

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Betaferon 250 microgramos/ml, polvo y disolvente para solución inyectable

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Interferón beta-1b\* recombinante 250 microgramos (8,0 millones de UI) por ml de solución reconstituida.

Betaferon contiene 300 microgramos (9,6 millones de UI) de interferón beta-1b recombinante por vial.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

\* producido por ingeniería genética a partir de una cepa de *Escherichia coli*.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo estéril, blanco o casi blanco.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Betaferon está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes que presentan un único episodio desmielinizante, con un proceso inflamatorio activo, si es lo suficientemente grave como para justificar un tratamiento con corticosteroides intravenosos, si se han excluido otros diagnósticos, y si se determina que hay un riesgo elevado de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida (ver sección 5.1).
- Pacientes con esclerosis múltiple remitente-recidivante y dos o más recaídas en los dos últimos años.
- Pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva que presentan enfermedad activa, demostrada por la aparición de recaídas.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Betaferon se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de esta enfermedad.

#### Posología

##### *Adultos*

La dosis recomendada de Betaferon es de 250 microgramos (8,0 millones de UI), correspondiente a 1 ml de solución reconstituida (ver sección 6.6), inyectada por vía subcutánea en días alternos.

##### *Población pediátrica*

No se han realizado ensayos clínicos ni estudios farmacocinéticos formales en niños o adolescentes. Sin embargo, los limitados datos publicados sugieren que el perfil de seguridad en los adolescentes de 12 a 16 años tratados con 8,0 millones de UI de Betaferon por vía subcutánea en días alternos es similar al observado en los adultos. No hay información sobre el uso de Betaferon en niños menores de 12 años. Por lo tanto, Betaferon no debe emplearse en esta población.

En general, se recomienda ajustar la dosis al iniciar el tratamiento.

Se debe comenzar con 62,5 microgramos (0,25 ml) por vía subcutánea en días alternos e ir aumentando paulatinamente hasta una dosis de 250 microgramos (1,0 ml) en días alternos (ver Tabla A). El periodo de escalado de la dosis puede modificarse si se presentan reacciones adversas significativas. Para obtener la eficacia adecuada deben alcanzarse dosis de 250 microgramos (1,0 ml) en días alternos.

Se dispone de un envase para escalado de la dosis, compuesto por cuatro envases triples para el periodo de escalado de dosis y el tratamiento inicial del paciente con Betaferon. Este envase satisface las necesidades del paciente para las primeras 12 inyecciones. Los envases triples están coloreados de diferente modo (ver sección 6.5).

Tabla A: Pauta de escalado de dosis\*

día de tratamiento	dosis	volumen
1, 3, 5	62,5 microgramos	0,25 ml
7, 9, 11	125 microgramos	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 microgramos	0,75 ml
19, 21, 23 y siguientes	250 microgramos	1,0 ml

\* El periodo de escalado de dosis puede modificarse si se presentan reacciones adversas significativas.

No está completamente establecida la dosis óptima.

A día de hoy, no se conoce durante cuánto tiempo debe ser tratado el paciente. Se dispone de datos de seguimiento de ensayos clínicos controlados de pacientes con EM (esclerosis múltiple) remitente-recidivante durante un máximo de 5 años y de pacientes con EM secundaria progresiva durante un máximo de 3 años. Para la EM remitente-recidivante se ha demostrado eficacia del tratamiento durante los primeros dos años. Los datos disponibles para los otros tres años son consistentes con una eficacia del tratamiento con Betaferon mantenida durante todo el periodo.

En los pacientes con un único acontecimiento clínico sugestivo de esclerosis múltiple, la progresión a una esclerosis clínicamente definida se retrasó significativamente durante un período de cinco años.

No se recomienda el tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante que hayan sufrido menos de dos recaídas en los dos años anteriores, ni en pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva que no hayan tenido enfermedad activa en los 2 años anteriores.

El tratamiento con Betaferon se debe suspender si el paciente no responde a éste y, por ejemplo, tiene lugar una progresión continua según la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (EAED) durante 6 meses o requiere tratamiento adicional con ACTH (hormona adenocorticotropa o corticotropina) o corticoides en tres ocasiones, como mínimo, durante un período de un año a pesar del tratamiento con Betaferon.

#### Forma de administración

Para inyección subcutánea.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

#### **4.3 Contraindicaciones**

- Inicio del tratamiento en el embarazo (ver sección 4.6).
- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al interferón beta natural o recombinante, albúmina humana o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con depresión grave y/o ideación suicida (ver secciones 4.4 y 4.8).
- Pacientes con hepatopatía descompensada (ver secciones 4.4, 4.5 y 4.8).

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Trastornos del sistema inmunológico

La administración de citocinas a pacientes que presentan gammapatía monoclonal preexistente se ha asociado al desarrollo del síndrome de extravasación capilar sistémica con síntomas parecidos al shock y desenlace fatal.

##### Trastornos gastrointestinales

En casos raros se ha observado pancreatitis con el uso de Betaferon, asociada a menudo a hipertrigliceridemia.

##### Trastornos del sistema nervioso

Betaferon debe administrarse con precaución a los pacientes con trastornos depresivos previos o actuales, particularmente a aquellos con antecedentes de ideación suicida (ver sección 4.3). Se sabe que la depresión y la ideación suicida ocurren con mayor frecuencia en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el tratamiento con interferón. Se debe aconsejar a los pacientes tratados con Betaferon que notifiquen inmediatamente a su médico cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida. Los pacientes que presenten depresión deben ser estrechamente vigilados durante el tratamiento con Betaferon y tratados apropiadamente. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con Betaferon (ver también secciones 4.3 y 4.8).

Betaferon se debe administrar con precaución a los pacientes que presentan antecedentes de trastornos convulsivos y a aquellos que reciben tratamiento con anticonvulsivantes, particularmente si su epilepsia no está controlada adecuadamente con el tratamiento anticonvulsivante (ver secciones 4.5 y 4.8).

Este producto contiene albúmina humana y, por ello, conlleva un riesgo potencial de transmisión de enfermedades víricas. No puede excluirse un riesgo de transmisión de la enfermedad de Creutzfeld-Jacob (ECJ).

##### Pruebas de laboratorio

Se recomienda realizar pruebas de la función tiroidea regularmente en pacientes que presentan antecedentes de disfunción tiroidea o cuando esté clínicamente indicado.

Además de aquellas pruebas de laboratorio normalmente requeridas para el seguimiento de pacientes con esclerosis múltiple, antes del inicio, a intervalos regulares tras comenzar el tratamiento con Betaferon, y después periódicamente en ausencia de síntomas clínicos, se recomienda realizar recuentos hemáticos completos con fórmula leucocitaria, recuentos plaquetarios, y parámetros bioquímicos en sangre, incluyendo pruebas de función hepática (entre ellas, AST (SGOT), ALT (SGPT) y  $\gamma$ -GT).

Los pacientes con anemia, trombocitopenia o leucopenia (aislada o en cualquier combinación) pueden requerir una vigilancia más frecuente de los recuentos hemáticos completos, con fórmula leucocitaria y recuento plaquetario. Los pacientes que desarrollen neutropenia deberán someterse a un cuidadoso seguimiento por la aparición de fiebre o infección. Se han notificado casos de trombocitopenia con reducciones importantes del número de plaquetas.

##### Trastornos hepato biliares

Con mucha frecuencia, durante los ensayos clínicos se detectaron aumentos asintomáticos de las transaminasas séricas, en la mayoría de los casos leves y pasajeros, en pacientes tratados con Betaferon. Al igual que con otros interferones beta, raramente se notificó daño hepático grave, incluyendo casos de fallo hepático, en pacientes tratados con Betaferon. Los acontecimientos más graves ocurrieron a menudo en pacientes expuestos a otros medicamentos o sustancias conocidas por estar asociadas a hepatotoxicidad, o en presencia de patologías concomitantes (p. ej. enfermedad maligna con metástasis, infección grave y sepsis, alcoholismo).

Se debe hacer un seguimiento de los pacientes para detectar signos de daño hepático. Si se detecta un aumento de las transaminasas en suero, debe llevarse a cabo un seguimiento cuidadoso y una investigación. Se debe considerar la retirada del tratamiento con Betaferon si los niveles se incrementan de una manera significativa, o si van acompañados de síntomas como ictericia. En ausencia de evidencia clínica de que exista daño hepático, y después de la normalización de las enzimas hepáticas, puede considerarse una reanudación del tratamiento con un seguimiento apropiado de las funciones hepáticas.

#### Trastornos renales y urinarios

Se debe extremar la precaución y considerar una estrecha vigilancia de los pacientes a los que se administra interferón beta y presentan fallo renal grave.

#### Síndrome nefrótico

Se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes, incluyendo glomeruloesclerosis focal y segmentaria colapsante (GEFS), enfermedad con cambios mínimos (ECM), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) y glomerulonefritis membranosa (GNM) durante el tratamiento con medicamentos a base de interferón beta. Los acontecimientos se notificaron en diversos momentos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con interferón-beta. Se recomienda monitorizar periódicamente los signos o síntomas precoces, tales como edema, proteinuria y deterioro de la función renal, especialmente en pacientes con mayor riesgo de enfermedad renal. Es necesario tratar inmediatamente el síndrome nefrótico y considerar la interrupción del tratamiento con Betaferon.

#### Trastornos cardíacos

Betaferon también debe ser usado con precaución en los pacientes que presentan antecedentes de trastornos cardíacos. Se debe vigilar un posible empeoramiento de la patología cardíaca de los pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes significativas tales como insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria o arritmia, especialmente durante el inicio del tratamiento con Betaferon.

Aunque no hay constancia de que Betaferon tenga una toxicidad cardíaca directa, los síntomas del síndrome de tipo gripal asociado a los interferones beta puede suponer una sobrecarga para los pacientes que presenten enfermedades cardíacas preexistentes significativas. Durante el periodo post-comercialización, en raras ocasiones se han recibido casos de empeoramiento del estado cardiológico de los pacientes que presentan enfermedad cardíaca preexistente significativa, asociados temporalmente con el inicio del tratamiento con Betaferon.

Se ha notificado la aparición de miocardiopatía en raras ocasiones. Si esto ocurriera, y se sospechara de alguna relación causal con Betaferon, debe interrumpirse el tratamiento.

#### Microangiopatía trombótica (MAT)

Se han notificado casos de MAT, manifestada como púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), incluidos casos mortales, con medicamentos con interferón beta. Los acontecimientos se notificaron en diferentes momentos del tratamiento y pueden ocurrir transcurridas varias semanas o años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las manifestaciones clínicas incipientes incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (por ejemplo, confusión, paresia) e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio sugestivos de MAT incluyen disminución del recuento de plaquetas, aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) en suero debido a la hemólisis y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en un frotis de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de MAT, se recomienda realizar más pruebas para controlar los niveles de plaquetas en sangre, la LDH en suero, frotis de sangre y función renal. Si se diagnostica MAT, es preciso iniciar el tratamiento inmediatamente (considerar recambio plasmático) y se recomienda suspender inmediatamente Betaferon.

### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Pueden presentarse reacciones graves de hipersensibilidad (reacciones agudas, raras pero graves, tales como broncoespasmo, anafilaxia y urticaria). Ante la aparición de reacciones graves, se debe suspender la administración de Betaferon e instaurar el tratamiento médico adecuado.

Se ha notificado necrosis en el lugar de inyección en pacientes que utilizan Betaferon (ver sección 4.8). Puede ser extensa y podría incluir la fascia muscular así como el tejido adiposo, pudiendo por lo tanto dar como resultado la formación de cicatrices. Ocasionalmente se ha requerido un desbridamiento y, con menor frecuencia, un injerto de piel, pudiendo tardar la curación hasta 6 meses.

