

[Avonex Prescribing Information – English](#)

[Avonex Prescribing Information – Spanish](#)

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use AVONEX safely and effectively. See full prescribing information for AVONEX.

AVONEX (interferon beta-1a) injection, for intramuscular injection  
Initial U.S. Approval: 1996

### RECENT MAJOR CHANGES

Warnings and Precautions, Thrombotic Microangiopathy (5.6) 10/2015

### INDICATIONS AND USAGE

AVONEX is an interferon beta indicated for the treatment of patients with relapsing forms of multiple sclerosis to slow the accumulation of physical disability and decrease the frequency of clinical exacerbations. Patients with multiple sclerosis in whom efficacy has been demonstrated include patients who have experienced a first clinical episode and have MRI features consistent with multiple sclerosis. (1)

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

- For intramuscular use only (2.1)
- Recommended dose: 30 micrograms once a week (2.1)
- AVONEX may be titrated, starting with 7.5 micrograms for first week, to reduce flu-like symptoms (2.1)
- Increase dose by 7.5 micrograms each week for next 3 weeks until recommended dose of 30 micrograms (2.1)
- See patient instructions for use for complete administration instructions (2.2)
- Perform first injection under the supervision of an appropriately qualified health care professional (2.2)
- Analgesics and/or antipyretics on treatment days may help ameliorate flu-like symptoms (2.3)

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- For Injection: 30 micrograms lyophilized powder in a single-use vial (3)
- Injection: 30 micrograms per 0.5 mL solution in single-use prefilled syringe (3)
- Injection: Single-use prefilled autoinjector containing 0.5 mL solution with 30 mcg (3)

### CONTRAINDICATIONS

- History of hypersensitivity to natural or recombinant interferon beta, albumin or any other component of the formulation (4)

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Depression, Suicide, and Psychotic Disorders: advise patients to immediately report any symptoms of depression, suicidal ideation, and/or psychosis; consider discontinuation of AVONEX if depression occurs (5.1)
- Hepatic Injury: monitor liver function tests; monitor patients for signs and symptoms of hepatic injury; consider discontinuation of AVONEX if hepatic injury occurs (5.2, 5.9)
- Anaphylaxis and Other Allergic-Reactions: Discontinue if occurs (5.3)
- Congestive Heart Failure: monitor patients with pre-existing significant cardiac disease for worsening of cardiac symptoms (5.4)
- Decreased Peripheral Blood Counts: monitor complete blood count (5.5, 5.9)
- Thrombotic Microangiopathy: Cases of thrombotic microangiopathy have been reported. Discontinue AVONEX if clinical symptoms and laboratory findings consistent with TMA occur (5.6)
- Autoimmune Disorders: consider discontinuation of AVONEX if new autoimmune disorder occurs (5.8, 5.9)

### ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (at least 5% more frequent on AVONEX than on placebo) were flu-like symptoms including chills, fever, myalgia, and asthenia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Biogen at 1-800-456-2255 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 03/2016

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*

1	INDICATIONS AND USAGE
2	DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1	Dosing Information
2.2	Important Administration Instructions (All Dosage Forms)
2.3	Premedication for Flu-like Symptoms
3	DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4	CONTRAINDICATIONS
5	WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1	Depression, Suicide, and Psychotic Disorders
5.2	Hepatic Injury
5.3	Anaphylaxis and Other Allergic-Reactions
5.4	Congestive Heart Failure
5.5	Decreased Peripheral Blood Counts
5.6	Thrombotic Microangiopathy
5.7	Seizures
5.8	Autoimmune Disorders
5.9	Laboratory Tests
6	ADVERSE REACTIONS
6.1	Clinical Trials Experience
6.2	Postmarketing Experience
8	USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1	Pregnancy
8.3	Nursing Mothers
8.4	Pediatric Use
8.5	Geriatric Use

11	DESCRIPTION
11.1	AVONEX Lyophilized Powder Vial
11.2	AVONEX Single-Use Prefilled Syringe
11.3	AVONEX PEN Single-Use Prefilled Autoinjector
12	CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1	Mechanism of Action
12.2	Pharmacodynamics
12.3	Pharmacokinetics
13	NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1	Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility
14	CLINICAL STUDIES
16	HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1	AVONEX Lyophilized Powder Vial
16.2	AVONEX Single-Use Prefilled Syringe
16.3	AVONEX PEN Single-Use Prefilled Autoinjector
17	PATIENT COUNSELING INFORMATION

\*Sections or subsections omitted from the Full Prescribing Information are not listed.

# AVONEX® (interferon beta-1a) Intramuscular Injection

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### 1 INDICATIONS AND USAGE

AVONEX (interferon beta-1a) is indicated for the treatment of patients with relapsing forms of multiple sclerosis to slow the accumulation of physical disability and decrease the frequency of clinical exacerbations. Patients with multiple sclerosis in whom efficacy has been demonstrated include patients who have experienced a first clinical episode and have MRI features consistent with multiple sclerosis.

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

#### 2.1 Dosing Information

AVONEX is administered intramuscularly.

The recommended dose is 30 micrograms once a week. To reduce the incidence and severity of flu-like symptoms that may occur when initiating AVONEX therapy at a dose of 30 micrograms, AVONEX may be started at a dose of 7.5 micrograms and the dose may be increased by 7.5 micrograms each week for the next three weeks until the recommended dose of 30 micrograms is achieved (see [Table 1](#)). An AVOSTARTGRIP™ kit containing 3 titration devices can be used for titration and is to be used only with AVONEX Prefilled Syringes.

**Table 1: Schedule for Dose Titration**

	AVONEX Dose <sup>1</sup>	Recommended Dose
Week 1	7.5 micrograms	1/4 dose
Week 2	15 micrograms	1/2 dose
Week 3	22.5 micrograms	3/4 dose
Week 4+	30 micrograms	full dose

<sup>1</sup>Dosed once a week, intramuscularly

#### 2.2 Important Administration Instructions (All Dosage Forms)

All AVONEX dosage forms are single-use (injection of reconstituted solution, prefilled syringe, and prefilled autoinjector). See Patient's Instructions for Use for complete administration instructions.

The first AVONEX injection should be performed under the supervision of an appropriately qualified healthcare professional. If patients or caregivers are to administer AVONEX, train them in the proper intramuscular injection technique and assess their ability to inject intramuscularly to ensure the proper administration of AVONEX.

Advise patients and caregivers to:

- Rotate sites for intramuscular injections with each injection to minimize the likelihood of injection site reactions
- NOT inject into an area of the body where the skin is irritated, reddened, bruised,

- infected or scarred in any way
- Check the injection site after 2 hours for redness, swelling, or tenderness
- Contact their healthcare provider if they have a skin reaction and it does not clear up in a few days

A 25 gauge, 1" needle for intramuscular injection with AVONEX prefilled syringe or injection of reconstituted solution may be substituted for the 23 gauge, 1 ¼" needle by the healthcare provider, if deemed appropriate. A 25 gauge, 5/8" needle specific to the prefilled autoinjector is supplied with the AVONEX PEN<sup>®</sup> Administration Dose Pack. **DO NOT** use any other needle with the autoinjector.

Use safe disposal procedures for needles and syringes. Do not re-use needles, syringes, prefilled syringes, or autoinjectors. Following the administration of each titrated dose, discard any remaining product.

### **2.3 Premedication for Flu-like Symptoms**

Concurrent use of analgesics and/or antipyretics on treatment days may help ameliorate flu-like symptoms associated with AVONEX use.

## **3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

- For injection: 30 micrograms lyophilized powder in a single-use vial
- Injection: 30 micrograms per 0.5 mL solution in a single-use prefilled syringe
- Injection: 30 micrograms per 0.5 mL solution in a single-use prefilled autoinjector

## **4 CONTRAINDICATIONS**

AVONEX is contraindicated in patients with a history of hypersensitivity to natural or recombinant interferon beta, or any other component of the formulation [see [Warnings and Precautions \(5.3\)](#)].

The lyophilized vial formulation of AVONEX is contraindicated in patients with a history of hypersensitivity to albumin (human).

## **5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

### **5.1 Depression, Suicide, and Psychotic Disorders**

Patients treated with AVONEX and their caregivers should be advised to report immediately any symptoms of depression, suicidal ideation, and/or psychosis to their prescribing physicians. If a patient develops depression or other severe psychiatric symptoms, cessation of AVONEX therapy should be considered.

Depression and suicide have been reported to occur with increased frequency in patients receiving AVONEX. In Study 1, the incidence of depression was similar in placebo-treated and in AVONEX-treated patients, but suicidal tendency was seen more frequently in AVONEX-treated patients (4% in AVONEX group vs. 1% in placebo group). In Study 2, there was a greater incidence of depression in AVONEX-treated patients than in placebo-treated patients (20% in AVONEX group vs. 13% in placebo group) [see [Clinical Studies \(14\)](#)].

Additionally, there have been postmarketing reports of depression, suicidal ideation, and/or development of new or worsening of other pre-existing psychiatric disorders, including psychosis. For some of these patients, symptoms of depression improved upon cessation of AVONEX.

## **5.2 Hepatic Injury**

Severe hepatic injury, including cases of hepatic failure, has been reported rarely in patients taking AVONEX. Asymptomatic elevation of hepatic transaminases has also been reported, and in some patients has recurred upon rechallenge with AVONEX. In some cases, these events have occurred in the presence of other drugs that have been associated with hepatic injury. The potential risk of AVONEX used in combination with known hepatotoxic drugs or other products (e.g., alcohol) should be considered prior to starting AVONEX, or before starting hepatotoxic drugs. Patients should be monitored for signs of hepatic injury [see [Warnings and Precautions \(5.9\)](#)].

## **5.3 Anaphylaxis and Other Allergic-Reactions**

Anaphylaxis has been reported as a rare complication of AVONEX use. Other allergic reactions have included dyspnea, orolingual edema, skin rash and urticaria. Discontinue AVONEX if anaphylaxis or other allergic reactions occur.

## **5.4 Congestive Heart Failure**

Patients with pre-existing congestive heart failure should be monitored for worsening of their cardiac condition during initiation of and continued treatment with AVONEX. While beta interferons do not have any known direct cardiac toxicity, during the postmarketing period cases of congestive heart failure, cardiomyopathy, and cardiomyopathy with congestive heart failure have been reported in patients without known predisposition to these events, and without other etiologies being established. In some cases, these events have been temporally related to the administration of AVONEX. In some of these instances recurrence upon rechallenge was observed.

