sofre ou sofreu no passado de:

- **Depressão** ou problemas que afetam o seu humor
- **Pensamentos suicidas.**

Alterações de humor, pensamentos suicidas, sentimento não habitual de tristeza, ansiedade ou de baixa autoestima, devem ser imediatamente comunicados ao seu médico.

- **Epilepsia** ou outras perturbações que se manifestem por crises não controladas por medicação
- **Problemas renais ou hepáticos graves**

- **Um número reduzido de glóbulos brancos ou plaquetas**, o que pode causar um maior risco de infecção, hemorragia ou anemia
- **Problemas de coração** que podem causar sintomas como dores no peito (*angina*), especialmente depois de alguma atividade; tornozelos inchados, falta de ar (*insuficiência cardíaca congestiva*); ou um batimento cardíaco irregular (*arritmias*)
- Irritação num local de injeção, o que pode levar a lesão da pele ou dos tecidos (necrose no local de injeção). Quando estiver pronto para injetar, siga cuidadosamente as instruções na secção 7 “Como injetar AVONEX PEN” no final deste folheto. Isto serve para reduzir o risco de reações no local de injeção.

Fale com o seu médico se sentir algum destes sintomas ou se se agravarem enquanto está a tomar AVONEX.

Podem ocorrer coágulos sanguíneos em vasos sanguíneos pequenos durante o seu tratamento. Estes coágulos sanguíneos podem afetar os seus rins. Isto pode ocorrer várias semanas a vários anos após iniciar AVONEX.

O seu médico pode querer avaliar a sua tensão arterial, sangue (contagem de plaquetas) e a função dos seus rins.

Informe o seu médico que está a tomar AVONEX:

- **Se vai fazer uma análise ao sangue.** AVONEX pode afetar os resultados da análise.

(Notas informativas)

Por vezes terá que lembrar outro pessoal médico que está a ser tratado(a) com AVONEX. Por exemplo, se lhe receitarem outros medicamentos ou se vai fazer uma análise ao sangue, AVONEX pode afetar os outros medicamentos ou o resultado da análise.

População pediátrica

Avonex não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes, uma vez que os dados existentes sobre a utilização de Avonex nesta população são limitados. Avonex não deve ser utilizado em crianças com menos de 10 anos de idade, dado ainda não estar estabelecido se funciona nas mesmas e se será seguro.

Outros medicamentos e AVONEX

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, especialmente medicamentos utilizados para o tratamento de epilepsia ou depressão. AVONEX pode afetar os outros medicamentos ou ser afetado por eles. Isto inclui qualquer medicamento obtido sem receita médica.

Gravidez e amamentação

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não são esperados quaisquer efeitos prejudiciais em recém-nascidos/lactentes. AVONEX pode ser utilizado durante a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza se sentir tonturas. AVONEX provoca tonturas em algumas pessoas. Se for o seu caso ou se sentir algum dos outros efeitos secundários que podem afetar as suas capacidades, não conduza nem utilize máquinas.

Informações importantes sobre alguns componentes de AVONEX

Este medicamento é essencialmente "isento de sódio". Contém menos de 23 mg (1 mmol) de sódio em cada dose semanal.

3. Como utilizar a sua AVONEX PEN

(Notas informativas)

Há mais detalhes sobre como efetuar a injeção utilizando a AVONEX Pen no verso deste folheto.

A dose semanal recomendada

Uma injeção utilizando AVONEX Pen, uma vez por semana.

Tente utilizar AVONEX à mesma hora do dia e no mesmo dia da semana.

Auto-injetar-se

Pode auto-injetar AVONEX utilizando AVONEX Pen sem a ajuda do seu médico, desde que o tenham treinado para o fazer. As instruções para a auto-injeção encontram-se no fim deste folheto (ver secção 7, *Como injetar AVONEX PEN*).

Se tiver problemas no manuseamento da AVONEX Pen, fale com o seu médico. Ele poderá ajudar.

Duração do tratamento com AVONEX

O seu médico indicar-lhe-á o tempo que deverá continuar a utilizar AVONEX. É importante continuar a utilizar AVONEX regularmente. Não faça alterações, a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Se injetar mais do que deveria

Deve fazer a injeção utilizando apenas uma AVONEX Pen, uma vez por semana. Se tiver utilizado mais do que uma AVONEX Pen num período de três dias, **consulte imediatamente o seu médico ou farmacêutico.**

Caso se tenha esquecido de uma injeção

No caso de se esquecer da sua dose semanal habitual, injete uma dose assim que puder. Em seguida, deve esperar uma semana antes de utilizar novamente AVONEX Pen. A partir daí, continue a injetar neste novo dia da semana. Se há um dia em que prefere utilizar AVONEX, fale com o seu médico sobre como controlar a dose para voltar a administrá-la no dia da sua preferência. Não utilize uma dose a dobrar para compensar uma injeção que se esqueceu de administrar.