Si el paciente experimenta alguna rotura en la piel, que puede estar asociada a hinchazón o salida de fluido por el lugar de la inyección, se debe aconsejar al paciente que consulte con su médico antes de continuar con las inyecciones de Betaferon.

Si el paciente presenta múltiples lesiones debe interrumpirse el tratamiento con Betaferon hasta su curación. Los pacientes que presentan lesiones únicas pueden continuar con Betaferon siempre que la necrosis no sea demasiado extensa, ya que en algunos pacientes se ha producido la curación de la necrosis en el lugar de inyección mientras continuaban con el tratamiento de Betaferon.

Con objeto de minimizar el riesgo de necrosis en el lugar de inyección, debe aconsejarse a los pacientes:

- utilizar una técnica de inyección aséptica.
- alternar los lugares de inyección con cada dosis.

La incidencia de reacciones en el lugar de la inyección puede disminuir si se utiliza un autoinyector. En el estudio fundamental en pacientes que presentaban un único episodio clínico sugestivo de esclerosis múltiple se utilizó autoinyector en la mayoría de los pacientes. Las reacciones y la necrosis en el lugar de la inyección fueron observadas con menos frecuencia en este estudio que en los demás estudios fundamentales.

El procedimiento de autoinyección por parte del paciente debe ser revisado de manera periódica, especialmente si han aparecido reacciones en el lugar de inyección.

### Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe una inmunogenicidad potencial. En los ensayos clínicos controlados se recogieron muestras de sangre cada 3 meses para vigilar la aparición de anticuerpos frente a Betaferon.

En los diferentes ensayos clínicos controlados en esclerosis múltiple remitente recidivante y en la esclerosis múltiple progresiva secundaria, entre el 23% y el 41% de los pacientes desarrollaron actividad neutralizante en suero contra el interferón beta-1b, confirmada por títulos positivos en, al menos, dos ocasiones consecutivas; de estos pacientes, entre el 43% y el 55% evolucionaron hacia una estabilización, negativizando en suero los títulos de los anticuerpos (aparición de dos títulos negativos consecutivos) durante el período de observación posterior del estudio correspondiente.

La aparición de actividad neutralizante en estos estudios se asocia con una disminución de la eficacia clínica solamente en relación con la actividad de las recaídas. Algunos análisis sugieren que este efecto puede ser mayor en los pacientes que presentan los títulos más elevados de actividad neutralizante.

En el estudio en pacientes que presentan un único acontecimiento clínico sugestivo de esclerosis múltiple se observó actividad neutralizante medida cada 6 meses al menos una vez en el 32% (89 casos) de los pacientes tratados inmediatamente con Betaferon, de los cuales el 60% (53 casos) volvieron a una situación negativa, basada en la última evaluación disponible en cuanto a actividad neutralizante durante el período de cinco años. El desarrollo de actividad neutralizante se asoció a un aumento significativo de las lesiones activas y volumen de las lesiones T2 en resonancia magnética.

Sin embargo, ello no pareció estar asociado con una disminución de la eficacia clínica durante este periodo (con respecto al tiempo hasta la aparición de esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD), al tiempo transcurrido hasta la progresión confirmada según la EAED y a la tasa de recaídas).

No se han asociado nuevas reacciones adversas con la aparición de actividad neutralizante.

Se ha demostrado *in vitro* que Betaferon presenta reacción cruzada con el interferón beta natural. Sin embargo, esto no se ha investigado *in vivo* y su significación clínica es incierta.

Son escasos y no concluyentes los datos de pacientes que, habiendo desarrollado actividad neutralizante, hayan completado el tratamiento con Betaferon.

La decisión de continuar o suspender el tratamiento se debe basar en todos los aspectos del estado de la enfermedad del paciente y no únicamente en el estado de la actividad neutralizante.

#### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones.

No se conoce el efecto de la administración de 250 microgramos (8,0 millones de UI) de Betaferon, en días alternos, sobre el metabolismo de fármacos en pacientes con esclerosis múltiple. El tratamiento de las recaídas con corticosteroides o ACTH durante hasta 28 días ha sido bien tolerado en pacientes que están recibiendo Betaferon.

No se recomienda el empleo concomitante de Betaferon con otros inmunomoduladores, con excepción de corticosteroides o ACTH, por la falta de experiencia clínica en pacientes de esclerosis múltiple.

Se ha notificado que los interferones originan una reducción de la actividad de enzimas dependientes del citocromo hepático P450, tanto en animales como en seres humanos. Por ello se debe tener precaución al administrar Betaferon en combinación con fármacos que tengan un estrecho índice terapéutico y dependan notablemente para su aclaramiento del sistema citocromo hepático P450, como por ejemplo los antiepilépticos. Deberá tenerse precaución adicional con cualquier medicación concomitante que afecte al sistema hematopoyético.

No se han realizado estudios de interacciones con antiepilépticos.

### **4.6 Embarazo y lactancia**

#### Embarazo

La información sobre el uso de Betaferon durante el embarazo es limitada. Los datos disponibles indican que puede existir un aumento del riesgo de aborto espontáneo. El inicio del tratamiento está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

#### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben tomar las medidas anticonceptivas adecuadas. Si la paciente se queda embarazada o tiene previsto hacerlo durante el tratamiento con Betaferon, debe ser informada de los peligros potenciales y se debe considerar la suspensión del tratamiento (ver sección 5.3). En pacientes que presentan una tasa de recaídas elevada antes del inicio del tratamiento, se debe sopesar el riesgo de una recaída grave tras la suspensión del tratamiento con Betaferon en caso de embarazo frente al posible aumento del riesgo de aborto espontáneo.

#### Lactancia

Se desconoce si el interferón beta-1b se excreta en la leche materna. A causa de la posible inducción de reacciones adversas graves en los lactantes, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Betaferon.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Los efectos adversos sobre el sistema nervioso central asociados al empleo de Betaferon podrían afectar la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria en pacientes susceptibles.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Al iniciarse el tratamiento son frecuentes las reacciones adversas, pero en general remiten al seguir con él. Las reacciones adversas que se presentan con más frecuencia son un complejo sintomático de tipo gripal (fiebre, escalofríos, artralgia, malestar, sudores, dolor de cabeza o mialgia), que se debe principalmente a los efectos farmacológicos del medicamento, y reacciones en el lugar de inyección. Las reacciones en el lugar de inyección se presentaron con frecuencia después de la administración de Betaferon. Enrojecimiento, hinchazón, pigmentación, inflamación, dolor, hipersensibilidad, necrosis y reacciones inespecíficas se asociaron de forma significativa al tratamiento con 250 microgramos (8,0 millones de UI) de Betaferon.

En general, se recomienda ajustar la dosis al inicio del tratamiento para aumentar la tolerabilidad a Betaferon (ver sección 4.2). La administración de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos también puede reducir la incidencia de los síntomas de tipo gripal. La incidencia de reacciones en el lugar de inyección puede reducirse mediante el uso de un autoinyector.

##### Tabla de reacciones adversas

La siguiente tabla de reacciones adversas está basada en los informes de los ensayos clínicos (*Tabla 1, acontecimientos adversos y alteraciones en las pruebas de laboratorio*) y en la farmacovigilancia posterior a la comercialización (*Tabla 2, frecuencias - en los casos en los que se conocen - basadas en los ensayos clínicos combinados [muy frecuentes,  $\geq 1/10$ ; frecuentes,  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco frecuentes,  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raras,  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ; muy raras,  $< 1/10.000$ ]) de Betaferon. La experiencia con Betaferon en pacientes con EM es limitada, por consiguiente, puede que algunas reacciones adversas que se presenten en muy raras ocasiones no hayan sido observadas todavía.*



*Tabla 1: Acontecimientos adversos y alteraciones en las pruebas de laboratorio con índices de incidencia  $\geq 10\%$  y sus porcentajes correspondientes con placebo; reacciones adversas asociadas significativamente  $< 10\%$  según informes procedentes de ensayos clínicos*

<b>Sistema de Clasificación de órganos</b>	<b>Acontecimiento único sugestivo de Esclerosis Múltiple (BENEFIT) #</b>	<b>Esclerosis múltiple secundaria progresiva (Estudio europeo)</b>	<b>Esclerosis múltiple secundaria progresiva (Estudio norteamericano)</b>	<b>Esclerosis múltiple recidivante remitente</b>
<b>Acontecimientos adversos y alteraciones en las pruebas de laboratorio</b>	<b>Betaferon 250 microgramos (placebo) n = 292 (n = 176)</b>	<b>Betaferon 250 microgramos (placebo) n = 360 (n = 358)</b>	<b>Betaferon 250 microgramos (placebo) n = 317 (n = 308)</b>	<b>Betaferon 250 microgramos (placebo) n = 124 (n = 123)</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección	6% (3%)	13% (11%)	11% (10%)	14% (13%)
Absceso	0% (1%)	4% (2%)	4% (5%)	1% (6%)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Descenso del recuento de linfocitos ( $< 1.500/\text{mm}^3$ ) $\times \wedge \circ$	79% (45%)	53% (28%)	88% (68%)	82% (67%)
Descenso del recuento absoluto de neutrófilos ( $< 1.500/\text{mm}^3$ ) $\times \wedge * \circ$	11% (2%)	18% (5%)	4% (10%)	18% (5%)
Descenso del recuento de leucocitos ( $< 3.000/\text{mm}^3$ ) $\times \wedge * \circ$	11% (2%)	13% (4%)	13% (4%)	16% (4%)
Linfoadenopatía	1% (1%)	3% (1%)	11% (5%)	14% (11%)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Descenso de la glucemia ( $< 55 \text{ mg/dl}$ ) $\times$	3% (5%)	27% (27%)	5% (3%)	15% (13%)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>				
Depresión	10% (11%)	24% (31%)	44% (41%)	25% (24%)
Ansiedad	3% (5%)	6% (5%)	10% (11%)	15% (13%)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Cefalea $\wedge$	27% (17%)	47% (41%)	55% (46%)	84% (77%)
Mareo	3% (4%)	14% (14%)	28% (26%)	35% (28%)
Insomnio	8% (4%)	12% (8%)	26% (25%)	31% (33%)
Migraña	2% (2%)	4% (3%)	5% (4%)	12% (7%)
Parestesias	16% (17%)	35% (39%)	40% (43%)	19% (21%)
<b>Trastornos oculares</b>				
Conjuntivitis	1% (1%)	2% (3%)	6% (6%)	12% (10%)
Visión anormal $\wedge$	3% (1%)	11% (15%)	11% (11%)	7% (4%)
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>				
Dolor de oído	0% (1%)	$< 1\%$ (1%)	6% (8%)	16% (15%)
<b>Trastornos cardíacos</b>				
Palpitación $*$	1% (1%)	2% (3%)	5% (2%)	8% (2%)
<b>Trastornos vasculares</b>				
Vasodilatación	0% (0%)	6% (4%)	13% (8%)	18% (17%)
Hipertensión $\circ$	2% (0%)	4% (2%)	9% (8%)	7% (2%)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				