## **5.5 Decreased Peripheral Blood Counts**

Decreased peripheral blood counts in all cell lines, including rare pancytopenia and thrombocytopenia, have been reported from postmarketing experience in AVONEX-treated patients [see [Adverse Reactions \(6.2\)](#)]. In some cases, platelet counts were below 10,000/microliter. Some cases recurred with rechallenge [see [Adverse Reactions \(6.2\)](#)]. Patients should be monitored for symptoms or signs of decreased blood counts.

## **5.6 Thrombotic Microangiopathy**

Cases of thrombotic microangiopathy (TMA), including thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome, some fatal, have been reported with interferon beta products, including AVONEX. Cases have been reported several weeks to years after starting interferon beta products. Discontinue AVONEX if clinical symptoms and laboratory findings consistent with TMA occur, and manage as clinically indicated.

## 5.7 Seizures

Seizures have been temporally associated with the use of beta interferons in clinical trials and postmarketing safety surveillance. In the two placebo-controlled studies in multiple sclerosis (Studies 1 and 2), 4 patients receiving AVONEX experienced seizures, while no seizures occurred in the placebo group [see [Clinical Studies \(14\)](#)]. Three of these 4 patients had no prior history of seizure [see [Adverse Reactions \(6.1\)](#)]. It is not known whether these events were related to the effects of multiple sclerosis alone, to AVONEX, or to a combination of both.

## 5.8 Autoimmune Disorders

Postmarketing reports of autoimmune disorders of multiple target organs in AVONEX-treated patients included idiopathic thrombocytopenia, hyper- and hypothyroidism, and rare cases of autoimmune hepatitis. If AVONEX-treated patients develop a new autoimmune disorder, consider stopping the therapy.

## 5.9 Laboratory Tests

In addition to those laboratory tests normally required for monitoring patients with multiple sclerosis, complete blood and differential white blood cell counts, platelet counts, and blood chemistries, including liver function tests, are recommended during AVONEX therapy [see [Warnings and Precautions \(5.2, 5.5, 5.8\)](#)]. Patients with myelosuppression may require more intensive monitoring of complete blood cell counts, with differential and platelet counts. Thyroid function should be monitored periodically. If patients have or develop symptoms of thyroid dysfunction (hypo- or hyperthyroidism), thyroid function tests should be performed according to standard medical practice.

## 6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed in more detail in other sections of labeling:

- Depression, Suicide, and Psychotic Disorders [see [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)]
- Hepatic Injury [see [Warnings and Precautions \(5.2\)](#)]
- Anaphylaxis and Other Allergic-Reactions [see [Warnings and Precautions \(5.3\)](#)]
- Congestive Heart Failure [see [Warnings and Precautions \(5.4\)](#)]
- Decreased Peripheral Blood Counts [see [Warnings and Precautions \(5.5\)](#)]
- Thrombotic Microangiopathy [see [Warnings and Precautions \(5.6\)](#)]
- Seizures [see [Warnings and Precautions \(5.7\)](#)]
- Autoimmune Disorders [see [Warnings and Precautions \(5.8\)](#)]
- Laboratory Tests [see [Warnings and Precautions \(5.9\)](#)]

### 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of AVONEX cannot be directly compared to rates in clinical trials of other drugs and may not reflect the rates observed in practice.

Among 351 patients with relapsing forms of MS treated with AVONEX 30 micrograms (including 319 patients treated for 6 months and 288 patients treated for greater than one year) the most commonly reported adverse reactions (at least 5% more frequent on AVONEX than on placebo)

were flu-like symptoms. Symptoms can include chills, fever, myalgia and asthenia occurring within hours to days following an injection. Most people who take AVONEX have flu-like symptoms early during the course of therapy. Usually, these symptoms last for a day after the injection. For many people, these symptoms lessen or go away over time. The most frequently reported adverse reactions resulting in clinical intervention (for example, discontinuation of AVONEX or the need for concomitant medication to treat an adverse reaction symptom) were flu-like symptoms and depression.

[Table 2](#) enumerates adverse reactions that occurred with AVONEX-treated patients at an incidence of at least 2% more than that observed in the placebo-treated patients in the pooled placebo-controlled studies in patients with relapsing forms of MS [see [Clinical Studies \(14\)](#)].

**Table 2:  
Adverse Reactions in the Placebo-Controlled Studies**

Adverse Reaction	Placebo (N = 333)	AVONEX (N = 351)
<b>Body as a Whole</b>		
Headache	55%	58%
Flu-like symptoms (otherwise unspecified)	29%	49%
Pain	21%	23%
Asthenia	18%	24%
Fever	9%	20%
Chills	5%	19%
Abdominal pain	6%	8%
Injection site pain	6%	8%
Infection	4%	7%
Injection site inflammation	2%	6%
Chest pain	2%	5%
Injection site reaction	1%	3%
Toothache	1%	3%
<b>Nervous System</b>		
Depression	14%	18%
Dizziness	12%	14%
<b>Respiratory System</b>		
Upper respiratory tract infection	12%	14%
Sinusitis	12%	14%
Bronchitis	5%	8%
<b>Digestive System</b>		
Nausea	19%	23%
<b>Musculoskeletal System</b>		
Myalgia	22%	29%
Arthralgia	6%	9%
<b>Urogenital</b>		
Urinary tract infection	15%	17%
Urine constituents abnormal	0%	3%
<b>Skin and Appendages</b>		
Alopecia	2%	4%
<b>Special Senses</b>		
Eye disorder	2%	4%
<b>Hemic and Lymphatic System</b>		
Injection site ecchymosis	4%	6%
Anemia	1%	4%
<b>Cardiovascular System</b>		
Migraine	3%	5%
Vasodilation	0%	2%



## **Immunogenicity**

Anaphylaxis and other allergic reactions have occurred in AVONEX-treated patients [see [Warnings and Precautions \(5.3\)](#)]. As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity. In studies assessing immunogenicity in multiple sclerosis patients administered AVONEX for at least 1 year, 5% (21 of 390 patients) showed the presence of neutralizing antibodies at one or more times.

These data reflect the percentage of patients whose test results were considered positive for antibodies to AVONEX using a two-tiered assay (ELISA binding assay followed by an antiviral cytopathic effect assay), and are highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of neutralizing activity in an assay may be influenced by several factors including sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to AVONEX with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

### **6.2 Postmarketing Experience**

The following additional adverse reactions have been identified during post-approval use of AVONEX. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

- Menorrhagia and metrorrhagia
- Rash (including vesicular rash)
- Rare cases of injection site abscess or cellulitis requiring surgical intervention

## **8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

### **8.1 Pregnancy**

*Pregnancy Category C:* There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. AVONEX should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

In pregnant monkeys given interferon beta at 100 times the recommended weekly human dose (based upon a body surface area [ $\text{mg}/\text{m}^2$ ] comparison), no teratogenic or other adverse effects on fetal development were observed. Abortifacient activity was evident following 3 to 5 doses at this level. No abortifacient effects were observed in monkeys treated at 2 times the recommended weekly human dose (based upon  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

### **8.3 Nursing Mothers**

It is not known whether AVONEX is excreted in human milk.

### **8.4 Pediatric Use**

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

## 8.5 Geriatric Use

Clinical studies of AVONEX did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently than younger patients.

## 11 DESCRIPTION

AVONEX is a 166 amino acid glycoprotein with a molecular weight of approximately 22,500 daltons. It is produced by recombinant DNA technology using genetically engineered Chinese Hamster Ovary cells into which the human interferon beta gene has been introduced. The amino acid sequence of AVONEX is identical to that of natural human interferon beta.

Using the World Health Organization (WHO) International Standard for Interferon, AVONEX has a specific activity of approximately 200 million international units of antiviral activity per mg of interferon beta-1a determined specifically by an *in vitro* cytopathic effect bioassay using lung carcinoma cells (A549) and Encephalomyocarditis virus (ECM). AVONEX 30 micrograms contains approximately 6 million international units of antiviral activity using this method. The activity against other standards is not known. Comparison of the activity of AVONEX with other interferon betas is not appropriate, because of differences in the reference standards and assays used to measure activity.

### 11.1 AVONEX Lyophilized Powder Vial

A vial of AVONEX is a sterile, white to off-white lyophilized powder for intramuscular injection after reconstitution with supplied diluent (Sterile Water for Injection, USP). Each vial of reconstituted AVONEX contains 30 micrograms of interferon beta-1a; 15 mg Albumin (Human), USP; 5.8 mg Sodium Chloride, USP; 5.7 mg Dibasic Sodium Phosphate, USP; and 1.2 mg Monobasic Sodium Phosphate, USP, in 1.0 mL at a pH of approximately 7.3.

### 11.2 AVONEX Single-Use Prefilled Syringe

A prefilled syringe of AVONEX is a sterile liquid for intramuscular injection. Each 0.5 mL (30 microgram dose) of AVONEX in a prefilled glass syringe contains 30 micrograms of interferon beta-1a, 0.79 mg Sodium Acetate Trihydrate, USP; 0.25 mg Glacial Acetic Acid, USP; 15.8 mg Arginine Hydrochloride, USP; and 0.025 mg Polysorbate 20 in Water for Injection, USP at a pH of approximately 4.8.

### 11.3 AVONEX PEN Single-Use Prefilled Autoinjector

AVONEX PEN is a sterile liquid for intramuscular injection in a prefilled glass syringe surrounded by an autoinjector. Each 0.5 mL (30 microgram dose) in the AVONEX PEN contains 30 micrograms of interferon beta-1a, 0.79 mg Sodium Acetate Trihydrate, USP; 0.25 mg Glacial Acetic Acid, USP; 15.8 mg Arginine Hydrochloride, USP; and 0.025 mg Polysorbate 20 in Water for Injection, USP at a pH of approximately 4.8.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

The mechanism of action by which AVONEX exerts its effects in patients with multiple sclerosis is unknown.

## 12.2 Pharmacodynamics

Interferons (IFNs) are a family of naturally occurring proteins, produced by eukaryotic cells in response to viral infection and other biologic agents. Three major types of interferons have been defined: type I (IFN-alpha, beta, epsilon, kappa and omega), type II (IFN-gamma) and type III (IFN-lambda). Interferon-beta is a member of the type I subset of interferons. The type I interferons have considerably overlapping but also distinct biologic activities. The bioactivities of all IFNs, including IFN-beta, are induced via their binding to specific receptors on the membranes of human cells. Differences in the bioactivities induced by the three major subtypes of IFNs likely reflect differences in the signal transduction pathways induced by signaling through their cognate receptors.