4. Efeitos secundários possíveis

(Notas informativas)

Embora a lista dos possíveis efeitos secundários lhe possa parecer preocupante, é possível que nunca venha a sofrer de nenhum deles.

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos secundários graves: obtenha assistência médica

Reações alérgicas graves

Se tiver algum destes sintomas:

- Inchaço da face, lábios ou língua
- Dificuldade em respirar
- Erupção na pele.

Contacte um médico imediatamente. Não volte a usar mais AVONEX até ter falado com um médico.

Depressão

Se tiver algum sintoma de depressão:

- Sentimento não habitual de tristeza, ansiedade ou de baixa autoestima.

Contacte um médico imediatamente.

Problemas de fígado

Se tiver algum destes sintomas:

- Pele ou parte branca dos olhos amarelada (*icterícia*)
- Comichão em todo o corpo
- Sentir-se mal disposto, vomitar (*náuseas e vômitos*)
- Facilidade para manifestar nódos negros (*hematomas*).

Contacte um médico imediatamente porque poderão ser indícios de um possível problema de fígado.

Efeitos secundários ocorridos em ensaios clínicos

(Notas informativas)

Efeitos secundários ocorridos em ensaios clínicos.

Segue-se uma lista de efeitos secundários comunicados pelas pessoas quando AVONEX estava a ser testado. Os números baseiam-se no número de pessoas que disseram ter sentido os efeitos secundários. Dá-lhe uma ideia da probabilidade de vir a sofrer de efeitos secundários semelhantes.

Efeitos secundários muito frequentes (*podem afetar mais de 1 em 10 pessoas*)

- Sintomas gripais – cefaleia, dores musculares, arrepios ou febre: ver *Sintomas gripais*
- Cefaleia.

Efeitos secundários frequentes (*podem afetar até 1 em 10 pessoas*)

- Perda de apetite
- Sensação de fraqueza e cansaço
- Dificuldade em dormir
- Depressão
- Vermelhidão
- Nariz a pingar
- Fezes soltas (*diarreia*)
- Sentir-se mal disposto ou vomitar (*náuseas ou vômitos*)
- Dormência ou formigueiro na pele
- Erupção na pele, nódos negros (*hematomas*)
- Aumento da sudação, suores noturnos
- Dores musculares, nas articulações, braços, pernas ou pescoço
- Cãibras musculares, rigidez nas articulações e músculos
- Dor, nódos negros (*hematomas*) e vermelhidão no local da injeção
- Alterações nos resultados de análises ao sangue. Os sintomas que poderá notar são cansaço, infeção repetida, hematoma inexplicável ou hemorragia.

Efeitos secundários pouco frequentes (*podem afetar até 1 em 100 pessoas*)

- Perda de cabelo
- Alterações no período menstrual
- Sensação de ardor no local da injeção.

Efeitos secundários raros (*podem afetar até 1 em 1000 pessoas*)

- Dificuldade em respirar
- Problemas de rins, incluindo cicatrizes que podem reduzir a sua função renal

Se tiver algum ou todos estes sintomas:

- Urina com espuma
- Cansaço
- Inchaço, particularmente nos tornozelos e pálpebras e aumento de peso.

Informe o seu médico porque podem ser sinais de um possível problema de rins.

- Coágulos sanguíneos em vasos sanguíneos pequenos podem afetar os seus rins (púrpura trombocitopénica trombótica ou síndrome urémica hemolítica). Os sintomas podem incluir hematomas (nódos negros), hemorragias, febre, fraqueza extrema, dor de cabeça, tontura ou sensação de vertigens. O seu médico poderá encontrar alterações no seu sangue e na função dos seus rins.

Se algum dos efeitos secundários o incomodar, fale com o seu médico.

Outros efeitos secundários

(Notas informativas)

Estes efeitos ocorreram em pessoas a tomar AVONEX, mas não sabemos qual a probabilidade de virem a acontecer.

Não conduza se sentir tonturas.