Sistema de Clasificación de órganos	Acontecimiento único sugestivo de Esclerosis Múltiple (BENEFIT) #	Esclerosis múltiple secundaria progresiva (Estudio europeo)	Esclerosis múltiple secundaria progresiva (Estudio norteamericano)	Esclerosis múltiple recidivante remitente
	Betaferon 250 microgramos (placebo) n = 292 (n = 176)	Betaferon 250 microgramos (placebo) n = 360 (n = 358)	Betaferon 250 microgramos (placebo) n = 317 (n = 308)	Betaferon 250 microgramos (placebo) n = 124 (n = 123)
Acontecimientos adversos y alteraciones en las pruebas de laboratorio				
Infección del tracto respiratorio superior	18% (19%)	3% (2%)		
Sinusitis	4% (6%)	6% (6%)	16% (18%)	36% (26%)
Aumento de la tos	2% (2%)	5% (10%)	11% (15%)	31% (23%)
Disnea *	0% (0%)	3% (2%)	8% (6%)	8% (2%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	4% (2%)	7% (10%)	21% (19%)	35% (29%)
Estreñimiento	1% (1%)	12% (12%)	22% (24%)	24% (18%)
Náuseas	3% (4%)	13% (13%)	32% (30%)	48% (49%)
Vómitos <sup>^</sup>	5% (1%)	4% (6%)	10% (12%)	21% (19%)
Dolor abdominal <sup>o</sup>	5% (3%)	11% (6%)	18% (16%)	32% (24%)
<b>Trastornos hepato biliares</b>				
Aumento de alanina aminotransferasa (SGPT > 5 veces el valor basal) <sup>x^ ^ * o</sup>	18% (5%)	14% (5%)	4% (2%)	19% (6%)
Aumento de aspartato aminotransferasa (SGOT > 5 veces el valor basal) <sup>x^ ^ * o</sup>	6% (1%)	4% (1%)	2% (1%)	4% (0%)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Trastorno de la piel	1% (0%)	4% (4%)	19% (17%)	6% (8%)
Erupción cutánea <sup>^ o</sup>	11% (3%)	20% (12%)	26% (20%)	27% (32%)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Hipertonía <sup>o</sup>	2% (1%)	41% (31%)	57% (57%)	26% (24%)
Mialgia <sup>* o</sup>	8% (8%)	23% (9%)	19% (29%)	44% (28%)
Miastenia	2% (2%)	39% (40%)	57% (60%)	13% (10%)
Dolor de espalda	10% (7%)	26% (24%)	31% (32%)	36% (37%)
Dolor en las extremidades	6% (3%)	14% (12%)		0% (0%)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
Retención urinaria	1% (1%)	4% (6%)	15% (13%)	
Proteinuria positiva (> 1+) <sup>x</sup>	25% (26%)	14% (11%)	5% (5%)	5% (3%)
Frecuencia urinaria	1% (1%)	6% (5%)	12% (11%)	3% (5%)
Incontinencia urinaria	1% (1%)	8% (15%)	20% (19%)	2% (1%)
Urgencia urinaria	1% (1%)	8% (7%)	21% (17%)	4% (2%)
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>				
Dismenorrea	2% (0%)	<1% (<1%)	6% (5%)	18% (11%)
Trastornos menstruales *	1% (2%)	9% (13%)	10% (8%)	17% (8%)
Metrorragia	2% (0%)	12% (6%)	10% (10%)	15% (8%)
Impotencia	1% (0%)	7% (4%)	10% (11%)	2% (1%)

<b>Sistema de Clasificación de órganos</b>	<b>Acontecimiento único sugestivo de Esclerosis Múltiple (BENEFIT) #</b>	<b>Esclerosis múltiple secundaria progresiva (Estudio europeo)</b>	<b>Esclerosis múltiple secundaria progresiva (Estudio norteamericano)</b>	<b>Esclerosis múltiple recidivante remitente</b>
<b>Acontecimientos adversos y alteraciones en las pruebas de laboratorio</b>	<b>Betaferon 250 microgramos (placebo) n = 292 (n = 176)</b>	<b>Betaferon 250 microgramos (placebo) n = 360 (n = 358)</b>	<b>Betaferon 250 microgramos (placebo) n = 317 (n = 308)</b>	<b>Betaferon 250 microgramos (placebo) n = 124 (n = 123)</b>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Reacción en el lugar de inyección (varios tipos) <sup>^ * ° §</sup>	52% (11%)	78% (20%)	89% (37%)	85% (37%)
Necrosis en el lugar de inyección <sup>* °</sup>	1% (0%)	5% (0%)	6% (0%)	5% (0%)
Complejo sintomático de tipo gripal <sup>&amp; ^ * °</sup>	44% (18%)	61% (40%)	43% (33%)	52% (48%)
Fiebre <sup>^ * °</sup>	13% (5%)	40% (13%)	29% (24%)	59% (41%)
Dolor	4% (4%)	31% (25%)	59% (59%)	52% (48%)
Dolor torácico <sup>°</sup>	1% (0%)	5% (4%)	15% (8%)	15% (15%)
Edema periférico	0% (0%)	7% (7%)	21% (18%)	7% (8%)
Astenia <sup>*</sup>	22% (17%)	63% (58%)	64% (58%)	49% (35%)
Escalofríos <sup>^ * °</sup>	5% (1%)	23% (7%)	22% (12%)	46% (19%)
Sudoración <sup>*</sup>	2% (1%)	6% (6%)	10% (10%)	23% (11%)
Malestar <sup>*</sup>	0% (1%)	8% (5%)	6% (2%)	15% (3%)
<p>× Alteración en una prueba de laboratorio</p> <p><sup>^</sup> Asociado significativamente al tratamiento con Betaferon en pacientes con un primer episodio sugestivo de EM, p &lt; 0,05</p> <p><sup>*</sup> Asociado significativamente al tratamiento con Betaferon en la EMRR, p &lt; 0,05</p> <p><sup>°</sup> Asociado significativamente al tratamiento con Betaferon en la EMSP, p &lt; 0,05</p> <p><sup>§</sup> Reacción en el lugar de inyección (varios tipos): Comprende todas los acontecimientos adversos que se producen en el lugar de inyección, es decir, los siguientes términos: hemorragia en el lugar de inyección, hipersensibilidad en el lugar de inyección, inflamación en el lugar de inyección, nódulo en el lugar de inyección, necrosis en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección, edema en el lugar de inyección y atrofia en el lugar de inyección.</p> <p><sup>&amp;</sup> “Complejo sintomático de tipo gripal”: Se refiere a un síndrome y/o combinación donde se producen, al menos, dos acontecimientos adversos de entre los siguientes: fiebre, escalofríos, mialgia, malestar y sudoración.</p> <p><sup>#</sup> Durante el estudio de seguimiento BENEFIT, no se observó ningún cambio del perfil de riesgo conocido de Betaferon.</p>				

El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.

*Tabla 2: Reacciones adversas identificadas durante el seguimiento post-comercialización (cuando se conocieron las frecuencias, éstas se calcularon a partir de los datos agrupados de ensayos clínicos combinados, N = 1.093)*

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Muy frecuentes (<math>\geq 1/10</math>)<sup>1</sup></b>	<b>Frecuentes (<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)<sup>1</sup></b>	<b>Poco frecuentes (<math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math>)<sup>1</sup></b>	<b>Raras (<math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1.000</math>)<sup>1</sup></b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		Anemia	Trombocitopenia	Microangiopatía trombótica que incluye púrpura trombótica trombocitopénica/síndrome urémico hemolítico <sup>3</sup>	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>				Reacciones anafilácticas	Síndrome de fuga capilar en gammapatía monoclonal preexistente <sup>2</sup>
<b>Trastornos endocrinos</b>		Hipotiroidismo		Hipertiroidismo, trastornos del tiroides	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Aumento de peso, Pérdida de peso	Aumento de triglicéridos en sangre	Anorexia <sup>2</sup>	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Confusión	Intento de suicidio (ver también sección 4.4), Labilidad emocional		
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			Convulsiones		
<b>Trastornos cardiacos</b>		Taquicardia		Cardiomiopatía <sup>2</sup>	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				Broncoespasmo <sup>2</sup>	Hipertensión arterial pulmonar <sup>4</sup>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				Pancreatitis	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		Aumento de bilirrubina sanguínea	Aumento de gamma-glutamil-transferasa, Hepatitis	Lesión hepática (incluida hepatitis), Insuficiencia hepática <sup>2</sup>	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Urticaria, Prurito, Alopecia	Pigmentación de la piel		

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes (≥ 1/10) <sup>1</sup>	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) <sup>1</sup>	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) <sup>1</sup>	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) <sup>1</sup>	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia				Lupus eritematoso inducido por medicamentos
Trastornos renales y urinarios			Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis (ver sección 4.4) <sup>2,3</sup>		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Menorragia			

<sup>1</sup> frecuencias basadas en los ensayos clínicos combinados (muy frecuentes ≥ 1/10, frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10, poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100, raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000, muy raras < 1/10.000).  
<sup>2</sup> RAM identificadas únicamente durante la post-comercialización.  
<sup>3</sup> Efecto de clase para los medicamentos con interferón beta (ver sección 4.4).  
<sup>4</sup> Efecto de clase para los medicamentos con interferón beta, ver debajo de Hipertensión arterial pulmonar

El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.

#### Hipertensión arterial pulmonar

Se han notificado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con medicamentos que contienen interferón beta. Los episodios se notificaron en distintos momentos, incluso varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

## 4.9 Sobredosis

El interferón beta-1b ha sido administrado sin efectos adversos graves que comprometieran funciones vitales a pacientes adultos con cáncer, en dosis de hasta 5.500 microgramos (176 millones de UI) por vía intravenosa, tres veces/semana.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Citocinas, Interferones,  
Código ATC: L03 AB 08

#### Mecanismo de acción

Los interferones pertenecen a la familia de las citocinas, que son proteínas naturales. Los interferones tienen pesos moleculares comprendidos entre 15.000 y 21.000 daltons. Se han identificado tres clases principales de interferones, denominados alfa, beta y gamma. Los interferones alfa, beta y gamma tienen actividades biológicas diferentes, aunque se solapan parcialmente. Las actividades del

interferón beta-1b están restringidas a la especie y, por tanto, la información farmacológica de mayor interés es la que se deriva de los estudios realizados sobre cultivos de células humanas o los estudios *in vivo* en humanos.

El interferón beta-1b ha demostrado poseer actividad antivírica e inmunorreguladora. Los mecanismos mediante los cuales ejerce sus acciones en la esclerosis múltiple aún no están totalmente aclarados. Sin embargo, se sabe que las propiedades modificadoras de respuesta biológica del interferón beta-1b están mediadas por sus interacciones con receptores celulares específicos que se localizan en la superficie de las células humanas. La unión del interferón beta-1b a estos receptores induce la expresión de un número de productos genéticos que se supone que son los mediadores de las acciones biológicas del interferón beta-1b. Algunos de estos productos han sido determinados en el suero y en fracciones celulares de sangre recogida de pacientes tratados con interferón beta-1b. El interferón beta-1b reduce la afinidad de unión y aumenta la internalización y degradación del receptor del interferón gamma. El interferón beta-1b también aumenta la actividad supresora de las células mononucleares de sangre periférica.

No se han realizado ensayos específicos acerca de la influencia de Betaferon sobre el sistema cardiovascular, aparato respiratorio ni sobre la función de órganos endocrinos.

### Eficacia clínica y seguridad

#### *EM RR (esclerosis múltiple remitente recidivante)*

Se realizó un ensayo clínico controlado de Betaferon en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recidivante, capaces de caminar sin ayuda (EDSS basal de 0 a 5,5). Los pacientes tratados con Betaferon mostraron una reducción de la frecuencia (30%) y la gravedad de las recaídas clínicas, así como del número de hospitalizaciones causadas por la enfermedad. Se observó además una prolongación del intervalo sin enfermedad. No hubo indicios de un efecto de Betaferon sobre la duración de las recaídas ni sobre los síntomas entre las recaídas, ni se observó un efecto importante sobre la progresión de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente-recidivante.