Interferon beta exerts its biological effects by binding to specific receptors on the surface of human cells. This binding initiates a complex cascade of intracellular events that leads to the expression of numerous interferon-induced gene products and markers. These include 2', 5'-oligoadenylate synthetase,  $\beta_2$ -microglobulin, and neopterin. These products have been measured in the serum and cellular fractions of blood collected from patients treated with AVONEX.

Clinical studies conducted in multiple sclerosis patients showed that interleukin 10 (IL-10) levels in cerebrospinal fluid were increased in patients treated with AVONEX compared to placebo. Serum IL-10 levels maximally were increased by 48 hours after intramuscular injection of AVONEX and remained elevated for 1 week. However, no relationship has been established between absolute levels of IL-10 and clinical outcome in multiple sclerosis.

## 12.3 Pharmacokinetics

Pharmacokinetics of AVONEX in multiple sclerosis patients have not been evaluated. The pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of AVONEX in healthy subjects following doses of 30 micrograms through 75 micrograms have been investigated. Serum levels of AVONEX as measured by antiviral activity are slightly above detectable limits following a 30 microgram intramuscular dose, and increase with higher doses.

After an intramuscular dose, serum levels of AVONEX generally peak at 15 hours post-dose (range: 6-36 hours) and then decline at a rate consistent with a 19 (range: 8-54) hour elimination half-life.

Subcutaneous administration of AVONEX should not be substituted for intramuscular administration as there is no data establishing that subcutaneous and intramuscular administration of AVONEX result in equivalent pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters.

Biological response markers (e.g., neopterin and  $\beta_2$ -microglobulin) are induced by AVONEX following parenteral doses of 15 micrograms through 75 micrograms in healthy subjects and treated patients. Biological response marker levels increase within 12 hours of dosing and remain elevated for at least 4 days. Peak biological response marker levels are typically observed 48 hours after dosing. The relationship of serum AVONEX levels or levels of these

induced biological response markers to the mechanisms by which AVONEX exerts its effects in multiple sclerosis is unknown.

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility

*Carcinogenesis:* The carcinogenic potential of AVONEX has not been tested in animals.

*Mutagenesis:* Interferon beta was not mutagenic when tested in an *in vitro* bacterial reverse mutation (Ames) test or in an *in vitro* cytogenetic assay in human lymphocytes.

*Impairment of Fertility:* In monkeys administered interferon beta by subcutaneous injection (8 to 15 doses of 1.25 mcg/kg or 50 mcg/kg) over the course of one menstrual cycle, menstrual irregularities, anovulation, and decreased serum progesterone levels were observed at the higher dose. These effects were reversible after discontinuation of drug. The no-effect dose (1.25 mcg/kg) is approximately 2 times the recommended weekly dose in humans (30 mcg) on a mg/m<sup>2</sup> basis.

## 14 CLINICAL STUDIES

The clinical effects of AVONEX in patients with relapsing forms of multiple sclerosis (MS) were studied in two randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled studies in patients with MS (Studies 1 and 2). Safety and efficacy of treatment with AVONEX beyond 3 years is not known.

In Study 1, 301 patients received either 30 micrograms of AVONEX (n=158) or placebo (n=143) by intramuscular injection once weekly. Patients received injections for up to 2 years, and continued to be followed until study completion. Two hundred eighty-two patients completed 1 year on study, and 172 patients completed 2 years on study. There were 144 patients treated with AVONEX for more than 1 year, 115 patients for more than 18 months and 82 patients for 2 years.

All patients had a definite diagnosis of multiple sclerosis of at least 1 year duration and had at least 2 exacerbations in the 3 years prior to study entry (or 1 per year if the duration of disease was less than 3 years). At entry, study participants were without exacerbation during the prior 2 months and had Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS<sup>3</sup>) scores ranging from 1.0 to 3.5. The EDSS is a scale that quantifies disability in patients with MS and ranges from 0 (normal neurologic exam) to 10 (death due to MS). Patients with chronic progressive multiple sclerosis were excluded from this study.

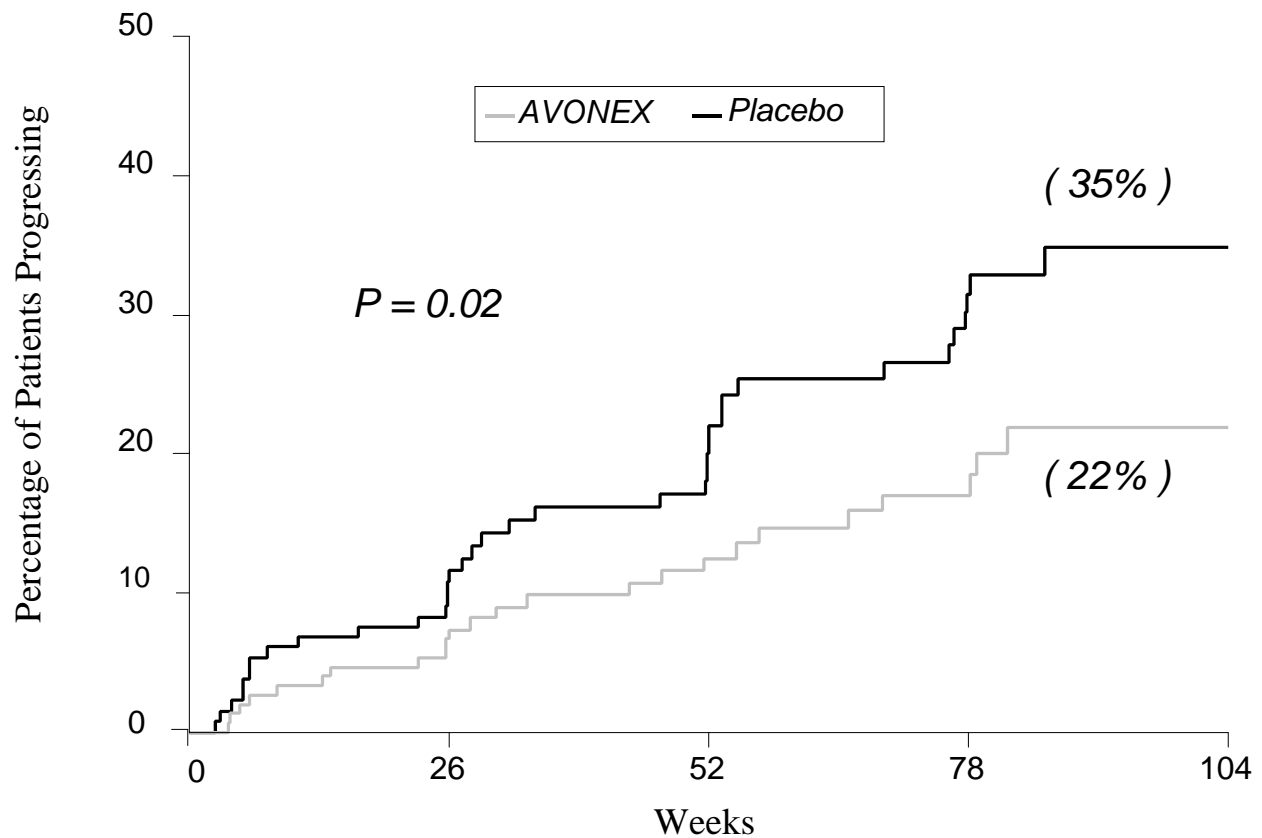
#### Disability

The primary outcome assessment was time to progression in disability, measured as an increase in the EDSS score of at least 1 point that was sustained for at least 6 months. An increase in EDSS score reflects accumulation of disability. This endpoint was used to help distinguish permanent increase in disability from a transient increase due to an exacerbation.

As shown in [Figure 1](#), the time to onset of sustained progression in disability was significantly longer in AVONEX-treated patients than in placebo-treated patients in Study 1 ( $p = 0.02$ ). The percentage of patients progressing by the end of 2 years was 35% for placebo-treated patients

and 22% for AVONEX-treated patients. This represents a 37% relative reduction in the risk of accumulating disability in the AVONEX-treated group compared to the placebo-treated group.

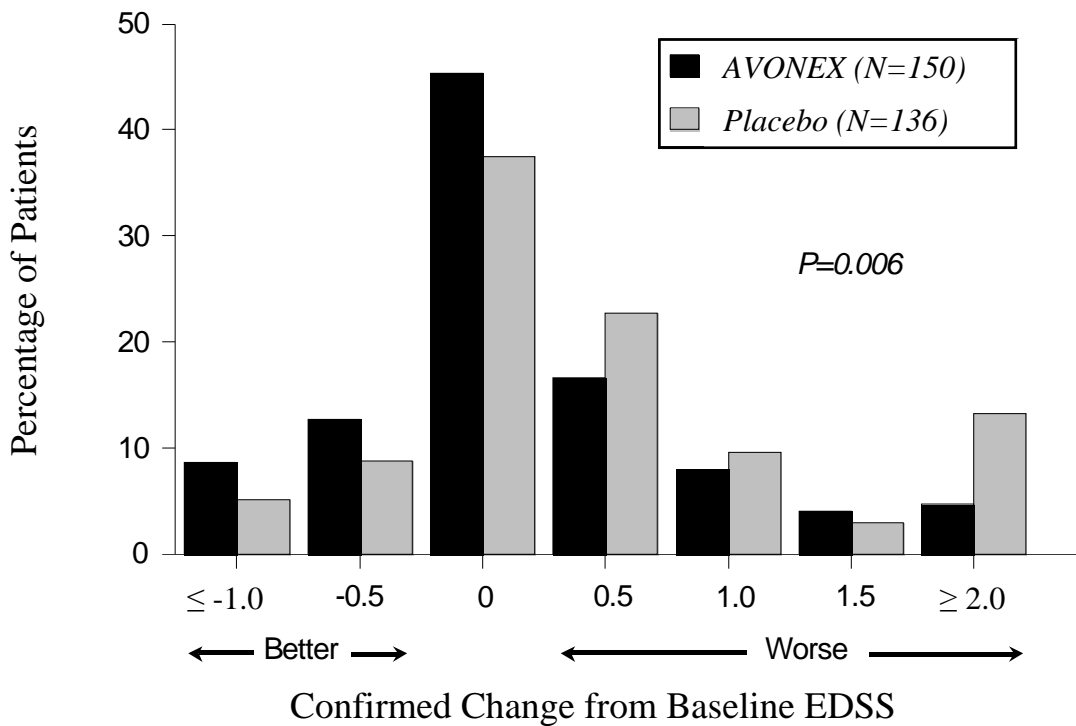
**Figure 1: Time to Onset of Sustained Disability Progression in Patients with MS in Study 1<sup>1</sup>**



<sup>1</sup>Kaplan-Meier Methodology; Disability progression was defined as at least a 1 point increase in EDSS score sustained for at least 6 months.