- Atividade acrescida ou diminuída da tiroide
- Nervosismo ou ansiedade, instabilidade emocional, pensamentos irracionais ou alucinações (ver ou ouvir coisas que não são reais), confusão ou suicídio
- Dormência, tonturas, convulsões ou crises e enxaquecas
- Consciência dos batimentos cardíacos (*palpitações*), batimento cardíaco rápido ou irregular ou problemas cardíacos que apresentariam os seguintes sintomas: diminuição da capacidade de efetuar exercício físico, incapacidade de permanecer deitado completamente na horizontal na cama, falta de ar ou tornozelos inchados
- Problemas de fígado conforme descritos acima
- Urticária ou erupção na pele com bolhas, comichão, agravamento da psoríase se sofrer de psoríase
- Inchaço ou hemorragia no local da injeção, destruição dos tecidos (necrose) ou dor no peito após a injeção
- Aumento ou perda de peso
- Alterações nos resultados das análises, incluindo alterações nos resultados das análises à função hepática
- Hipertensão arterial pulmonar: Uma doença em que se verifica um estreitamento grave dos vasos sanguíneos nos pulmões, o que resulta em tensão arterial alta nos vasos sanguíneos que levam o sangue do coração para os pulmões. A hipertensão arterial pulmonar tem sido observada em diversos pontos temporais durante o tratamento, incluindo vários anos após o início do tratamento com medicamentos contendo interferão beta.

Se algum dos efeitos secundários o incomodar, fale com o seu médico.

Efeitos da injeção

- **Sensação de desmaio:** A sua primeira injeção de AVONEX pode ser administrada pelo seu médico. Poderá sentir uma sensação de desmaio. Poderá mesmo desmaiar. É improvável que isto volte a acontecer.
- **Logo após uma injeção, poderá sentir os músculos tensos ou muito fracos** – como se estivesse a ter um surto. Isto é raro. Só acontece na altura da injeção e os efeitos passam rapidamente. Podem ocorrer em qualquer altura depois de começar a utilizar AVONEX.
- **Se notar alguma irritação ou problemas cutâneos** após uma injeção, fale com o seu médico.

Sintomas gripais

(Notas informativas)

Três formas simples de ajudar a reduzir o impacto dos sintomas gripais:

1. **Utilize a sua AVONEX Pen mesmo antes da hora de deitar.** Desta forma é possível que durma durante a ocorrência dos efeitos.
2. **Tome paracetamol ou ibuprofeno meia hora antes da injeção** com a AVONEX Pen e continue a tomar durante, no máximo, um dia. Fale com o seu médico ou farmacêutico sobre qual será a dose adequada.
3. **Se tiver febre, beba muita água** para se manter hidratado.

Algumas pessoas notam que após utilizarem AVONEX Pen, se sentem como se tivessem gripe.

Os sinais são:

- Cefaleia
- Dores musculares
- Arrepios ou febre.

Na verdade, estes sintomas não são uma gripe

Não os transmite a ninguém. São mais frequentes quando começa a utilizar AVONEX. À medida que vai administrando as suas injeções, os sintomas gripais diminuem gradualmente.

Crianças (com idade igual ou superior a 10 anos) e adolescentes

Em ensaios clínicos, foram comunicados alguns efeitos indesejáveis com maior frequência nas crianças e adolescentes do que nos adultos, p. ex., dores nos músculos, dor nas extremidades, fadiga e dor nas articulações.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

A fim de melhorar a rastreabilidade deste medicamento, o seu médico ou farmacêutico deve registar, no seu processo clínico, o nome e o número de lote do medicamento que lhe foi administrado. Pode também anotar estes dados, caso esta informação lhe seja pedida no futuro.

5. Como conservar AVONEX PEN

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo.

AVONEX Pen contém uma seringa pré-cheia de AVONEX. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

A AVONEX Pen pode ser conservada à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) durante uma semana, no máximo.

NÃO utilize AVONEX Pen se notar que:

- A caneta está partida.
- A solução apresenta cor ou se consegue ver partículas em suspensão.
- A tampa inviolável foi partida.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de AVONEX PEN

A substância ativa é: interferão beta-1a 30 microgramas/0,5 ml

Os outros componentes são: Acetato de sódio trihidratado, ácido acético glacial, cloridrato de arginina, polissorbato 20 e água para injetáveis.

Qual o aspeto de AVONEX PEN e conteúdo da embalagem

Cada embalagem individual contém uma AVONEX Pen, uma agulha e uma tampa da caneta. A AVONEX Pen contém uma seringa pré-cheia de AVONEX, que apenas pode ser utilizada após treino adequado. A AVONEX Pen é fornecida em embalagens de quatro ou doze unidades para períodos de um ou três meses de injeções.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado é:

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Baixos

AVONEX é fabricado por:

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS,
Biotek Allé 1,
DK-3400 Hillerød,
Dinamarca

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Baixos

Pode obter uma versão impressa deste folheto de maiores dimensões contactando os representantes locais.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/SA
Tél: +32 2 2191218