#### *EM SP (esclerosis múltiple secundaria progresiva)*

Se efectuaron dos ensayos clínicos controlados con Betaferon en los que participaron un total de 1.657 pacientes con esclerosis múltiples secundaria progresiva (EDSS basal de 3 a 6,5, es decir, los pacientes eran capaces de andar). No se estudió a pacientes con enfermedad leve ni a los que no podían andar. Los dos estudios mostraron resultados variables del criterio de valoración primario, el tiempo hasta la progresión confirmada, indicativo del retraso de la progresión de la incapacidad:

Uno de los dos estudios puso de manifiesto un retraso estadísticamente significativo del tiempo hasta la progresión de la incapacidad (cociente de riesgo = 0,69, intervalo de confianza del 95% (0,55, 0,86),  $p = 0,0010$ , equivalente a una reducción del riesgo del 31% por Betaferon) y del tiempo hasta la dependencia de una silla de ruedas (cociente de riesgo = 0,61, intervalo de confianza del 95% (0,44, 0,85),  $p = 0,0036$ , equivalente a una reducción del riesgo del 39% por Betaferon) en los pacientes que recibieron Betaferon. Este efecto continuó durante el período de observación, hasta 33 meses. El efecto del tratamiento se producía en pacientes con todos los niveles de incapacidad investigados y con independencia de la actividad de recaída.

En el segundo ensayo de Betaferon en la esclerosis múltiple secundaria progresiva, no se observó un retraso del tiempo hasta la progresión de la incapacidad. Existen indicios de que los pacientes incluidos en este estudio presentaban una enfermedad global menos activa que en el otro estudio sobre la esclerosis múltiple secundaria progresiva.

En los metanálisis retrospectivos en los que se incluyeron los datos de los dos estudios, se halló un efecto global del tratamiento estadísticamente significativo ( $p = 0,0076$ ; 8,0 millones de UI de Betaferon frente a todos los pacientes con placebo).

Los análisis retrospectivos de subgrupos mostraron que la probabilidad máxima de un efecto del tratamiento en la progresión de la incapacidad se da en los pacientes con enfermedad activa antes del inicio del tratamiento [cociente de riesgo 0,72, intervalo de confianza del 95% (0,59, 0,88),  $p = 0.0011$ , equivalente a una reducción del riesgo del 28% debida a Betaferon en los pacientes con recaídas o progresión acusada de la EDSS, 8,0 millones de UI de Betaferon frente a todos los pacientes con placebo].

Estos análisis retrospectivos de subgrupos aportaron datos indicativos de que tanto las recaídas como la progresión acusada de la EDSS (EDSS > 1 punto o > 0,5 puntos para una EDSS  $\geq 6$  en los dos años anteriores) pueden ayudar a identificar a los pacientes con enfermedad activa.

En ambos ensayos, los pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva tratados con Betaferon mostraron una reducción de la frecuencia (30%) de las recaídas clínicas. No existen pruebas de que Betaferon tenga un efecto sobre la duración de las recaídas.

*Episodio desmielinizante único sugestivo de EM (esclerosis múltiple)*

Se realizó un ensayo clínico controlado con Betaferon en pacientes con un único acontecimiento clínico y hallazgos en la RM sugestivos de esclerosis múltiple (al menos dos lesiones clínicamente silentes en la RM ponderada en T2). Se incluyeron pacientes con inicio monofocal o multifocal de la enfermedad (es decir, pacientes que presentaban signos clínicos de una única lesión o de, al menos, dos lesiones respectivamente, del sistema nervioso central). Se tenía que excluir cualquier otra enfermedad que no fuera la esclerosis múltiple y que pudiera explicar mejor los signos y síntomas del paciente. Este estudio constaba de dos fases: una fase controlada con placebo seguida de una fase de seguimiento planificada con antelación. La fase controlada con placebo duró 2 años o hasta que el paciente desarrollara una esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD), según cuál de estas dos circunstancias ocurriese primero. Tras la fase controlada con placebo, los pacientes entraron en una fase de seguimiento planificada con antelación con Betaferon cuyo fin era evaluar los efectos del inicio inmediato frente al inicio diferido del tratamiento con Betaferon, comparando a los pacientes inicialmente aleatorizados a Betaferon ("grupo de tratamiento inmediato") o a placebo ("grupo de tratamiento diferido"). Los pacientes y los investigadores siguieron sin conocer las asignaciones iniciales del tratamiento.

*Tabla 3: Resultados principales de eficacia de los estudios BENEFIT y BENEFIT de seguimiento.*

	Resultados a los 2 años Fase controlada con placebo		Resultados a los 3 años Seguimiento sin anonimato		Resultados a los 5 años Seguimiento sin anonimato	
	Betaferon 250 µg n = 292	Placebo n = 176	Betaferon 250 µg inmediato n = 292	Betaferon 250 µg retardado n = 176	Betaferon 250 µg inmediato n = 292	Betaferon 250 µg retardado n = 176
Número de pacientes que finalizaron la fase de ensayo	271 (93%)	166 (94%)	249 (85%)	143 (81%)	235 (80%)	123 (70%)
<b>VARIABLES PRINCIPALES DE EFICACIA</b>						
<b>Tiempo hasta esclerosis múltiple clínicamente definida</b>						
<b>Estimaciones de Kaplan-Meier</b>	28%	45%	37%	51%	46%	57%

<b>Disminución del riesgo</b>	47% frente a placebo	41% frente a Betaferon diferido	37% frente a Betaferon diferido
<b>Cociente de riesgos con intervalo de confianza del 95%</b>	CR = 0,53 [0,39; 0,73]	CR = 0,59 [0,42; 0,83]	CR = 0,63 [0,48; 0,83]
<b>Prueba de rangos logarítmicos</b>	p < 0,0001 Betaferon prolongó el tiempo hasta la esclerosis múltiple clínicamente definida en 363 días, desde 255 días en el grupo que recibió placebo hasta 618 días en el grupo tratado con Betaferon (basado en el percentil 25°)	p = 0,0011	p = 0,0027
<b>Tiempo hasta esclerosis múltiple de McDonald</b>			
<b>Estimaciones de Kaplan-Meier</b>	69%	85%	No criterio principal de valoración
<b>Disminución del riesgo</b>	43% frente a placebo		
<b>Cociente de riesgos con intervalo de confianza del 95%</b>	CR = 0,57 [0,46; 0,71]		
<b>Prueba de rangos logarítmicos</b>	p < 0,00001		
<b>Tiempo hasta la progresión confirmada de la EDSS</b>			
<b>Estimaciones de Kaplan-Meier</b>	No criterio principal de valoración	16%	24%
<b>Disminución del riesgo</b>		40% frente a Betaferon diferido	24% frente a Betaferon diferido
<b>Cociente de riesgos con intervalo de confianza del 95%</b>		CR = 0,60 [0,39; 0,92]	CR = 0,76 [0,52; 1,11]
<b>Prueba de rangos logarítmicos</b>		p = 0,022	p = 0,177

En la fase controlada con placebo, Betaferon retrasó la progresión desde el primer acontecimiento clínico hasta la esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD) de forma significativa, tanto estadística como clínicamente (Tabla 3). La robustez del efecto del tratamiento también se demostró por el retraso de la progresión a esclerosis múltiple según los criterios de McDonald (Tabla 3).



Los análisis de los subgrupos según los parámetros basales demostraron evidencia de eficacia sobre la progresión a EMCD en todos los subgrupos evaluados. El riesgo de progresión a EMCD en dos años fue superior en los pacientes con inicio monofocal, con al menos nueve lesiones en T2 o captación de gadolinio (Gd) en la RM craneal al inicio. En los pacientes multifocales, el riesgo de EMCD fue independiente de los hallazgos de la RM basales, lo que indica un alto riesgo de EMCD debido a la diseminación de la enfermedad basada en los hallazgos clínicos. En estos momentos no existe una definición bien establecida de paciente de alto riesgo, aunque una aproximación conservadora es aceptar, al menos, nueve lesiones hiperintensas en T2 en la resonancia inicial y, al menos, una nueva lesión en T2 o una nueva lesión captante de Gd en una resonancia de seguimiento realizada, al menos, 1 mes después de la resonancia inicial. En cualquier caso, el tratamiento sólo se debería plantear en pacientes clasificados como de alto riesgo.

El tratamiento con Betaferon fue bien aceptado, como se constató por la elevada tasa de finalización del estudio (93% en el grupo de Betaferon). Para aumentar la tolerabilidad de Betaferon en el estudio, se procedió a un escalado de la dosis y se administraron fármacos antiinflamatorios no esteroideos al inicio del tratamiento. Además, se utilizó un autoinyector en la mayoría de los pacientes a lo largo del estudio.

En la fase de seguimiento abierta, el efecto del tratamiento sobre la EMCD seguía siendo evidente después de tres y de cinco años (Tabla 3), aun cuando la mayoría de los pacientes del grupo que recibió placebo recibió tratamiento con Betaferon por lo menos a partir del segundo año. La progresión a EDSS confirmada en la fase de seguimiento (aumento confirmado de la escala EDSS de por lo menos un punto en comparación con el valor inicial) fue más baja en el grupo de tratamiento inmediato (Tabla 3, efecto significativo después de tres años, ausencia de efecto significativo después de cinco años). La mayoría de los pacientes de ambos grupos de tratamiento no presentaron una progresión de la discapacidad durante el periodo de cinco años. No se pudieron demostrar pruebas sólidas del beneficio sobre este parámetro de resultado en el tratamiento “inmediato”. No se observó ningún beneficio, atribuible al tratamiento inmediato con Betaferon, en la calidad de vida (medida mediante FAMS, Evaluación funcional de la Esclerosis Múltiple: Índice de Resultados del Tratamiento).

#### *EM RR, EM SP y acontecimiento único desmielinizante sugestivo de EM*

Betaferon fue eficaz en todos los estudios realizados en la esclerosis múltiple para reducir la actividad de la enfermedad (inflamación aguda en el sistema nervioso central y alteraciones permanentes de los tejidos), según las determinaciones realizadas mediante imágenes de resonancia magnética (RM). Actualmente no se conoce de modo completo la relación entre la actividad patológica de la esclerosis múltiple determinada por RM y el resultado clínico.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Los niveles séricos de Betaferon se determinaron en pacientes y voluntarios sanos mediante un bioensayo no completamente específico, detectándose valores máximos en suero de aproximadamente 40 UI/ml en el periodo de 1-8 horas tras la inyección subcutánea de 500 microgramos (16,0 millones de UI) de interferón beta-1b. Las tasas medias de aclaramiento sérico y los valores de las semividas de las fases de eliminación en suero se han estimado, a partir de varios estudios, en no más de 30 ml·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup> y de 5 horas, respectivamente.

Las inyecciones de Betaferon administradas en días alternos no dan lugar a elevación de la concentración sérica del fármaco y la farmacocinética no parece modificarse durante el tratamiento.

La biodisponibilidad absoluta de interferón beta-1b en administración subcutánea fue aproximadamente del 50%.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios de toxicidad aguda. Puesto que el interferón beta humano no es activo en los roedores, los estudios de administración repetida se efectuaron en monos rhesus. Se observó

hipertermia transitoria, así como un aumento significativo de los linfocitos y un descenso significativo de plaquetas y neutrófilos segmentados.

No se han realizado estudios a largo plazo. Los estudios sobre reproducción en monos rhesus revelaron toxicidad materna y fetal, originando mortalidad prenatal. No se observaron malformaciones en los animales supervivientes.

No se han realizado investigaciones sobre la fertilidad. No se ha observado influencia alguna sobre el ciclo estral en monos. La experiencia con otros interferones sugiere un deterioro potencial de la fertilidad de machos y hembras.

En un único estudio de genotoxicidad (test de Ames) no se observó efecto mutagénico. No se han realizado estudios de carcinogénesis. Un ensayo de transformación celular *in vitro* no mostró indicios de potencial tumorigeno.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Vial (con polvo para solución inyectable):

Albúmina humana  
Manitol

Disolvente (solución de cloruro sódico con 5,4 mg/ml (0,54% p/v)):

Cloruro sódico  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

Se recomienda el uso inmediato del producto tras su reconstitución. No obstante, se ha demostrado su estabilidad durante 3 horas, a 2-8°C.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
No congelar.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Vial (con polvo para solución inyectable):

Vial transparente (vidrio tipo I) de 3 ml con un tapón de caucho butílico (tipo I) y cierre de cápsula de aluminio.