The distribution of confirmed EDSS change from study entry (baseline) to the end of the study is shown in [Figure 2](#). There was a statistically significant difference between the AVONEX and placebo groups in confirmed change for patients with at least 2 scheduled visits ( $p = 0.006$ ).

**Figure 2: Confirmed Change in EDSS from Study Entry to End of Study 1**



**Exacerbations**

The rate and frequency of MS exacerbations were secondary outcomes. For all patients included in the study, irrespective of time on study, the annual exacerbation rate was 0.67 per year in the AVONEX-treated group and 0.82 per year in the placebo-treated group ( $p = 0.04$ ).

AVONEX treatment significantly decreased the frequency of exacerbations in the subset of patients who were enrolled in the study for at least 2 years (87 placebo-treated patients and 85 AVONEX-treated patients;  $p = 0.03$ ; see [Table 3](#)).

**MRI Results**

Gadolinium (Gd)-enhanced and T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI) scans of the brain were obtained in most patients at baseline and at the end of 1 and 2 years of treatment. Secondary outcomes included Gd-enhanced lesion number and volume, and T2-weighted lesion volume. Gd-enhancing lesions seen on brain MRI scans represent areas of breakdown of the blood brain barrier thought to be secondary to inflammation. AVONEX-treated patients demonstrated significantly lower Gd-enhanced lesion number after 1 and 2 years of treatment than placebo-treated patients ( $p \leq 0.05$ ; see [Table 3](#)). The volume of Gd-enhanced lesions showed similar treatment effects in the AVONEX and placebo groups ( $p \leq 0.03$ ). Percentage change in T2-weighted lesion volume from study entry to Year 1 was significantly lower in AVONEX-treated than placebo-treated patients ( $p = 0.02$ ). A significant difference in T2-weighted lesion volume change was not seen between study entry and Year 2 in the AVONEX and placebo groups.

The exact relationship between MRI findings and the clinical status of MS patients is unknown. The prognostic significance of MRI findings in these studies has not been evaluated.

*Summary of Effects of Clinical and MRI Endpoints in Study 1*

A summary of the effects of AVONEX on the clinical and MRI endpoints of this study is presented in [Table 3](#).

**Table 3: Clinical and MRI Endpoints in Patients with MS in Study 1**

Endpoint	Placebo	AVONEX	P-Value
<u>PRIMARY ENDPOINT:</u>			
Time to sustained progression in disability (N: 143, 158) <sup>1</sup>	--- See <a href="#">Figure 1</a> ---		0.02 <sup>2</sup>
Percentage of patients progressing in disability at 2 years (Kaplan-Meier estimate) <sup>1</sup>	35%	22%	
<u>SECONDARY ENDPOINTS:</u>			
<u>DISABILITY</u>			
Mean confirmed change in EDSS from study entry to end of study (N: 136, 150) <sup>1</sup>	0.50	0.20	0.006 <sup>3</sup>
<u>EXACERBATIONS</u>			
Number of exacerbations in subset completing 2 years (N: 87, 85)			
0	26%	38%	0.03 <sup>3</sup>
1	30%	31%	
2	11%	18%	
3	14%	7%	
≥ 4	18%	7%	
Percentage of patients exacerbation-free in subset completing 2 years (N: 87, 85)	26%	38%	0.10 <sup>4</sup>
Annual exacerbation rate (N: 143, 158) <sup>1</sup>	0.82	0.67	0.04 <sup>5</sup>

**Table 3 (continued): Clinical and MRI Endpoints in Study 1**

Endpoint	Placebo	AVONEX	P-Value
<u>MRI</u>			
<u>Number of Gd-enhanced lesions:</u>			
At study entry (N: 132, 141)			
Mean (Median)	2.3 (1.0)	3.2 (1.0)	
Range	0-23	0-56	
Year 1 (N: 123, 134)			
Mean (Median)	1.6 (0)	1.0 (0)	0.02 <sup>3</sup>
Range	0-22	0-28	
Year 2 (N: 82, 83)			
Mean (Median)	1.6 (0)	0.8 (0)	0.05 <sup>3</sup>
Range	0-34	0-13	
<u>T2 lesion volume:</u>			
Percentage change from study entry to Year 1 (N: 116, 123)			
Median	-3.3%	-13.1%	0.02 <sup>3</sup>
Percentage change from study entry to Year 2 (N: 83, 81)			
Median	-6.5%	-13.2%	0.36 <sup>3</sup>

Note: (N: , ) denotes the number of evaluable placebo and AVONEX patients, respectively.

<sup>1</sup>Patient data included in this analysis represent variable periods of time on study.

<sup>2</sup>Analyzed by Mantel-Cox (logrank) test.

<sup>3</sup>Analyzed by Mann-Whitney rank-sum test.

<sup>4</sup>Analyzed by Cochran-Mantel-Haenszel test.

<sup>5</sup>Analyzed by likelihood ratio test.

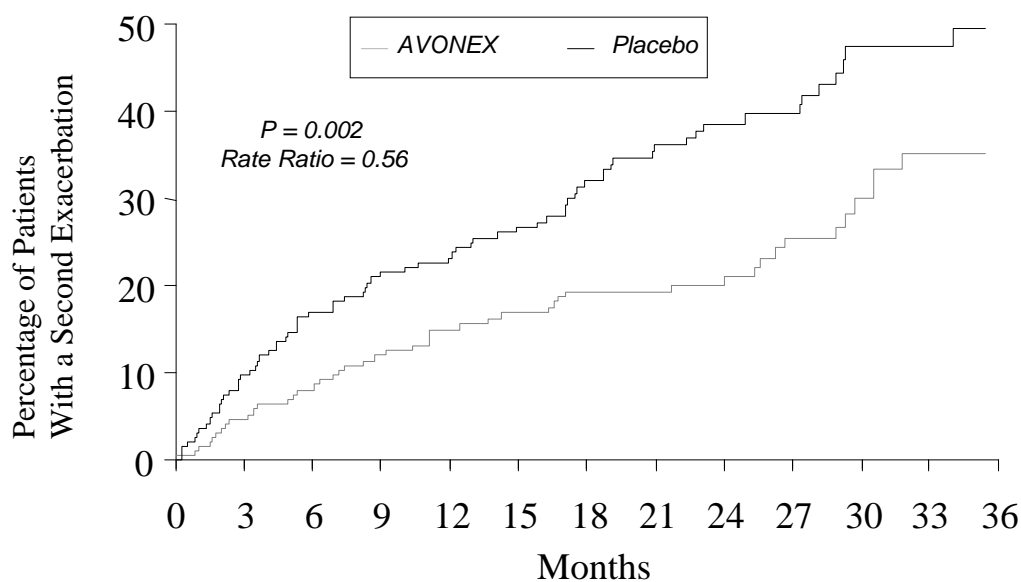
In Study 2, 383 patients who had recently experienced an isolated demyelinating event involving the optic nerve, spinal cord, or brainstem/cerebellum, and who had lesions typical of multiple sclerosis on brain MRI, received either 30 micrograms of AVONEX (n = 193) or placebo (n = 190) by intramuscular injection once weekly. Patients were enrolled into the study over a two-year period and followed for up to three years or until they developed a second clinical exacerbation in an anatomically distinct region of the central nervous system.

### Exacerbations

In Study 2, the primary outcome measure was time to development of a second exacerbation in an anatomically distinct region of the central nervous system. Time to development of a second exacerbation was significantly delayed in AVONEX-treated compared to placebo-treated patients (p = 0.002). The Kaplan-Meier estimates of the percentage of patients developing an exacerbation within 24 months were 39% in the placebo group and 21% in the AVONEX group (see Figure 3). The relative rate of developing a second exacerbation in the AVONEX group was 0.56 of the rate in the placebo group (95% confidence interval 0.38 to 0.81).



**Figure 3: Time to onset of a Second Exacerbation in Study 2<sup>1</sup>**



**Number of Subjects at Risk**

<b>AVONEX group</b>	<b>193</b>	<b>164</b>	<b>143</b>	<b>112</b>	<b>73</b>	<b>41</b>
<b>Placebo group</b>	<b>190</b>	<b>146</b>	<b>131</b>	<b>98</b>	<b>58</b>	<b>26</b>

<sup>1</sup> Kaplan-Meier Methodology

**MRI Findings**

Secondary outcomes were brain MRI measures, including the cumulative increase in the number of new or enlarging T2 lesions, T2 lesion volume at baseline compared to results at 18 months, and the number of Gd-enhancing lesions at 6 months. See [Table 4](#) for the MRI results.

**Table 4: Brain MRI Results in Study 2**

	AVONEX	Placebo
<u>CHANGE FROM BASELINE IN T2</u>	N = 119	N = 109
<u>VOLUME OF LESIONS AT 18 MONTHS:</u>		
Actual Change (mm <sup>3</sup> ) <sup>1*</sup>		
Median (25 <sup>th</sup> %, 75 <sup>th</sup> %)	28 (-576, 397)	313 (5, 1140)
Percentage Change <sup>1*</sup>		
Median (25 <sup>th</sup> %, 75 <sup>th</sup> %)	1 (-24, 29)	16 (0, 53)
<u>NUMBER OF NEW OR ENLARGING T2</u>	N = 132	N = 119
<u>LESIONS AT 18 MONTHS<sup>1*</sup>:</u>	N (%)	N (%)
0	62 (47)	22 (18)
1-3	41 (31)	47 (40)
≥4	29 (22)	50 (42)
Mean (SD)	2.13 (3.2)	4.97 (7.7)
<u>NUMBER OF GD-ENHANCING</u>	N = 165	N = 152
<u>LESIONS AT 6 MONTHS<sup>2*</sup>:</u>	N (%)	N (%)
0	115 (70)	93 (61)
1	27 (16)	16 (11)
>1	23 (14)	43 (28)
Mean (SD)	0.87 (2.3)	1.49 (3.1)

<sup>1</sup> P value <0.001

<sup>2</sup> P value <0.03

\* P value from a Mann-Whitney rank-sum test

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

### 16.1 AVONEX Lyophilized Powder Vial

A vial of AVONEX is supplied as a lyophilized powder in a single-use vial containing 33 micrograms (6.6 million international units) of interferon beta-1a; 16.5 mg Albumin (Human), USP; 6.4 mg Sodium Chloride, USP; 6.3 mg Dibasic Sodium Phosphate, USP; and 1.3 mg Monobasic Sodium Phosphate, USP, and is preservative-free. Diluent is supplied in a single-use vial (Sterile Water for Injection, USP).