България

ЕВОФАРМА ЕООД
Тел.: +359 2 962 12 00

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: +420 255 706 200

Danmark

Biogen Denmark A/S
Tlf.: +45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: +33 (0)1 41 37 9595

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 775 73 22

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 584 9901

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél: +32 2 2191218

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 1 899 9880

Malta

Pharma. MT Ltd..
Tel: +356 21337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal
Sociedade Farmacêutica, Unipessoal Lda.
Tel: +351 21 318 8450

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 323 34008

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Κύπρος
Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 15

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

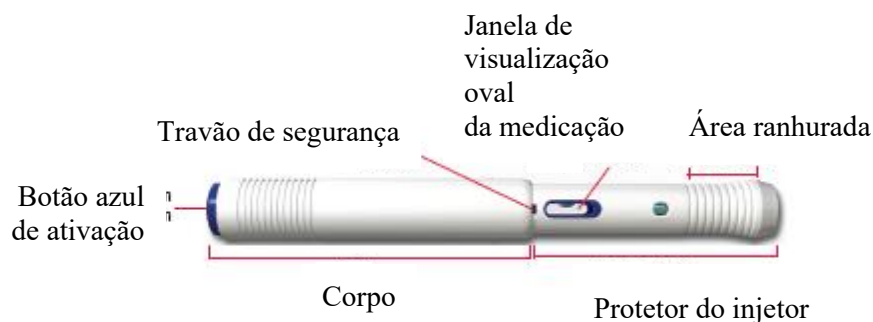
7. Como injetar AVONEX PEN

AVONEX PEN (utilização única)

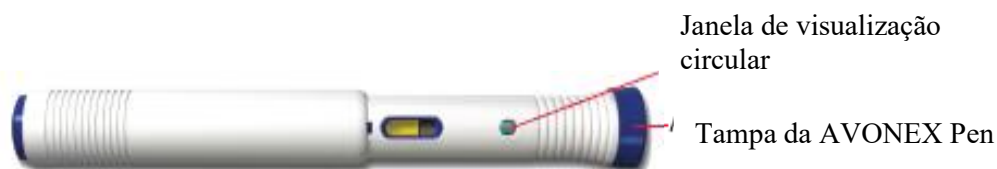
Conteúdo da embalagem – AVONEX Pen, agulha e tampa da AVONEX Pen



AVONEX Pen – preparação para a injeção



AVONEX Pen - após injeção (preparação para a eliminação)



Deverá ter recebido treino sobre como utilizar a sua AVONEX Pen

Estas notas são um lembrete. Se tiver alguma dúvida ou algum problema, consulte o seu médico ou farmacêutico.

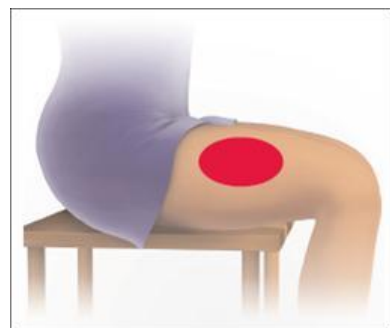
Onde injetar.

Utilize um local de injeção diferente todas as semanas.

A melhor área é o músculo da parte superior externa da coxa.

Alterne entre a coxa esquerda e direita.

Anote o local onde realiza a injeção em cada semana.



- **AVONEX é injetado num músculo**, sendo a melhor área o músculo **da parte superior externa da coxa**, como se mostra no diagrama acima. Não se recomenda a injeção nas nádegas.
- **Utilize um local de injeção diferente todas as semanas.** Isto significa um menor risco de irritação da pele e do músculo.
- **Não utilize** nenhuma zona da pele que esteja negra, dorida ou infetada ou se houver uma ferida aberta.

A. Preparação

1. Retire uma AVONEX Pen do frigorífico

Verifique se a embalagem contém uma AVONEX Pen, uma agulha e uma tampa da caneta.

Não agite a AVONEX Pen.

Verifique o prazo de validade no rótulo da AVONEX Pen.

Não utilize se estiver fora do prazo de validade.

2. Deixe a caneta AVONEX Pen aquecer

Deixe-a à temperatura ambiente durante meia hora.

Isto torna a injeção mais confortável do que se a injetar logo após retirar do frigorífico.

Sugestão: não utilize fontes de calor externas como, por exemplo, água quente para aquecer AVONEX Pen.

3. Lave muito bem as suas mãos com água e sabão e seque-as.

4. Prepare toalhetes com álcool e pensos rápidos (não fornecidos) se precisar deles.

5. Procure uma superfície limpa e rígida para colocar os elementos necessários à sua injeção.

B. Preparação da AVONEX Pen



1. Retire a tampa inviolável

Certifique-se que a tampa está intacta e que não foi aberta.