Disolvente (con solución de cloruro sódico con 5,4 mg/ml (0,54% p/v)):

Jeringa precargada de 2,25 ml (vidrio tipo I) con 1,2 ml de disolvente.

Tamaños de envase:

- Envase con 5 envases individuales, cada uno de los cuales contiene 1 vial con polvo, 1 jeringa precargada con disolvente, 1 adaptador para el vial con aguja y 2 toallitas con alcohol, o

- Envase con 15 envases individuales, cada uno de los cuales contiene 1 vial con polvo, 1 jeringa precargada con disolvente, 1 adaptador para el vial con aguja y 2 toallitas con alcohol, o
- Envase con 14 envases individuales, cada uno de los cuales contiene 1 vial con polvo, 1 jeringa precargada con disolvente, 1 adaptador para el vial con aguja y 2 toallitas con alcohol, o
- Envase con 12 envases individuales, cada uno de los cuales contiene 1 vial con polvo, 1 jeringa precargada con disolvente, 1 adaptador para el vial con aguja y 2 toallitas con alcohol, o
- Envase para 2 meses con 2 x 14 envases individuales, cada uno de los cuales contiene 1 vial con polvo, 1 jeringa precargada con disolvente, 1 adaptador para el vial con aguja y 2 toallitas con alcohol, o
- Envase para 3 meses con 3 x 14 envases individuales, cada uno de los cuales contiene 1 vial con polvo, 1 jeringa precargada con disolvente, 1 adaptador para el vial con aguja y 2 toallitas con alcohol, o
- Envase para 3 meses con 3 x 15 envases individuales, cada uno de los cuales contiene 1 vial con polvo, 1 jeringa precargada con disolvente, 1 adaptador para el vial con aguja y 2 toallitas con alcohol, o
- Envase para escalado de dosis con 4 envases triples numerados y de distintos colores:
  - amarillo, con el número “1” (días de tratamiento 1, 3 y 5; marca en la jeringa de 0,25 ml),
  - rojo, con el número “2” (días de tratamiento 7, 9 y 11; marca en la jeringa de 0,5 ml),
  - verde, con el número “3” (días de tratamiento 13, 15 y 17; marca en la jeringa de 0,75 ml),
  - azul, con el número “4” (días de tratamiento 19, 21 y 23; marcas en la jeringa de 0,25, 0,5, 0,75 y 1 ml)
 Cada envase triple contiene 3 viales con polvo, 3 jeringas precargadas con disolvente, 3 adaptadores para el vial con aguja incorporada y 6 toallitas con alcohol para la limpieza de la piel y del vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

### Reconstitución

Para reconstituir la solución a partir de interferón beta-1b liofilizado, conectar el adaptador para el vial con la aguja incorporada al vial. Conectar la jeringa precargada con disolvente al adaptador para el vial e inyectar los 1,2 ml de disolvente (solución de cloruro sódico con 5,4 mg/ml (0,54% p/v)) en el vial con Betaferon. Disolver completamente el producto sin agitar.

Después de la reconstitución, extraiga 1,0 ml del vial con la jeringa para administrar 250 microgramos de Betaferon. Para el escalado de dosis al inicio del tratamiento, extraer el volumen correspondiente como se indica en la sección 4.2.

Separe el vial con el adaptador para el vial de la jeringa precargada antes de la inyección. Betaferon también se puede administrar con un autoinyector adecuado.

### Inspección antes de su empleo

Inspeccionar visualmente la solución reconstituida, antes de su empleo. El producto reconstituido oscila entre incoloro y amarillo claro y entre ligeramente opalescente y opalescente.

Desechar el producto si contiene partículas o está coloreado.

### Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemania

## **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/95/003/005  
EU/1/95/003/006  
EU/1/95/003/007  
EU/1/95/003/008  
EU/1/95/003/009  
EU/1/95/003/010  
EU/1/95/003/011  
EU/1/95/003/012

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 30/noviembre/1995  
Fecha de la última renovación: 31/enero/2006

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Dr.-Boehringer-Gasse 5-11  
A-1121 Viena  
Austria

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Bayer AG  
Müllerstraße 178  
13353 Berlin  
Alemania

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

No procede.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**



## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### ENVASE MULTIDOSIS (CON BLUE BOX)

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Betaferon 250 microgramos/ml, polvo y disolvente para solución inyectable  
interferón beta-1b

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml contiene 250 microgramos (8,0 millones de UI) de interferón beta-1b cuando se reconstituye.

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Albúmina humana, manitol

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

**Envase multidosis con 15 envases individuales, cada uno con:**

**Envase multidosis con 5 envases individuales, cada uno con:**

**Envase multidosis con 14 envases individuales, cada uno con:**

**Envase multidosis con 12 envases individuales, cada uno con:**

**I. 1 vial con polvo para solución inyectable** contiene 300 microgramos (9,6 millones de UI). Después de su reconstitución, 1 ml contiene 250 microgramos (8,0 millones de UI) de interferón beta-1b\*.

**II. 1 jeringa precargada con 1,2 ml de disolvente para reconstitución** contiene solución de cloruro sódico con 5,4 mg/ml.

**III. 1 adaptador para el vial con aguja + 2 toallitas con alcohol**

\* Betaferon se ha formulado de forma que contenga una sobredosificación del 20%.

#### 5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Para inyección subcutánea tras reconstitución con 1,2 ml de disolvente.

Un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

Se recomienda utilizar el producto inmediatamente después de su reconstitución. Estabilidad demostrada durante 3 horas, a 2-8°C.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
No congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemania

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/95/003/005  
EU/1/95/003/006  
EU/1/95/003/009  
EU/1/95/003/011

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Betaferon

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

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### CAJA DE ENVASE DE PARA VARIOS MESES (CON BLUE BOX)

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Betaferon 250 microgramos/ml, polvo y disolvente para solución inyectable  
interferón beta-1b

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml contiene 250 microgramos (8,0 millones de UI) de interferón beta-1b cuando se reconstituye.

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Albúmina humana, manitol

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

**Envase para 3 meses con 45 (3 x 15) envases individuales, cada uno con:**

**Envase para 3 meses con 42 (3 x 14) envases individuales, cada uno con:**

**Envase para 2 meses con 28 (2 x 14) envases individuales, cada uno con:**

- I. 1 vial con polvo para solución inyectable** contiene 300 microgramos (9,6 millones de UI). Después de su reconstitución, 1 ml contiene 250 microgramos (8,0 millones de UI) de interferón beta-1b\*.
- II. 1 jeringa precargada con 1,2 ml de disolvente para reconstitución** contiene solución de cloruro sódico con 5,4 mg/ml.
- III. 1 adaptador para el vial con aguja + 2 toallitas con alcohol**

\* Betaferon se ha formulado de forma que contenga una sobredosificación del 20%.

#### 5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Para inyección subcutánea tras reconstitución con 1,2 ml de disolvente.  
Un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

Se recomienda utilizar el producto inmediatamente después de su reconstitución. Estabilidad demostrada durante 3 horas, a 2-8°C.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
No congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemania

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/95/003/007  
EU/1/95/003/010  
EU/1/95/003/012

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Betaferon

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

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CAJA DE ENVASE MÚLTIPLE COMO ENVASE INTERMEDIO DE ENVASE PARA VARIOS MESES (SIN BLUE BOX)**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Betaferon 250 microgramos/ml, polvo y disolvente para solución inyectable  
interferón beta-1b

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 ml contiene 250 microgramos (8,0 millones de UI) de interferón beta-1b cuando se reconstituye.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: Albúmina humana, manitol

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

**Envase con 15 envases individuales, forma parte de un envase para 3 meses que contiene 45 (3 x 15) envases individuales. No se venden por separado.**

**Envase con 14 envases individuales, forma parte de un envase para 3 meses que contiene 42 (3 x 14) envases individuales. No se venden por separado.**

**Envase con 14 envases individuales, forma parte de un envase para 2 meses que contiene 28 (2 x 14) envases individuales. No se venden por separado.**

**Cada envase individual contiene:**

- I. 1 vial con polvo para solución inyectable** contiene 300 microgramos (9,6 millones de UI). Después de su reconstitución, 1 ml contiene 250 microgramos (8,0 millones de UI) de interferón beta-1b\*.
- II. 1 jeringa precargada con 1,2 ml de disolvente para reconstitución** contiene solución de cloruro sódico con 5,4 mg/ml.
- III. 1 adaptador para el vial con aguja + 2 toallitas con alcohol**

\* Betaferon se ha formulado de forma que contenga una sobredosificación del 20%.

#### **5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Para inyección subcutánea tras reconstitución con 1,2 ml de disolvente.

Un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

Se recomienda utilizar el producto inmediatamente después de su reconstitución. Estabilidad demostrada durante 3 horas, a 2-8°C.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
No congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemania

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/95/003/007  
EU/1/95/003/010  
EU/1/95/003/012

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**



Betaferon

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

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **ENVASE DEL ENVASE INDIVIDUAL COMO ENVASE INTERMEDIO DE ENVASES MÚLTIPLES O ENVASES PARA VARIOS MESES (SIN BLUE BOX)**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Betaferon 250 microgramos/ml, polvo y disolvente para solución inyectable  
interferón beta-1b

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 ml contiene 250 microgramos (8,0 millones de UI) de interferón beta-1b cuando se reconstituye.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: Albúmina humana, manitol

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

**Envase contenido en un envase múltiple con 15 envases individuales. No se venden por separado.**

**Envase contenido en un envase múltiple con 5 envases individuales. No se venden por separado.**

**Envase contenido en una caja con 15 envases individuales en un envase para 3 meses de 3 x 15 envases individuales. No se venden por separado.**

**Envase contenido en un envase múltiple con 14 envases individuales. No se venden por separado.**

**Envase contenido en una caja con 14 envases individuales en un envase para 3 meses de 3 x 14 envases individuales. No se venden por separado.**

**Envase contenido en un envase múltiple con 12 envases individuales. No se venden por separado.**

**Envase contenido en una caja con 14 envases individuales en un envase para 2 meses de 2 x 14 envases individuales. No se venden por separado.**

1 vial con polvo: 300 microgramos (9,6 millones de UI) por vial. Después de su reconstitución contiene 250 microgramos/ml (8,0 millones de UI) de interferón beta-1b.

1 jeringa precargada con 1,2 ml de disolvente: solución de cloruro sódico con 5,4 mg/ml,

1 adaptador para el vial con aguja + 2 toallitas con alcohol

#### **5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Para inyección subcutánea tras reconstitución con 1,2 ml de disolvente.

Un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

Se recomienda utilizar el producto inmediatamente después de su reconstitución. Estabilidad demostrada durante 3 horas, a 2-8°C.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
No congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemania

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/95/003/005  
EU/1/95/003/006  
EU/1/95/003/007  
EU/1/95/003/009  
EU/1/95/003/010  
EU/1/95/003/011  
EU/1/95/003/012

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Betaferon

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

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ENVASE PARA ESCALADO DE DOSIS CON 4x1 ENVASE TRIPLE (3 VIALES/3 JERINGAS PRECARGADAS), PARA LAS PRIMERAS 12 INYECCIONES/DÍAS DE TRATAMIENTO (CON BLUE BOX)**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Betaferon 250 microgramos/ml, polvo y disolvente para solución inyectable  
interferón beta-1b

### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 ml contiene 250 microgramos (8,0 millones de UI) de interferón beta-1b cuando se reconstituye.

### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: Albúmina humana, manitol

### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

**Envase para escalado de dosis que contiene 4 envases triples, cada uno con:**

- I. 3 Viales con polvo para solución inyectable**, cada uno de los cuales contiene 300 microgramos (9,6 millones de UI). Después de su reconstitución, 1 ml contiene 250 microgramos (8,0 millones de UI) de interferón beta-1b\*.
- II. 3 Jeringas precargadas con disolvente para reconstitución**, cada una de las cuales contiene 1,2 ml de solución de cloruro sódico, 5,4 mg/ml.
- III. 3 Adaptadores para el vial con agujas + 6 toallitas con alcohol**

\*Betaferon se ha formulado de forma que contenga una sobredosificación del 20%.