AVONEX lyophilized vials are available in the following package configuration (NDC 59627-111-03): A package containing four Administration Dose Packs (each containing one vial of AVONEX, one 10 mL diluent vial, two alcohol wipes, one gauze pad, one 3 mL syringe, one MICRO PIN<sup>®\*</sup> vial access pin, one 23 gauge, 1¼ inch needle, and one adhesive bandage).

Vials of AVONEX should be stored in a 2°C to 8°C (36°F to 46°F) refrigerator. Should refrigeration be unavailable, vials of AVONEX can be stored at 25°C (77°F) for a period of up to 30 days. DO NOT EXPOSE TO HIGH TEMPERATURES. DO NOT FREEZE. Protect from light. Do not use beyond the expiration date stamped on the vial. Following reconstitution, it is

recommended the product be used as soon as possible within 6 hours stored at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). DO NOT FREEZE RECONSTITUTED AVONEX.

## 16.2 AVONEX Single-Use Prefilled Syringe

A prefilled syringe of AVONEX is supplied as a sterile liquid albumin-free formulation containing 30 micrograms of interferon beta-1a, 0.79 mg Sodium Acetate Trihydrate, USP; 0.25 mg Glacial Acetic Acid, USP; 15.8 mg Arginine Hydrochloride, USP; and 0.025 mg Polysorbate 20 in Water for Injection, USP. Each prefilled glass syringe contains 0.5 mL for Intramuscular injection.

AVONEX prefilled syringes are available in the following package configuration (NDC 59627-222-05): A package containing four Administration Dose Packs (each containing one single-use syringe of AVONEX and one 23 gauge, 1¼ inch needle), and a recloseable accessory pouch containing 4 alcohol wipes, 4 gauze pads, and 4 adhesive bandages.

AVONEX in prefilled syringes should be stored in a 2°C to 8°C (36°F to 46°F) refrigerator. Once removed from the refrigerator, AVONEX in a prefilled syringe should be allowed to warm to room temperature (about 30 minutes). Do not use external heat sources such as hot water to warm AVONEX in a prefilled syringe. Should refrigeration be unavailable, AVONEX in a prefilled syringe can be stored at ≤ 25°C (77°F) for a period up to 7 days. Once the product is removed from the refrigerator, it must not be stored above 25°C (77°F). If the product has been exposed to conditions other than those recommended, **DISCARD THE PRODUCT and DO NOT USE**. DO NOT EXPOSE TO HIGH TEMPERATURES. DO NOT FREEZE. Protect from light. Do not use beyond the expiration date stamped on the syringe.

## 16.3 AVONEX PEN Single-Use Prefilled Autoinjector

AVONEX PEN is supplied as a sterile liquid albumin-free formulation containing 30 micrograms of interferon beta-1a, 0.79 mg Sodium Acetate Trihydrate, USP; 0.25 mg Glacial Acetic Acid, USP; 15.8 mg Arginine Hydrochloride, USP; and 0.025 mg Polysorbate 20 in Water for Injection, USP. Each single-use prefilled autoinjector contains 0.5 mL for intramuscular injection.

AVONEX PEN single-use prefilled autoinjectors are available in the following package configuration (NDC 59627-333-04): A package containing four AVONEX PEN Administration Dose Packs (each containing one AVONEX PEN autoinjector, one 25 gauge, 5/8 inch needle and an AVONEX PEN cover), and a recloseable accessory pouch containing 4 alcohol wipes, 4 gauze pads, and 4 adhesive bandages.

AVONEX PEN should be stored in a 2°C to 8°C (36°F to 46°F) refrigerator. Once removed from the refrigerator, AVONEX PEN should be allowed to warm to room temperature (about 30 minutes). Do not use external heat sources such as hot water to warm AVONEX. Should refrigeration be unavailable, AVONEX PEN can be stored at ≤ 25°C (77°F) for a period up to 7 days. Once the product is removed from the refrigerator, it must not be stored above 25°C (77°F). If the product has been exposed to conditions other than those recommended, **DISCARD THE PRODUCT and DO NOT USE**. DO NOT EXPOSE TO HIGH TEMPERATURES. DO NOT FREEZE. Protect from light. Do not use beyond the expiration date stamped on the prefilled autoinjector.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Patient's Instructions for Use).

Instruct patients to carefully read the supplied AVONEX Medication Guide and caution patients not to change the AVONEX dose or schedule of administration without medical consultation.

Inform patients that the Prefilled Syringe tip cap of this product contains natural rubber latex which may cause allergic reactions.

### Instruction on Self-injection Technique and Procedures

Provide appropriate instruction for reconstitution of AVONEX and methods of self-injection, including careful review of the AVONEX Medication Guide. Instruct patients in the use of aseptic technique when administering AVONEX.

Inform patients that their healthcare provider should show them or their caregiver how to prepare and inject AVONEX before administering the first dose. Their healthcare provider should watch the first AVONEX injection given. Tell patients not to re-use needles or syringes and instruct patients on safe disposal procedures. Inform patients to dispose of used needles and syringes in a puncture-resistant container and instruct the patient regarding safe disposal of full containers.

Advise patients:

- of the importance of rotating areas of injection with each dose to minimize the likelihood of injection site reactions. [see *Choose an Injection Site* section of the *Medication Guide*].
- NOT to inject area of the body where the skin is irritated, reddened, bruised, infected or scarred in any way
- to check the injection site after 2 hours for redness, swelling, or tenderness
- contact their healthcare provider if they have a skin reaction and it does not clear up in a few days

### Pregnancy

Advise patients that AVONEX should not be used during pregnancy unless the potential benefit justifies the potential risk to the fetus [see *Use in Special Population (8.1)*].

### Depression

Advise patients of the symptoms of depression, suicidal ideation, or psychotic disorders as they have been reported with the use of AVONEX and instruct patients to report them immediately to their physician [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

### Liver Disease

Advise patients that severe hepatic injury, including hepatic failure, has been reported during the use of AVONEX. Advise patients of symptoms of hepatic dysfunction, and instruct patients to report them immediately to their physician [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

### Allergic Reactions and Anaphylaxis

Advise patients of the symptoms of allergic reactions and anaphylaxis, and instruct patients to seek immediate medical attention if these symptoms occur [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

### Congestive Heart Failure

Advise patients that worsening of pre-existing congestive heart failure has been reported in patients using AVONEX. Advise patients of symptoms of worsening cardiac condition, and instruct patients to report them immediately to their physician [see [Warnings and Precautions \(5.4\)](#)].

#### Seizures

Advise patients that seizures have been reported in patients using AVONEX. Instruct patients to report seizures immediately to their physician [see [Warnings and Precautions \(5.7\)](#)].

#### Flu-like Symptoms

Inform patients that flu-like symptoms are common following initiation of therapy with AVONEX [see [Dosage and Administration \(2.3\)](#) and [Adverse Reactions \(6\)](#)]. Advise patients that starting with a lower dose than 30 micrograms and increasing the dose over 3 weeks reduces the incidence and severity of flu-like symptoms.

Manufactured by:

Biogen Inc.

Cambridge, MA 02142 USA

U.S. License #1697

© Biogen [1996-2016]. All rights reserved.

1-800-456-2255

*\*MICRO PIN<sup>®</sup> is the trademark of B. Braun Medical Inc.*

## PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

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

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

### -----PRINCIPALES CAMBIOS RECIENTES-----

Advertencias y precauciones; microangiopatía trombótica (5.6) 10/2015

### -----INDICACIONES Y USO-----

AVONEX es un interferón beta indicado para el tratamiento de pacientes con formas recurrentes de esclerosis múltiple a fin de retardar la acumulación de discapacidad física y disminuir la frecuencia de exacerbaciones clínicas. Los pacientes con esclerosis múltiple en los que se ha demostrado la eficacia incluyen pacientes que han experimentado un primer episodio clínico y tienen características de IRM que concuerdan con esclerosis múltiple. (1)

### -----POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN-----

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

### -----FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES-----

- Para la inyección: polvo liofilizado de 30 microgramos en un vial para un solo uso (3)
- Inyección: 30 microgramos por 0.5 ml de solución en una jeringa precargada para un solo uso (3)
- Inyección: autoinyector precargado de un solo uso que contiene una solución de 0.5 ml con 30 microgramos (3)

### -----CONTRAINDICACIONES-----

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

### -----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- Depresión, suicidio y trastornos psicóticos: aconseje a los pacientes que informen inmediatamente los síntomas de depresión, ideación suicida y/o psicosis. Considere la interrupción de AVONEX si se produce depresión (5.1)
- Lesión hepática: controle las pruebas de la función hepática; controle a los pacientes para detectar signos y los síntomas de lesión hepática; considere la interrupción de AVONEX si se producen lesiones hepáticas (5.2, 5.9)
- Anafilaxia u otras reacciones alérgicas: interrumpa AVONEX si se producen (5.3)
- Insuficiencia cardíaca congestiva: controle a los pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes significativas para determinar si empeoran los síntomas cardíacos (5.4)
- Disminución de los recuentos de sangre periférica: controle los hemogramas completos (5.5, 5.9)
- Microangiopatía trombótica: se han informado casos de microangiopatía trombótica. Interrumpa AVONEX si se manifiestan síntomas clínicos y resultados de laboratorio congruentes con la MAT (5.6)
- Trastornos autoinmunitarios: considere la interrupción de AVONEX si se produce un nuevo trastorno autoinmunitario (5.8, 5.9)

### -----REACCIONES ADVERSAS-----

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

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

### -----USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS-----

- Embarazo: según información obtenida de estudios sobre animales, puede causar daño fetal (8.1)

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

Revisado: 03/2016

## INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE\*

### 1 INDICACIONES Y USO

### 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información sobre la administración de dosis
- 2.2 Instrucciones importantes de administración (todas las formulaciones)
- 2.3 Premedicación para los síntomas similares a los de la gripe

### 3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Depresión, suicidio y trastornos psicóticos
- 5.2 Lesión hepática
- 5.3 Anafilaxia y otras reacciones alérgicas
- 5.4 Insuficiencia cardíaca congestiva
- 5.5 Disminución de los recuentos de sangre periférica
- 5.6 Microangiopatía trombótica
- 5.7 Convulsiones
- 5.8 Trastornos autoinmunitarios
- 5.9 Análisis de laboratorio

### 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.3 Madres lactantes
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

### 11 DESCRIPCIÓN

- 11.1 Vial en polvo liofilizado de AVONEX
- 11.2 Jeringa precargada para un solo uso AVONEX
- 11.3 Autoinyector precargado para un solo uso AVONEX PEN

### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

### 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 16 FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- 16.1 Vial en polvo liofilizado de AVONEX
- 16.2 Jeringa precargada para un solo uso AVONEX
- 16.3 Autoinyector precargado para un solo uso AVONEX PEN

### 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

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

This is a courtesy Spanish translation. For prescribing decisions, please refer to official approved labeling.