Se lhe parecer que foi aberta, não utilize essa AVONEX Pen.

- Segure a AVONEX Pen de forma a que a tampa fique virada para cima.
- **Dobre a tampa em ângulo reto até partir.**
- **Não toque na ponta de vidro exposta.**

Sugestão: coloque a caneta em cima da mesa, antes de começar a fase 2.



2. Coloque a agulha

- AVONEX Pen foi concebida para funcionar apenas com a agulha fornecida.
- **Retire a proteção de alumínio** da base da tampa da agulha.
- Encaixe a agulha pressionando-a sobre a extremidade de vidro da caneta. Mantenha a caneta na vertical.
- **Não remova a tampa da agulha.**
- De forma suave, rode a agulha no sentido dos ponteiros do relógio até ficar bem fixa, caso contrário poderá verter. Poderá não obter a dose completa se esta verter.

Sugestão: A tampa da agulha sai automaticamente durante a fase 3, abaixo.



3. Distenda o protetor do injetor

- Segure o corpo da caneta firmemente com uma mão. Aponte a tampa da agulha para longe de si ou de qualquer outra pessoa.
- Use a outra mão, e com um movimento rápido, **puxe o protetor do injetor (área ranhurada) ao longo da agulha** até esta estar totalmente coberta.
- **A tampa de plástico da agulha vai sair automaticamente.**

Sugestão: **Não pressione** o botão azul de ativação ao mesmo tempo.



4. Verifique se o protetor do injetor está corretamente distendido

- Verifique se o protetor do injetor está totalmente distendido. Uma pequena área rectangular será visível junto da janela de visualização oval. Este é o travão de segurança.



5. Verifique o líquido.

- Olhe pela janela de visualização oval. O líquido deve ser transparente e incolor.

Se a solução estiver turva, tiver coloração ou quaisquer partículas em suspensão, **não utilize esta caneta.**

A presença de bolhas de ar é normal.

C. Utilização da AVONEX Pen



1. Limpe o local de injeção

Se precisar, use um toalhete de álcool para limpar a pele no local de injeção que escolheu. Deixe a pele secar.

Sugestão: A melhor área é a parte superior externa da coxa.



2. Coloque AVONEX Pen sobre a pele

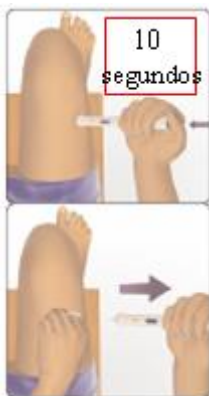
- Com uma mão, segure o corpo da caneta em ângulo reto sobre o local de injeção. Certifique-se que as janelas da caneta estão visíveis.

Sugestão: Tenha cuidado para não premir o botão azul de ativação demasiado cedo.

- Pressione com firmeza o corpo da caneta sobre a pele para **libertar o travão de segurança.**
- Verifique se o travão de segurança está solto. A pequena área rectangular da janela irá desaparecer. AVONEX Pen está agora pronta para a injeção.

Sugestão: Continue a segurar a caneta firmemente sobre a pele.

Travão de segurança visível Travão de segurança solto



3. Administre a injeção

- **Prima o botão azul de ativação com o seu polegar para iniciar a injeção.**

Vai ouvir um estalido indicando que o processo de injeção já começou. **Não afaste a caneta da sua pele.**

- Continue a segurar a caneta sobre a sua pele e conte lentamente **até completar 10 segundos.**
- Após 10 segundos, puxe a caneta para fora para remover a agulha do local de injeção.
- Aplique pressão sobre o local de injeção durante alguns segundos. Se aparecer algum sangue no local, limpe-o.



4. Confirme a administração da injeção

- **Verifique a janela de visualização circular.** A janela vai aparecer **a amarelo**, quando a dose total tiver sido administrada.
- Não volte a utilizar a AVONEX Pen. Apenas **para utilização única.**



5. Eliminação

- Coloque a tampa da caneta sobre uma superfície plana e rígida. Sugestão: **Não segure na tampa da caneta.** Pode magoar-se com a agulha.
- Insira a agulha diretamente na tampa da caneta.
- Pressione **com firmeza** até ouvir um estalido para selar a agulha. Pode precisar de usar as duas mãos. Assim que a caneta estiver selada, não existe risco de lesão.

Elimine no lixo de forma adequada.

- O seu médico, enfermeiro ou farmacêutico devem dar-lhe instruções sobre como eliminar a sua AVONEX Pen usada, por exemplo, colocando-a num recipiente para objetos afiados.