### **5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Para inyección subcutánea tras reconstitución con 1,2 ml de disolvente.  
Un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

Se recomienda utilizar el producto inmediatamente después de su reconstitución. Estabilidad demostrada durante 3 horas, a 2-8°C.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
No congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemania

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/95/003/008

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

Use el envase triple amarillo N° 1 para los días de tratamiento 1, 3 y 5  
Use el envase triple rojo N° 2 para los días de tratamiento 7, 9 y 11  
Use el envase triple verde N° 3 para los días de tratamiento 13, 15 y 17  
Use el envase triple azul N° 4 para los días de tratamiento 19, 21 y 23

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Betaferon

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

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CAJA DEL ENVASE TRIPLE (3 VIALES/3 JERINGAS PRECARGADAS) COMO ENVASE INTERMEDIO DEL ENVASE PARA ESCALADO DE DOSIS (SIN BLUE BOX)**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Betaferon 250 microgramos/ml, polvo y disolvente para solución inyectable  
interferón beta-1b

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 ml contiene 250 microgramos (8,0 millones de UI) de interferón beta-1b cuando se reconstituye.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: Albúmina humana, manitol

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Envase triple 1

1ª etapa de escalado de dosis (0,25 ml) para los días de tratamiento 1, 3, 5

Envase triple 2

2ª etapa de escalado de dosis (0,5 ml) para los días de tratamiento 7, 9, 11

Envase triple 3

3ª etapa de escalado de dosis (0,75 ml) para los días de tratamiento 13, 15, 17

Envase triple 4

4ª etapa de escalado de dosis (1,0 ml) para los días de tratamiento 19, 21, 23

Forma parte de un envase para escalado de dosis. No se venden por separado.

3 Viales con polvo: 300 microgramos (9,6 millones de UI) por vial. Después de su reconstitución 250 microgramos/ml (8,0 millones de UI/ml) de interferón beta-1b.

3 Jeringas precargadas con 1,2 ml de disolvente: solución de cloruro sódico, 5,4 mg/ml,

3 Adaptadores para el vial con agujas + 6 toallitas con alcohol

#### **5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Para inyección subcutánea tras reconstitución con 1,2 ml de disolvente.

Un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.



**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

Se recomienda utilizar el producto inmediatamente después de su reconstitución. Estabilidad demostrada durante 3 horas, a 2-8°C.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
No congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemania

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/95/003/008

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO (texto bajo la tapa)**

**Estimado paciente,**

El envase triple 1 ha sido diseñado para ayudarle a preparar las primeras 3 inyecciones (días 1, 3 y 5). Use **todo** el disolvente de la jeringa para disolver el polvo de Betaferon en el vial.

A continuación extraiga la solución **hasta la marca en la jeringa:**

**0,25 ml** para las primeras tres inyecciones (el día 1, 3 y 5 del tratamiento).

**Deseche el vial con la solución sobrante.**

**Estimado paciente,**

El envase triple 2 ha sido diseñado para ayudarle a preparar las siguientes 3 inyecciones (días 7, 9 y 11).

Use **todo** el disolvente de la jeringa para disolver el polvo de Betaferon en el vial.

A continuación extraiga la solución **hasta la marca en la jeringa:**

**0,5 ml** para las inyecciones el día 7, 9 y 11 del tratamiento.

**Deseche el vial con la solución sobrante.**

**Estimado paciente,**

El envase triple 3 ha sido diseñado para ayudarle a preparar las siguientes 3 inyecciones (días 13, 15 y 17).

Use **todo** el disolvente de la jeringa para disolver el polvo de Betaferon en el vial.

A continuación extraiga la solución **hasta la marca en la jeringa:**

**0,75 ml** para las inyecciones el día 13, 15 y 17 del tratamiento.

**Deseche el vial con la solución sobrante.**

**Estimado paciente,**

El envase triple 4 ha sido diseñado para ayudarle a preparar las siguientes 3 inyecciones (días 19, 21 y 23).

Use **todo** el disolvente de la jeringa para disolver el polvo de Betaferon en el vial.

A continuación extraiga la solución **hasta la marca de 1,0 ml en la jeringa:**

**1,0 ml** para las inyecciones el día 19, 21 y 23 del tratamiento.

**Deseche el vial con la solución sobrante.**

## **16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Betaferon

## **17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

## **18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA (DISOLVENTE)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Disolvente para la reconstitución de Betaferon  
1,2 ml de solución de cloruro sódico con 5,4 mg/ml

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP {MM/AAAA}

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

1,2 ml.

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL (BETAFERON)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Betaferon 250 microgramos/ml, polvo para solución inyectable  
interferón beta-1b.  
Vía subcutánea.

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP {MM/AAAA}

Se recomienda utilizar el producto inmediatamente después de su reconstitución. Estabilidad demostrada durante 3 horas, a 2-8 °C.

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

250 microgramos (8 MIO de UI) por ml tras la reconstitución

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### Betaferon 250 microgramos/ml, polvo y disolvente para solución inyectable interferón beta-1b

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Betaferon y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Betaferon
3. Cómo usar Betaferon
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Betaferon
6. Contenido del envase e información adicional  
Anexo – procedimiento para la autoinyección

#### 1. Qué es Betaferon y para qué se utiliza

##### Qué es Betaferon

Betaferon es un tipo de medicamento conocido como interferón, utilizado en el tratamiento de la esclerosis múltiple. Los interferones son proteínas producidas por el organismo que le ayudan a combatir contra los ataques al sistema inmunitario, tales como las infecciones víricas.

##### Cómo actúa Betaferon

**La esclerosis múltiple (EM)** es un trastorno crónico que afecta al sistema nervioso central (SNC), en particular al funcionamiento del cerebro y de la médula espinal. En la EM, la inflamación destruye la cubierta protectora (llamada *mielina*) que envuelve los nervios del SNC e impide que los nervios funcionen correctamente. A esto se le llama *desmielinización*.

La causa exacta de la EM se desconoce. Se piensa que en el proceso que daña el SNC juega un papel importante la aparición de una respuesta anormal por parte del sistema inmunitario.

**El daño al SNC** puede ocurrir durante un ataque de EM (*recaída*). Puede causar una incapacidad temporal, como dificultad para caminar. Los síntomas pueden desaparecer completa o parcialmente. Se ha demostrado que el interferón beta-1b cambia la respuesta del sistema inmunitario y contribuye a reducir la actividad de la enfermedad.

##### Cómo ayuda Betaferon a combatir su enfermedad

**Episodio clínico único, sugestivo de un alto riesgo de desarrollo de esclerosis múltiple:** Se ha demostrado que Betaferon retrasa la progresión hacia una esclerosis múltiple definida.

**Esclerosis múltiple remitente-recidivante:** Las personas con EM remitente-recidivante tienen ataques ocasionales o recaídas, durante las cuales los síntomas empeoran considerablemente. Betaferon ha demostrado reducir el número de ataques y hacerlos menos graves, reduce el número de estancias hospitalarias debidas a la enfermedad y prolonga el tiempo sin recaídas.

**Esclerosis múltiple secundaria y progresiva:** En algunos casos, las personas con EM remitente y recidivante notan que sus síntomas aumentan y progresan hacia otra forma de EM, llamada EM secundaria progresiva. Con ésta, las personas se sienten cada vez más discapacitadas, tengan o no recaídas. Betaferon puede reducir el número y la gravedad de los ataques, y retrasar la progresión de la discapacidad.

### Para qué se utiliza Betaferon

#### Betaferon es para uso en pacientes

- ▶ **Que han sufrido síntomas por primera vez que indican un alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple.** Su médico descartará otras causas que pudieran explicar estos síntomas antes de administrarle el tratamiento.
- ▶ **Que sufren esclerosis múltiple remitente y recidivante, con la aparición de al menos dos recaídas en los dos años anteriores.**
- ▶ **Que sufren esclerosis múltiple secundaria progresiva, con enfermedad activa demostrada por la aparición de recaídas.**

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Betaferon

### No use Betaferon:

- **Si está embarazada.** No debe iniciar el tratamiento con Betaferon (ver “Embarazo”).
  - **Si es alérgico (hipersensible)** al interferón beta natural o recombinante, a la albúmina humana o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
  - **Si padece actualmente depresión grave y/o ideas suicidas** (ver también “Advertencias y precauciones” y sección 4. “Posibles efectos adversos”).
  - **Si tiene una enfermedad hepática grave** (ver “Advertencias y precauciones”, “Uso de Betaferon con otros medicamentos” y sección 4. “Posibles efectos adversos”).
- ▶ **Informe a su médico** si alguna de las situaciones anteriores es de aplicación en su caso.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Betaferon:

- **Si padece *gammapatía monoclonal*.** Ésta es una **enfermedad del sistema inmunitario en la que se encuentra una proteína anómala en la sangre.** Pueden aparecer problemas en los vasos sanguíneos de menor tamaño (*capilares*) al utilizar medicamentos como Betaferon (*síndrome de extravasación capilar sistémica*). Esto puede llegar a originar un shock (*colapso*) e incluso ser mortal.
- **Si ha tenido o tiene depresión, o anteriormente ha tenido ideas de suicidio.** Su médico le vigilará de cerca durante el tratamiento. Si su depresión y/o ideas suicidas son graves, no se le recetará Betaferon (ver también “No use Betaferon”).
- **Si ha sufrido convulsiones en alguna ocasión, o si está usando medicamentos para tratar la epilepsia (*antiepilépticos*),** su médico vigilará atentamente su tratamiento (ver también “Uso de Betaferon con otros medicamentos” y sección 4. “Posibles efectos adversos”).
- **Si tiene problemas graves de riñón,** su médico puede vigilar su función renal durante el tratamiento.

Su médico también debe conocer las siguientes circunstancias **mientras está usando Betaferon**:

- **Si presenta síntomas tales como picor por todo el cuerpo, hinchazón de la cara y/o la lengua o dificultad respiratoria repentina.** Pueden ser síntomas de una reacción alérgica grave (*hipersensibilidad*), que podría convertirse en mortal.
- **Si se siente considerablemente más triste o desesperanzado que antes de iniciar el tratamiento con Betaferon, o si tiene ideas de suicidio.** Si se deprime mientras está en tratamiento con Betaferon, puede que necesite tratamiento especial, y su médico le vigilará de cerca y puede considerar también interrumpir su tratamiento. Si padece depresión grave y/o ideas suicidas, no será tratado con Betaferon (ver también “No use Betaferon”).
- **Si nota que le salen cardenales con facilidad, que sangra demasiado cuando tiene heridas, o que contrae muchas infecciones.** Pueden ser síntomas de un descenso del recuento de células sanguíneas o del número de plaquetas de la sangre (células que contribuyen a la coagulación de la sangre). Puede necesitar un seguimiento más estrecho por parte de su médico.
- **Si tiene pérdida de apetito, fatiga, mareos (*náuseas*), vómitos repetidos, especialmente si nota picor difuso, la aparición de un color amarillento en la piel o en la parte blanca de los ojos, o que le salen cardenales fácilmente.** Estos síntomas pueden indicar problemas con su hígado. En algunos estudios clínicos se han observado cambios en los valores de la función del hígado en pacientes tratados con Betaferon. Al igual que con otros interferones beta, en raras ocasiones se ha comunicado daño hepático grave, incluso casos de insuficiencia hepática, en los pacientes que se tratan con Betaferon. Los más graves se comunicaron en pacientes que tomaban otros medicamentos o que padecían enfermedades que pueden afectar al hígado (p. ej., abuso del alcohol, infección grave).
- **Si presenta síntomas como irregularidades en los latidos de su corazón o hinchazón en los tobillos o en las piernas, o dificultad respiratoria.** Esto puede indicar una enfermedad del músculo del corazón (*miocardiopatía*), que se ha comunicado en raras ocasiones en pacientes que usaban Betaferon.
- **Si nota dolor en el vientre que irradia hacia la espalda, y/o si se mareo o tiene fiebre.** Esto puede indicar una inflamación del páncreas (*pancreatitis*), que se ha comunicado con el uso de Betaferon. Esto se asocia con frecuencia a un aumento de ciertas grasas en la sangre (*triglicéridos*).
  - ▶ **Interrumpa el uso de Betaferon e informe a su médico inmediatamente** si le ocurre cualquiera de ellos.