Esta es una traducción al español de cortesía. En caso de decisiones relativas a la prescripción, consulte la ficha técnica oficial aprobada.

# AVONEX® (interferón beta-1a) para la inyección intramuscular

## INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

### 1 INDICACIONES Y USO

AVONEX (interferón beta-1a) está indicado para el tratamiento de pacientes con formas recurrentes de esclerosis múltiple a fin de retardar la acumulación de discapacidad física y disminuir la frecuencia de exacerbaciones clínicas. Los pacientes con esclerosis múltiple en los que se ha demostrado la eficacia incluyen pacientes que han experimentado un primer episodio clínico y tienen características de IRM que concuerdan con esclerosis múltiple.

### 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

#### 2.1 Información sobre la administración de dosis

AVONEX se administra intramuscularmente.

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

**Tabla 1: Esquema de ajuste de dosis**

	Dosis de AVONEX <sup>1</sup>	Dosis recomendada
Semana 1	7.5 microgramos	1/4 de dosis
Semana 2	15 microgramos	1/2 de dosis
Semana 3	22.5 microgramos	3/4 de dosis
Semana 4+	30 microgramos	dosis completa

<sup>1</sup>Una dosis semanal, intramuscularmente

#### 2.2 Instrucciones importantes de administración (todas las formulaciones)

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

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

Aconseje a pacientes y cuidadores lo siguiente:

- Alternar las áreas de las inyecciones intramusculares cada vez que se coloquen para minimizar la probabilidad de reacciones en el lugar de la inyección
- NO inyectar en un área del cuerpo donde la piel esté irritada, enrojecida, amoratada, infectada o con cicatrices de algún tipo

- Examinar el lugar de la inyección 2 horas después para detectar enrojecimiento, inflamación o sensibilidad
- Comunicarse con su proveedor de atención médica si tienen una reacción cutánea y no desaparece al cabo de algunos días

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

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

### **2.3 Premedicación para los síntomas similares a los de la gripe**

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

## **3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES**

- Para la inyección: polvo liofilizado de 30 microgramos en un vial para un solo uso
- Inyección: 30 microgramos por 0.5 ml de solución en una jeringa precargada para un solo uso
- Inyección: 30 microgramos por 0.5 ml de solución en un autoinyector precargado para un solo uso

## **4 CONTRAINDICACIONES**

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

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

## **5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **5.1 Depresión, suicidio y trastornos psicóticos**

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

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



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

## **5.2 Lesión hepática**

En raras ocasiones se han informado lesiones hepáticas graves, incluidos casos de insuficiencia hepática, en pacientes que reciben AVONEX. También se ha informado una elevación asintomática de transaminasas hepáticas y en algunos pacientes esto se ha reiterado posteriormente a una nueva exposición al AVONEX. En algunos casos, estos eventos se han producido en presencia de otros fármacos que se han asociado con lesión hepática. Se debe considerar el posible riesgo de AVONEX usado en combinación con fármacos hepatotóxicos conocidos u otros productos (p. ej., el alcohol) antes de comenzar la administración de AVONEX o antes de comenzar la administración de fármacos hepatotóxicos. Se debe supervisar a los pacientes para detectar signos de lesión hepática [consulte [Advertencias y precauciones \(5.9\)](#)].

## **5.3 Anafilaxia y otras reacciones alérgicas**

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

## **5.4 Insuficiencia cardíaca congestiva**

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

## **5.5 Disminución de los recuentos de sangre periférica**

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

## **5.6 Microangiopatía trombótica**

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

## 5.7 Convulsiones

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

## 5.8 Trastornos autoinmunitarios

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

## 5.9 Análisis de laboratorio

Además de aquellos análisis de laboratorio que generalmente se requieren para controlar a los pacientes con esclerosis múltiple, se recomiendan hemogramas completos y fórmulas leucocíticas, recuentos de plaquetas y análisis bioquímicos de la sangre, que incluyen pruebas de la función hepática, durante la terapia con AVONEX [consulte [Advertencias y precauciones \(5.2, 5.5, 5.8\)](#)]. Los pacientes con mielosupresión pueden requerir un control más intensivo de los hemogramas completos con recuentos de plaquetas y diferenciales. La función tiroidea se debe controlar periódicamente. Si los pacientes tienen o presentan síntomas de disfunción tiroidea (hipo o hipertiroidismo), se deben realizar pruebas de la función tiroidea de acuerdo con el ejercicio de la medicina estándar.

# 6 REACCIONES ADVERSAS

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

- Depresión, suicidio y trastornos psicóticos [consulte [Advertencias y precauciones \(5.1\)](#)]
- Lesión hepática [consulte [Advertencias y precauciones \(5.2\)](#)]
- Anafilaxia y otras reacciones alérgicas [consulte [Advertencias y precauciones \(5.3\)](#)]
- Insuficiencia cardíaca congestiva [consulte [Advertencias y precauciones \(5.4\)](#)]
- Disminución de los recuentos de sangre periférica [consulte [Advertencias y precauciones \(5.5\)](#)]
- Microangiopatía trombótica [consulte [Advertencias y precauciones \(5.6\)](#)]
- Convulsiones [consulte [Advertencias y precauciones \(5.7\)](#)]
- Trastornos autoinmunitarios [consulte [Advertencias y precauciones \(5.8\)](#)]
- Análisis de laboratorio [consulte [Advertencias y precauciones \(5.9\)](#)]

## 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

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

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

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

**Tabla 2:  
Reacciones adversas en estudios controlados con placebo**

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

## **Inmunogenicidad**

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

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

### **6.2 Experiencia posterior a la comercialización**

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

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

## **8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **8.1 Embarazo**

*Categoría C para el embarazo:* No hay estudios suficientes y bien controlados en embarazadas. AVONEX debe utilizarse durante el embarazo únicamente si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

En monas embarazadas que recibieron dosis de interferón beta 100 veces superiores a las recomendadas para humanos semanalmente (según una comparación del área de superficie corporal [ $\text{mg}/\text{m}^2$ ]), no se observaron efectos teratogénicos ni otros efectos adversos en el desarrollo fetal. La actividad abortiva fue evidente luego de 3 a 5 dosis a este nivel. No se observaron efectos abortivos en monas tratadas con 2 veces la dosis humana recomendada semanalmente (en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

### **8.3 Madres lactantes**

Se desconoce si AVONEX se excreta en la leche humana.

### **8.4 Uso pediátrico**

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

## **8.5 Uso geriátrico**

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

## **11 DESCRIPCIÓN**

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

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

### **11.1 Vial en polvo liofilizado de AVONEX**

El vial de AVONEX es un polvo liofilizado blanco a blancuzco estéril para la inyección intramuscular después de la reconstitución con el diluyente suministrado (agua estéril para la inyección conforme a la Convención de la Farmacopea de Estados Unidos [U.S. Pharmacopeia, USP]). Cada vial de AVONEX reconstituido contiene 30 microgramos de interferón beta-1a; 15 mg de albúmina (humana) conforme a la USP; 5.8 mg de cloruro de sodio conforme a la USP; 5.7 mg de fosfato de sodio dibásico conforme a la USP, y 1.2 mg de fosfato de sodio monobásico conforme a la USP en 1.0 ml con un pH de aproximadamente 7.3.

### **11.2 Jeringa precargada para un solo uso AVONEX**

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

### **11.3 Autoinyector precargado para un solo uso AVONEX PEN**

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

## **12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

### **12.1 Mecanismo de acción**

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

## 12.2 Farmacodinámica

Los interferones (IFN) son una familia de proteínas que se originan naturalmente, producidas por células eucarióticas en respuesta a infecciones virales y otros agentes biológicos. Se han definido tres tipos principales de interferones: tipo I (IFN-alfa, beta, épsilon, kappa y omega), tipo II (IFN-gamma) y tipo III (IFN-lambda). El interferón-beta es miembro del subconjunto del tipo I de interferones. Los interferones del tipo I tienen actividades biológicas considerablemente superpuestas, pero también diferentes. Las bioactividades de todos los IFN, incluido el IFN-beta, se inducen mediante la unión de receptores específicos en las membranas de las células humanas. Las diferencias en las bioactividades inducidas por los tres subtipos principales de interferones probablemente reflejan las diferencias en las vías de transducción de señales inducidas por la señalización a través de sus receptores específicos.

El interferón beta ejerce sus efectos biológicos al unir los receptores específicos en la superficie de las células humanas. Esta unión inicia una sucesión compleja de eventos intracelulares que provoca la expresión de numerosos marcadores y productos génicos inducidos por el interferón. Estos incluyen 2'-5'-oligoadenilato sintetasa,  $\beta_2$  microglobulina y neopterina. Estos productos se han medido en el suero y fracciones celulares de la sangre extraída de pacientes tratados con AVONEX.

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

## 12.3 Farmacocinética

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

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

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

AVONEX induce los marcadores de respuesta biológica (p. ej., neopterina y  $\beta_2$  microglobulina) luego de dosis parenterales de 15 microgramos a 75 microgramos en sujetos sanos y pacientes tratados. Los niveles de marcadores de respuesta biológica aumentan dentro de 12 horas de la administración de la dosis y permanecen elevados por lo menos durante 4 días. Generalmente, los niveles máximos de marcadores de respuesta biológica se observan a las 48 horas de la administración de la dosis. Se desconoce la relación de los niveles de AVONEX en suero o de los niveles de estos marcadores de respuesta biológica inducidos con los mecanismos por los cuales AVONEX ejerce sus efectos en la esclerosis múltiple.