#### Otras cosas a tener en cuenta al usar Betaferon

- **Será necesario un análisis de sangre** para medir el número de sus células sanguíneas, la bioquímica de la sangre y las enzimas hepáticas. Esto se hará **antes de que comience a usar Betaferon, regularmente después de haber iniciado el tratamiento con Betaferon y periódicamente mientras sigue con él**, incluso si no tiene síntomas específicos. Estos análisis de sangre se harán además de los análisis que se realizan normalmente para vigilar su EM.
- **Si tiene una enfermedad cardíaca, los síntomas de tipo gripal, que con frecuencia ocurren al inicio del tratamiento, pueden suponer una sobrecarga para usted.** Betaferon debe usarse con precaución, y su médico vigilará un posible empeoramiento de su patología cardíaca, sobre todo al inicio del tratamiento. Betaferon por sí mismo no afecta al corazón directamente.
- **Se le realizará una comprobación de la función de la glándula tiroides**, regularmente o siempre que su médico lo considere necesario por otros motivos.



- **Betaferon contiene albúmina humana y, por lo tanto, conlleva un riesgo potencial de transmisión de enfermedades víricas.** No se puede descartar un riesgo de transmisión de la enfermedad de Creutzfeld-Jacob (ECJ).
- **Durante el tratamiento con Betaferon, su organismo puede producir sustancias llamadas anticuerpos neutralizantes,** los cuales pueden reaccionar con Betaferon (*actividad neutralizante*). No está claro si estos anticuerpos neutralizantes reducen la eficacia del tratamiento. Los anticuerpos neutralizantes no se producen en todos los pacientes. Actualmente no es posible predecir qué pacientes pertenecen a este grupo.
- **Durante el tratamiento con Betaferon pueden aparecer problemas de riñón que pueden afectar a su función renal, incluido cicatrización (glomeruloesclerosis).** Su médico podrá realizar pruebas para comprobar su función renal.
- **Durante el tratamiento, se pueden formar coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños.** Estos coágulos podrían afectar a sus riñones. Esto puede ocurrir tras varias semanas o varios años después de comenzar el tratamiento con Betaferon. Su médico posiblemente quiera realizar controles de su tensión arterial, sangre (recuento de plaquetas) y función renal.

### Reacciones en el lugar de la inyección

**Durante el tratamiento con Betaferon, es probable que presente reacciones en el lugar de la inyección.** Los síntomas consisten en enrojecimiento, hinchazón, cambio en el color de la piel, inflamación, dolor e hipersensibilidad. Con menos frecuencia, se observan lesiones en la piel y daño del tejido (*necrosis*) alrededor del lugar de la inyección. Las reacciones en el lugar de la inyección suelen volverse menos frecuentes con el tiempo.

Las lesiones en la piel y el daño tisular pueden dar como resultado la formación de cicatrices. Si éstas son graves, un médico puede tener que realizar una eliminación de materia extraña y tejido muerto (*desbridamiento*) y, con menor frecuencia, un injerto de piel, pudiendo tardar la curación hasta seis meses.

#### Para reducir el riesgo de tener una reacción en el lugar de la inyección debe:

- Usar una técnica de inyección estéril (*aséptica*).
- Hacer una rotación de los lugares de la inyección con cada inyección (ver Anexo “Procedimiento para la autoinyección”, Parte II, en la segunda parte de este prospecto).

Las reacciones en el lugar de la inyección pueden ocurrir con menos frecuencia, si utiliza un dispositivo autoinyector. Su médico o enfermero puede informarle acerca de esto.

#### Si sufre una rotura de la piel, la cual puede estar asociada a hinchazón o pérdida de líquido por el lugar de inyección:

- ▶ **Interrumpa las inyecciones con Betaferon** e informe a su médico.
- ▶ **Si presenta un único lugar de inyección ulcerado (lesión) y la destrucción del tejido (necrosis) no es demasiado extensa, puede continuar usando Betaferon.**
- ▶ **Si presenta más de un lugar de inyección ulcerado (lesiones múltiples),** debe dejar de usar Betaferon hasta que su piel se haya recuperado.

**Su médico comprobará regularmente la manera en que usted se autoinyecta,** sobre todo si ha experimentado reacciones en el lugar de inyección.

### Niños y adolescentes

No se han realizado ensayos clínicos formales en niños o adolescentes. Sin embargo, se dispone de algunos datos en niños y adolescentes de 12 a 16 años. Estos datos sugieren que el perfil de seguridad de dicha edad es el mismo que el de los adultos en cuanto a la administración de 8,0 millones de UI de Betaferon bajo la piel en días alternos. No hay información sobre el uso de Betaferon en niños menores de 12 años. Por lo tanto, Betaferon no debe utilizarse en esta población.

### Otros medicamentos y Betaferon

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

No se han llevado a cabo estudios de interacción formales para averiguar si Betaferon afecta a otros medicamentos o es afectado por ellos.

No se recomienda el uso de Betaferon con otros medicamentos que modifican la respuesta del sistema inmunitario, excepto los medicamentos antiinflamatorios llamados *corticosteroides* o la *hormona adrenocorticotrópica (ACTH)*.

Betaferon debe utilizarse con precaución con:

- **Medicamentos que necesitan un determinado sistema enzimático hepático** para su eliminación del organismo (conocido como *sistema citocromo P450*), por ejemplo, los medicamentos usados para tratar la epilepsia (como la fenitoína).
- **Medicamentos que afectan a la producción de las células sanguíneas.**

### Uso de Betaferon con alimentos y bebidas

Betaferon se inyecta debajo de la piel, por lo que no se considera que ninguna comida o bebida que consuma tenga algún efecto sobre Betaferon.

### Embarazo y lactancia

#### Embarazo

Si se puede quedar embarazada, use medidas anticonceptivas adecuadas mientras sigue el tratamiento con Betaferon.

- ▶ **Si está embarazada o cree que podría estarlo**, informe a su médico. El tratamiento con Betaferon no se debe iniciar si está embarazada (ver también “No use Betaferon”).
- ▶ **Si desea quedarse embarazada**, debe discutir esto primero con el médico.
- ▶ **Si se queda embarazada mientras utiliza Betaferon**, debe suspender el tratamiento y contactar con su médico inmediatamente. Su médico, junto con usted, decidirá si su tratamiento con Betaferon continuará o no.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

#### Lactancia

Se desconoce si el interferón beta-1b pasa a la leche materna humana. Sin embargo, teóricamente sería posible que Betaferon cause efectos adversos graves en un lactante.

- ▶ **Coméntelo primero con su médico** para decidir si interrumpe la lactancia natural o deja de utilizar Betaferon.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

## Conducción y uso de máquinas

Betaferon puede causar efectos adversos en el sistema nervioso central (ver sección 4. “Posibles efectos adversos”). Si es especialmente sensible, esto puede influir sobre su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

### Betaferon contiene manitol, albúmina humana y sodio

Entre los componentes inactivos de Betaferon hay

- pequeñas cantidades de manitol, un azúcar natural, y de albúmina humana, una proteína.
- sodio: este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Si usted es alérgico (*hipersensible*) a cualquiera de los componentes o si se vuelve hipersensible, no debe usar Betaferon.

## 3. Cómo usar Betaferon

El tratamiento con Betaferon debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

### La dosis recomendada es:

**En días alternos** (una vez cada dos días) 1,0 ml de la solución preparada se inyecta bajo la piel (*por vía subcutánea*) (ver el Anexo “Procedimiento para la autoinyección” en la segunda parte de este prospecto). Esto equivale a 250 microgramos (8,0 millones de UI) de interferón beta-1b.

Cuando se comienza el tratamiento con Betaferon, se tolerará mejor si se inicia con una dosis y se va aumentando gradualmente, i.e. comenzando con sólo 0,25 ml de la medicación y a continuación aumentar, después de tres inyecciones, primero hasta 0,5 ml, después hasta 0,75 ml y finalmente hasta la dosis completa (1 ml) de Betaferon.

Su médico puede decidir, con usted, cambiar el intervalo de tiempo entre aumentos de la dosis, dependiendo de los efectos adversos que pueda sufrir al inicio del tratamiento. Para aumentar fácilmente la dosificación durante las primeras 12 inyecciones, puede que le proporcionen **un envase especial para escalado** que contiene cuatro envases en diferentes colores que incluyen unas jeringas con marcas especiales y un ‘prospecto introductorio para el envase para escalado de dosis’ con instrucciones detalladas.

### Preparación de la inyección

**Antes de la inyección, se prepara la solución para inyección de Betaferon** a partir de un vial de Betaferon polvo y 1,2 ml de líquido de una de las jeringas precargadas de disolvente. Esto lo hará su médico o enfermero, incluso usted mismo, una vez que se le haya instruido de manera cuidadosa en la técnica. Para más información sobre cómo se prepara la solución inyectable de Betaferon ver Anexo “Procedimiento para la autoinyección”, Parte I.

**Se incluyen instrucciones detalladas para la autoinyección de Betaferon debajo de la piel** en la Parte IE del Anexo “Procedimiento para la autoinyección”.

**Hay que cambiar el lugar de inyección regularmente.** Ver sección 2. “Advertencias y precauciones” y seguir las instrucciones que se indican en la Parte II “Rotación de los lugares de inyección” y Parte III (Calendario para la administración de Betaferon) del Anexo “Procedimiento para la autoinyección”.

## Duración del tratamiento

A día de hoy, no se conoce durante cuánto tiempo debe ser tratado el paciente. **La duración del tratamiento debe decidirla el médico junto con usted.**

## Si usa más Betaferon del que debe

La administración de dosis de Betaferon muy superiores a las recomendadas para la esclerosis múltiple no ha dado lugar a situaciones que ponen en peligro la vida.

- ▶ **Informe a su médico** si se ha inyectado demasiado Betaferon o si lo ha inyectado con demasiada frecuencia.

## Si olvidó usar Betaferon

Si ha olvidado administrarse una inyección en el horario previsto, hágalo tan pronto como sea posible y continúe con la siguiente, 48 horas más tarde.

No inyecte una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

## Si interrumpe el tratamiento con Betaferon

Hable con su médico si interrumpe o desea interrumpir el tratamiento. Se desconoce si la interrupción de Betaferon causa síntomas agudos de abstinencia.

- ▶ Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

## 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Betaferon puede causar efectos adversos graves. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico, farmacéutico o enfermero.

- ▶ **Informe a su médico inmediatamente e interrumpa el uso de Betaferon:**
  - Si experimenta síntomas tales como **picor por todo el cuerpo, hinchazón de la cara y/o la lengua, o dificultad respiratoria repentina.**
  - Si se siente **considerablemente más triste o desesperanzado que antes de iniciar el tratamiento con Betaferon, o si tiene ideas de suicidio.**
  - Si nota que le salen **cardenales con facilidad, que sangra demasiado cuando tiene heridas, o contrae muchas infecciones.**
  - Si tiene **pérdida de apetito, fatiga, náuseas, vómitos repetidos, especialmente si nota picor difuso, la aparición de un color amarillento en la piel o en la parte blanca de los ojos, o que salgan cardenales fácilmente.**
  - Si presenta síntomas como **irregularidades en los latidos de su corazón o hinchazón en los tobillos o las piernas, o dificultad respiratoria.**
  - Si nota **dolor en el vientre que irradia hacia la espalda, y/o si se mareo o tiene fiebre.**

► **Informe a su médico inmediatamente:**

- Si usted tiene alguno o todos estos síntomas: **orina espumosa, fatiga, hinchazón, sobre todo en los tobillos y en los párpados, y aumento de peso**, ya que pueden ser signos de un posible problema de riñón.