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

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

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

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

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

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

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

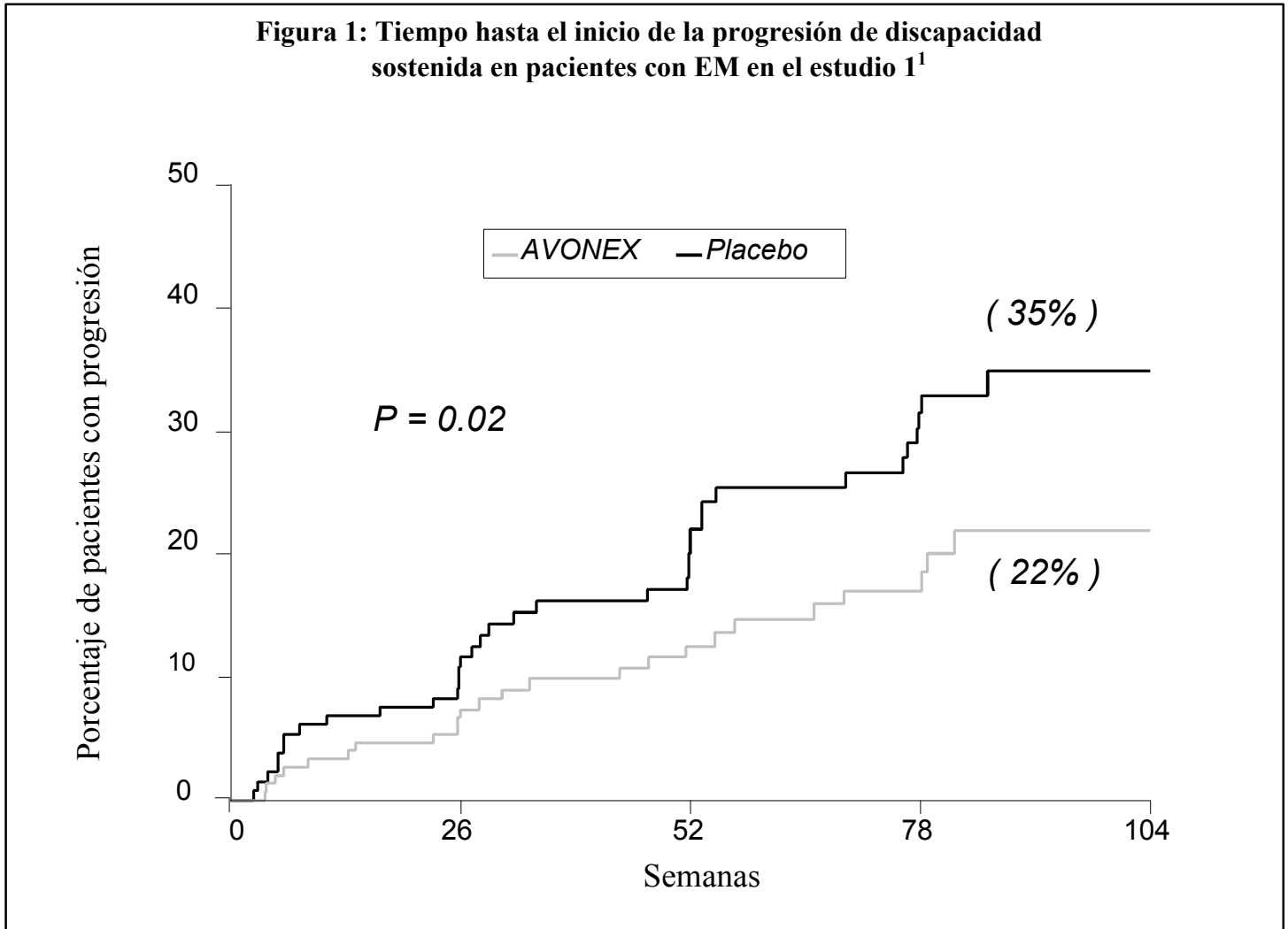
Todos los pacientes tuvieron un diagnóstico confirmado de esclerosis múltiple durante al menos 1 año de duración y tuvieron por lo menos 2 exacerbaciones en los 3 años anteriores al ingreso al estudio (o 1 por año si la duración de la enfermedad fue inferior a los 3 años). En el ingreso, los participantes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

### Discapacidad

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



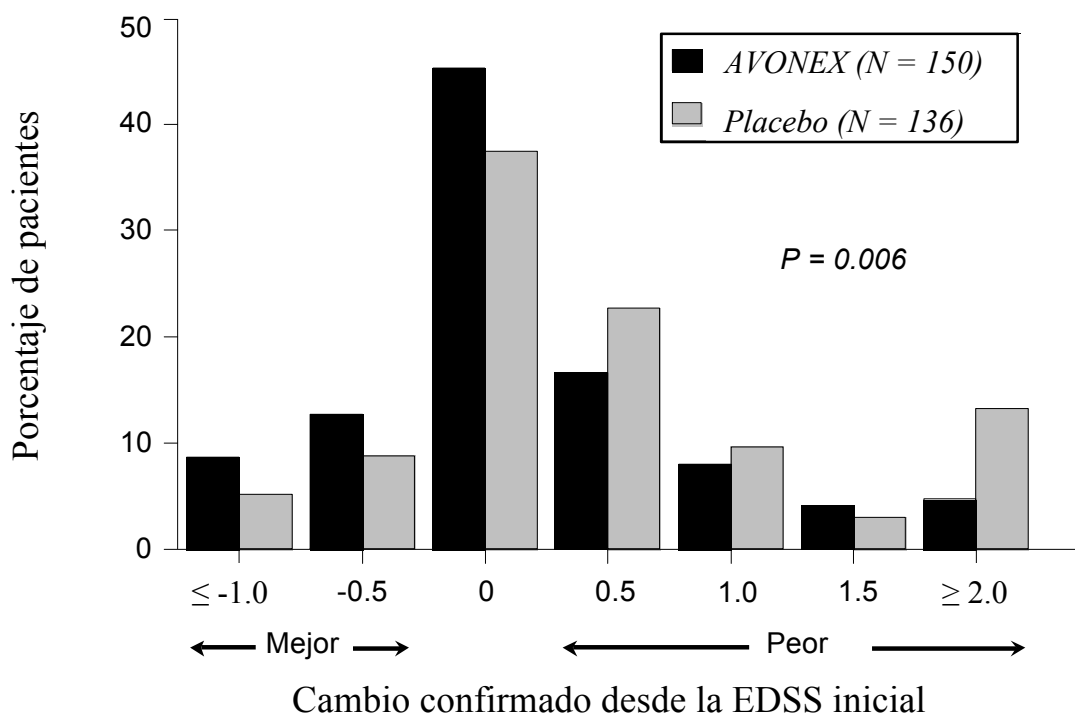
Como se muestra en la [Figura 1](#), el tiempo hasta el inicio de una progresión sostenida en discapacidad fue significativamente más prolongado en pacientes tratados con AVONEX que en pacientes tratados con placebo en el estudio 1 ( $p = 0.02$ ). El porcentaje de pacientes que tuvieron un progreso antes del fin de los 2 años fue del 35% para los pacientes tratados con placebo y del 22% para los pacientes tratados con AVONEX. Esto representa una reducción relativa del 37% del riesgo de discapacidad acumulativa en el grupo tratado con AVONEX en comparación con el grupo tratado con placebo.



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

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

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



### Exacerbaciones

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

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

### Resultados de las IRM

Se obtuvieron resonancias magnéticas (IRM) con contraste de Gadolinio (Gd) y ponderadas en T2 del cerebro de la mayoría de los pacientes en el inicio y al final del año 1 y del año 2 del tratamiento. Los resultados secundarios incluyeron la cantidad y el volumen de las lesiones con contraste de Gd y el volumen de las lesiones ponderado en T2. Las lesiones con contraste de Gd observadas en las IRM representan áreas de degradación de la barrera hematoencefálica que se consideraron secundarias a la inflamación. Los pacientes tratados con AVONEX demostraron una cantidad significativamente menor de lesiones con contraste de Gd después del año 1 y del año 2 del tratamiento que los pacientes tratados con placebo ( $p \leq 0.05$ ; consulte [Tabla 3](#)). En cuanto al volumen de las lesiones con contraste de Gd, se mostraron efectos del tratamiento similares en los grupos de AVONEX y del placebo ( $p \leq 0.03$ ). El cambio de porcentaje en el volumen de las lesiones ponderadas en T2 desde el ingreso en el estudio hasta el año 1 fue significativamente menor en los pacientes tratados con AVONEX que en los pacientes tratados con placebo ( $p = 0.02$ ). No se observó una diferencia significativa en el cambio del volumen de las lesiones ponderadas en T2 entre el ingreso en el estudio y el año 2 en los grupos de AVONEX y del placebo.

Se desconoce la relación exacta entre los resultados de las IRM y el estado clínico de pacientes con EM. La trascendencia de los resultados de las IRM con respecto al pronóstico en estos estudios no se ha evaluado.

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

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

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

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

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

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

*Nota: (N: , ) indica la cantidad de pacientes evaluables del placebo y de AVONEX, respectivamente.*

<sup>1</sup>*Los datos de los pacientes incluidos en este análisis representan los períodos variables del estudio.*

<sup>2</sup>*Analizado con una prueba de Mantel-Cox (del orden logarítmico).*

<sup>3</sup>*Analizado con una prueba de suma de rangos Mann-Whitney.*

<sup>4</sup>*Analizado con una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel.*

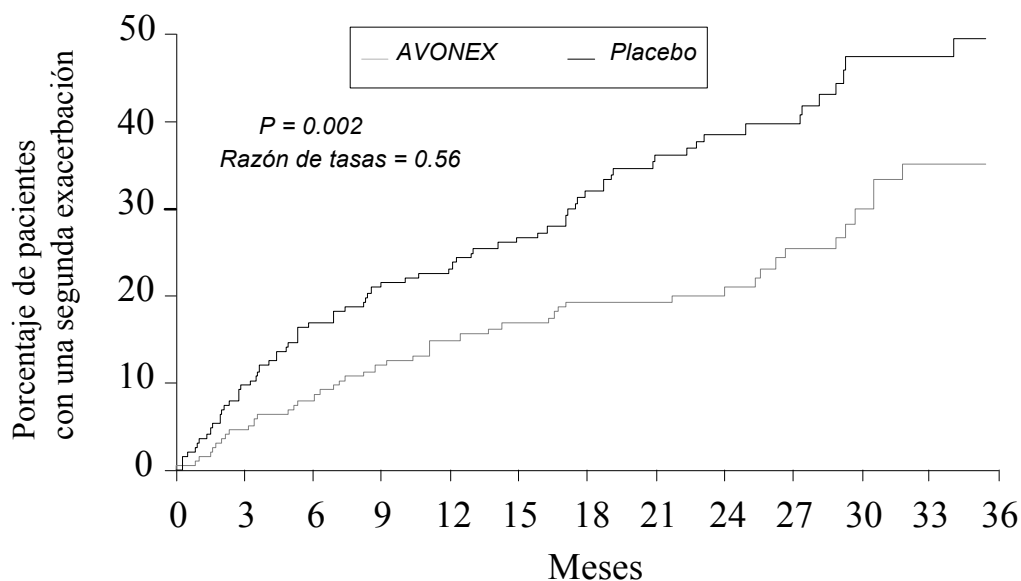
<sup>5</sup>*Analizado con una prueba de cociente de verosimilitudes.*

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

#### ***Exacerbaciones***

En el estudio 2, la principal medición de resultados fue la aparición de una segunda exacerbación en una región anatómicamente definida del sistema nervioso central. El tiempo de aparición de una segunda exacerbación tuvo un retraso significativo en los pacientes tratados con AVONEX en comparación con los pacientes tratados con el placebo (p = 0.002). Las estimaciones de Kaplan-Meier del porcentaje de pacientes que presentaban una exacerbación dentro de las 24 horas fueron el 39% en el grupo del placebo y el 21% en el grupo de AVONEX (consulte la [Figura 3](#)). La tasa relativa de aparición de una segunda exacerbación en el grupo de AVONEX fue 0.56 de la tasa en el grupo del placebo (intervalo de confianza del 95% de 0.38 a 0.81).

**Figura 3: Tiempo hasta el inicio de una segunda exacerbación en el estudio 2<sup>1</sup>**



**Cantidad de sujetos en riesgo**

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

<sup>1</sup> Metodología de Kaplan-Meier

**Resultados de las IRM**

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

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

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

<sup>1</sup> Valor de p <0.001

<sup>2</sup> Valor de p <0.03

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

## 16 FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

### 16.1 Vial en polvo liofilizado de AVONEX

El vial de AVONEX se suministra como polvo liofilizado en un vial para un solo uso que contiene 33 microgramos (6.6 millones de unidades internacionales) de interferón beta-1a; 16.5 mg de albúmina (humana) conforme a la USP; 6.4 mg de cloruro de sodio conforme a la USP; 6.3 mg de fosfato de sodio dibásico conforme a la USP y 1.3 mg de fosfato de sodio monobásico conforme a la USP y no contiene conservantes. El diluyente se suministra en un vial para un solo uso (agua estéril para inyección conforme a la USP).

Los viales liofilizados de AVONEX están disponibles en la siguiente configuración del envase (NDC 59627-111-03): un envase que contiene cuatro paquetes de dosis de administración (cada uno incluye un vial de AVONEX, un vial de diluyente de 10 ml, dos toallitas con alcohol, un apósito de gasa, una jeringa de 3 ml, un dispositivo de acceso al vial MICRO PIN<sup>®\*</sup>, una aguja de 1¼ pulgadas y calibre 23 y un vendaje adhesivo).

Los viales de AVONEX se deben almacenar en un refrigerador a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F). Si no se puede refrigerar el producto, los viales de AVONEX pueden almacenarse a una temperatura de 25 °C (77 °F) durante un período de 30 días como máximo. NO LO EXPONGA A ALTAS TEMPERATURAS. NO LO CONGEELE. Protéjalo de la luz. No use después de la fecha de vencimiento impresa en el vial. Luego de la reconstitución, se recomienda que el producto se use lo antes posible dentro de 6 horas almacenado a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F). NO CONGEELE AVONEX RECONSTITUIDO.

## 16.2 Jeringa precargada para un solo uso AVONEX

La jeringa precargada de AVONEX se suministra como una formulación estéril y líquida sin albúmina que contiene 30 microgramos de interferón beta-1a; 0.79 mg de trihidrato de acetato de sodio conforme a la USP; 0.25 mg de ácido acético glacial conforme a la USP; 15.8 mg de clorhidrato de arginina conforme a la USP, y 0.025 mg de polisorbato 20 en agua para inyección conforme a la USP. Cada jeringa de vidrio precargada contiene 0.5 ml para la inyección intramuscular.

Las jeringas precargadas de AVONEX están disponibles en la siguiente configuración del envase (NDC 59627-222-05): un envase que contiene cuatro paquetes de dosis de administración (cada una de estas con una jeringa para un solo uso de AVONEX y una aguja de 1¼ pulgadas y calibre 23) y una bolsa complementaria resellable que contiene 4 toallitas con alcohol, 4 apósitos de gasa y 4 vendajes adhesivos.

Las jeringas precargadas de AVONEX se deben almacenar en un refrigerador a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F). Una vez lo saque del refrigerador, se debe dejar que AVONEX en la jeringa precargada adquiera la temperatura ambiente (alrededor de 30 minutos). No use fuentes de calor externo, como agua caliente, para entibiar AVONEX en la jeringa precargada. Si no se puede refrigerar el producto, AVONEX en la jeringa precargada se puede almacenar a una temperatura ≤ 25 °C (77 °F) durante un período de 7 días como máximo. Una vez que el producto se retira del refrigerador, no se debe almacenar a una temperatura superior a 25 °C (77 °F). Si el producto se ha expuesto a condiciones que no sean las recomendadas, **DESECHE EL PRODUCTO y NO LO USE. NO LO EXPONGA A ALTAS TEMPERATURAS. NO LO CONGELE.** Protéjalo de la luz. No use después de la fecha de vencimiento impresa en la jeringa.

## 16.3 Autoinyector precargado para un solo uso AVONEX PEN

AVONEX PEN se suministra como una formulación estéril y líquida sin albúmina que contiene 30 microgramos de interferón beta-1a; 0.79 mg de trihidrato de acetato de sodio conforme a la USP; 0.25 mg de ácido acético glacial conforme a la USP; 15.8 mg de clorhidrato de arginina conforme a la USP, y 0.025 mg de polisorbato 20 en agua para inyección conforme a la USP. Cada autoinyector precargado para un solo uso contiene 0.5 ml para la inyección intramuscular.

Los autoinyectores precargados para un solo uso AVONEX PEN están disponibles en la siguiente configuración de envase (NDC 59627-333-04): un envase que contiene cuatro paquetes de dosis de administración de AVONEX PEN (cada una con un autoinyector AVONEX PEN, una aguja de calibre 25 y 5/8 pulgada y una tapa de AVONEX PEN) y una bolsa complementaria resellable que contiene 4 toallitas con alcohol, 4 apósitos de gasa y 4 vendajes adhesivos.

AVONEX PEN se debe almacenar en un refrigerador a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F). Una vez que lo saque del refrigerador, se debe dejar que AVONEX PEN adquiera la temperatura ambiente (alrededor de 30 minutos). No use fuentes de calor externo, como agua caliente, para entibiar AVONEX. Si no se puede refrigerar el producto, AVONEX PEN se puede almacenar a una temperatura ≤ 25 °C (77 °F) durante un período de 7 días como máximo. Una vez que el producto se retira del refrigerador, no se debe almacenar a una temperatura superior a 25 °C (77 °F). Si el producto se ha expuesto a condiciones que no sean las recomendadas, **DESECHE EL PRODUCTO y NO LO USE. NO LO EXPONGA A ALTAS TEMPERATURAS. NO LO CONGELE.** Protéjalo de la luz. No use después de la fecha de vencimiento impresa en el autoinyector precargado.

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

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

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

Informe a los pacientes que el capuchón de la punta de la jeringa precargada de este producto contiene látex de goma natural que puede causar reacciones alérgicas.

### Instrucciones sobre la técnica y el procedimiento de autoinyección

Proporcione las instrucciones adecuadas para la reconstitución de AVONEX y los métodos de autoinyección, que incluyen la revisión detenida de la Guía de medicamentos de AVONEX. Enseñe a los pacientes a usar una técnica aséptica cuando administren AVONEX.

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

Informe a los pacientes lo siguiente:

- sobre la importancia de alternar las áreas de inyección con cada dosis para minimizar la probabilidad de reacciones en el lugar de la inyección. [Consulte la sección *Elija el lugar de la inyección de la Guía de medicamentos*].
- NO inyectar en un área del cuerpo donde la piel esté irritada, enrojecida, amoratada, infectada o con cicatrices de algún tipo
- revisar el lugar de la inyección 2 horas después para detectar enrojecimiento, inflamación o sensibilidad
- comunicarse con su proveedor de atención médica si tienen una reacción cutánea y no desaparece al cabo de algunos días

### Embarazo

Comuniqué a las pacientes que AVONEX no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que el posible beneficio justifique el posible riesgo para el feto [consulte [Uso en poblaciones especiales \(8.1\)](#)].

### Depresión

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

### Enfermedades hepáticas

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

### Reacciones alérgicas y anafilaxia

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



### Insuficiencia cardíaca congestiva

Comuníquese a los pacientes que se ha informado empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva preexistente en pacientes que usaron AVONEX. Comuníquese a los pacientes los síntomas del empeoramiento de una enfermedad cardíaca e indíqueles que deben informarlos de inmediato a su médico [consulte [Advertencias y precauciones \(5.4\)](#)].

### Convulsiones

Asesore a los pacientes sobre las convulsiones que se han informado en pacientes que usan AVONEX. Instruya a los pacientes que informen las convulsiones inmediatamente a su médico [consulte [Advertencias y precauciones \(5.7\)](#)].

### Síntomas similares a los de la gripe

Informe a los pacientes que los síntomas similares a los de la gripe son frecuentes luego del inicio de la terapia con AVONEX [consulte [Posología y administración \(2.3\)](#) y [Reacciones adversas \(6\)](#)]. Comuníquese a los pacientes que iniciar con una dosis menor a 30 microgramos que aumenta a lo largo de 3 semanas reduce la incidencia y la intensidad de los síntomas similares a los de la gripe.

Fabricado por:

Biogen Inc.

Cambridge, MA 02142 EE. UU.

Licencia n.º 1697 en los EE. UU.

© Biogen [1996-2016]. Todos los derechos reservados.

1-800-456-2255

\*MICRO PIN<sup>®</sup> es una marca comercial de B. Braun Medical Inc.