Al iniciar el tratamiento son habituales los efectos adversos, pero en general disminuyen al seguir con él.

Los efectos adversos más frecuentes son:

- **Un complejo de síntomas de tipo gripal**, como fiebre, escalofríos, dolor en las articulaciones, malestar, sudores, dolor de cabeza o dolor muscular. Estos síntomas se pueden reducir tomando paracetamol o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, como el ibuprofeno.
- **Reacciones en el lugar de inyección**. Los síntomas pueden ser enrojecimiento, hinchazón, pigmentación, inflamación, dolor, hipersensibilidad, o daño tisular (*necrosis*). Ver “Advertencias y precauciones” en la sección 2 para más información y qué hacer si sufre una reacción en el lugar de la inyección. Éstas se pueden reducir mediante el uso de un dispositivo autoinyector. Hable con su médico, farmacéutico o enfermero para información adicional.

Para reducir los efectos adversos al inicio del tratamiento, su médico debe comenzar con una dosis baja de Betaferon y aumentarla gradualmente (ver sección 3. “Cómo usar Betaferon”).

**La lista de efectos adversos que se encuentran a continuación se basa en las comunicaciones de los ensayos clínicos con Betaferon (Tabla 1) y en los efectos adversos comunicados del medicamento comercializado (Tabla 2).**

*Tabla 1:* Efectos adversos muy frecuentes que han ocurrido en los ensayos clínicos con Betaferon (en al menos el 10% de los casos) y en un porcentaje mayor al que se observó con placebo. La tabla también incluye los efectos adversos que ocurrieron en menos del 10% pero se asociaron significativamente al tratamiento.

- **infección**, absceso
- número reducido de **glóbulos blancos**, hinchazón de los **ganglios linfáticos** (*linfadenopatía*)
- disminución de la **glucosa en la sangre** (*hipoglucemia*)
- **depresión, ansiedad**
- **dolor de cabeza, mareos**, insomnio, migraña, **sensación de entumecimiento u hormigueo** (*parestesia*)
- **inflamación de los ojos** (*conjuntivitis*), **visión anormal**
- dolor de **oído**
- latidos del **corazón** más rápidos e irregulares o palpitaciones (*palpitación*)
- enrojecimiento y/o eritema facial debido a la dilatación de los **vasos sanguíneos** (*vasodilatación*), aumento de la **presión arterial** (*hipertensión*)
- **goteo nasal**, tos, ronquera debido a infección de las **vías respiratorias** altas, sinusitis, aumento de la tos, **dificultad respiratoria** (*disnea*)
- diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos, dolor abdominal
- aumentos en los niveles en sangre de las enzimas **hepáticas** que se revelan en análisis de sangre
- trastorno de la **piel**, erupción cutánea
- rigidez **muscular** (*hipertonía*), dolor muscular (*mialgia*), debilidad muscular (*miastenia*), dolor de **espalda**, dolor en las **extremidades** como en los dedos de las manos y los pies
- dificultad para orinar (*retención urinaria*), aparición de proteínas en la **orina**, (se revelará en el análisis de orina), frecuencia urinaria, incapacidad para retener la orina (*incontinencia urinaria*), urgencia urinaria

- reglas dolorosas (*dismenorrea*), **trastorno menstrual**, hemorragia uterina abundante (*metrorragia*), especialmente entre periodos menstruales, **impotencia**
- reacciones en el **lugar de inyección** (entre las que están enrojecimiento, hinchazón, pigmentación, inflamación, dolor, reacción alérgica (*hipersensibilidad*), lesiones en la piel y daño del tejido (*necrosis*) en el lugar de inyección (ver sección 2. “Advertencias y precauciones”)
- **síntomas de tipo gripal**, fiebre, dolor, dolor en el pecho, **acumulación de líquidos** en el brazo, la pierna o la cara (*edema periférico*), **falta/pérdida de fuerza** (*astenia*), escalofríos, sudoración, malestar

Además, se han identificado los siguientes efectos adversos durante la etapa posterior a la comercialización.

*Tabla 2:* Efectos adversos del producto comercializado (a partir de la comunicación espontánea, frecuencias – en los casos en los que se conocen - basadas en los ensayos clínicos)

► **Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):**

- dolor en las articulaciones (*artralgia*)

► **Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):**

- puede disminuir el número de los glóbulos rojos en la sangre (*anemia*)
- la glándula tiroides no funciona correctamente (produce poca hormona) (*hipotiroidismo*)
- aumento o pérdida de peso
- confusión
- latidos cardiacos anormalmente rápidos (*taquicardia*)
- puede aumentar un pigmento amarillo rojizo (*bilirrubina*) producido por el hígado (esto se revelará en los análisis de sangre)
- manchas cutáneas o membranas mucosas elevadas, edematosas y que suelen picar (*urticaria*)
- picor (*prurito*)
- caída del cabello (*alopecia*)
- trastornos menstruales (*menorragia*)

► **Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):**

- puede disminuir el número de plaquetas (que contribuyen a que la sangre coagule) (*trombocitopenia*)
- puede aumentar una fracción de las grasas en la sangre (*triglicéridos*) (esto se revelará en el análisis de sangre), ver sección 2. “Advertencias y precauciones”
- intento de suicidio
- inestabilidad emocional
- convulsiones
- puede aumentar una enzima específica del hígado (*gamma GT*) producida por el hígado (esto se revelará en el análisis de sangre)
- inflamación del hígado (*hepatitis*)
- pigmentación de la piel

► **Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):**

- reacciones alérgicas graves (*anafilácticas*)
- la glándula tiroides no funciona correctamente (*trastornos tiroideos*), produce demasiada hormona (*hipertiroidismo*)
- inflamación del páncreas (*pancreatitis*), ver sección 2 “Advertencias y precauciones”
- Coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños que pueden afectar a sus riñones (púrpura trombótica trombocitopénica o síndrome urémico hemolítico). Los síntomas pueden incluir un aumento de moratones, sangrado, fiebre, debilidad extrema, dolor de cabeza, mareos o aturdimiento. Su médico puede encontrar alteraciones en su sangre y en la función renal.

## **Efectos adversos identificados únicamente durante la post-comercialización:**

- problemas de riñón, incluido cicatrización (*glomeruloesclerosis*) que puede reducir su función renal, poco frecuente.
- pérdida importante del apetito que produce pérdida de peso (*anorexia*), raro
- enfermedad del músculo del corazón (*miocardiopatía*), raro
- dificultad respiratoria repentina (*broncoespasmo*), raro
- el hígado no funciona correctamente (*lesión hepática* (incluida *hepatitis*), *insuficiencia hepática*), raro
- pueden producirse problemas con los vasos sanguíneos de pequeño calibre cuando se usan medicamentos como Betaferon (*síndrome de fuga capilar sistémica*), frecuencia desconocida
- erupción cutánea, enrojecimiento facial, dolor en las articulaciones, debilidad y otros síntomas causados por el medicamento (*lupus eritematoso inducido por medicamentos*), frecuencia no conocida
- estrechamiento importante de los vasos sanguíneos de los pulmones que provoca un aumento de la presión en los vasos sanguíneos que transportan la sangre del corazón a los pulmones (*hipertensión arterial pulmonar*) frecuencia desconocida. La hipertensión arterial pulmonar se comunicó en distintos momentos, incluso varios años después del inicio del tratamiento con Betaferon.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Betaferon**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar.

Debe usar inmediatamente la solución tras su preparación. No obstante, si no le es posible hacerlo, estará en buenas condiciones de uso durante 3 horas, si se conserva entre 2 y 8°C (en una nevera).

No utilice Betaferon si observa que contiene partículas o presenta alguna coloración.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Betaferon**

**El principio activo** es interferón beta-1b, 250 microgramos por mililitro reconstituido

#### **Los demás componentes son**

- En el polvo: manitol y albúmina humana.
- En el disolvente: (solución de cloruro sódico con 5,4 mg/ml (0,54% p/v)): cloruro sódico, agua para preparaciones inyectables.

El polvo de Betaferon se suministra en un vial de 3 mililitros que contiene 300 microgramos (9,6 millones de UI) de interferón beta-1b por vial. Después de la reconstitución, cada mililitro contiene 250 microgramos (8,0 millones de UI) de interferón beta-1b.

El disolvente para Betaferon se suministra en una jeringa precargada de 2,25 mililitros y contiene 1,2 mililitros de una solución de cloruro sódico con 5,4 mg/ml (0,54% p/v).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Betaferon es un polvo estéril blanco o casi blanco para solución para inyección.

Betaferon se suministra en:

- envase multidosis con 5 envases individuales, cada uno de los cuales contiene 1 vial con polvo, 1 jeringa precargada con el disolvente, 1 adaptador para el vial con aguja y 2 toallitas con alcohol, o
- envase multidosis con 12 envases individuales, cada uno de los cuales contiene 1 vial con polvo, 1 jeringa precargada con el disolvente, 1 adaptador para el vial con aguja y 2 toallitas con alcohol, o
- envase multidosis con 14 envases individuales, cada uno de los cuales contiene 1 vial con polvo, 1 jeringa precargada con el disolvente, 1 adaptador para el vial con aguja y 2 toallitas con alcohol, o
- envase multidosis con 15 envases individuales, cada uno de los cuales contiene 1 vial con polvo, 1 jeringa precargada con el disolvente, 1 adaptador para el vial con aguja y 2 toallitas con alcohol, o
- envases para 2 meses con 2 x 14 envases individuales, cada uno de los cuales contiene 1 vial con polvo, 1 jeringa precargada con disolvente, 1 adaptador para el vial con aguja y 2 toallitas con alcohol, o
- envases para 3 meses con 3 x 15 envases individuales, cada uno de los cuales contiene 1 vial con polvo, 1 jeringa precargada con disolvente, 1 adaptador para el vial con aguja y 2 toallitas con alcohol, o
- envases para 3 meses con 3 x 14 envases individuales, cada uno de los cuales contiene 1 vial con polvo, 1 jeringa precargada con disolvente, 1 adaptador para el vial con aguja y 2 toallitas con alcohol, o
- envase para escalado de dosis para las primeras 12 inyecciones que contiene 4 envases triples, cada uno de los cuales contiene 3 viales con polvo, 3 jeringas precargadas con disolvente, 3 adaptadores para el vial con aguja y 6 toallitas con alcohol

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

Titular de la autorización de comercialización

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemania

Responsable de la fabricación

Bayer AG  
Müllerstraße 178  
13353 Berlin  
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:



**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел. +359 02 4247280

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420 266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 23 50 00

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372 655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ:+30 210 618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**Francia**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 299 93 13

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-397 81

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371 67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel. +370 5 23 36 868

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária Kft.  
Tel.:+36-14 87-41 00

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf. +47 23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 46-0

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel.: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40 21 528 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel.: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421 2 59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-20 785 21

**Sverige**

Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

**United Kingdom**

Bayer plc  
Tel: +44 (0) 118 206 3000

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Anexo: PROCEDIMIENTO PARA LA AUTOINYECCIÓN**

Su médico le ha recetado Betaferon para tratar su EM. Tolerará mejor Betaferon si comienza con una dosis baja y va aumentándola gradualmente hasta la dosis estándar completa (ver la primera parte de este prospecto, sección 3. “Cómo usar Betaferon”). Para aumentar fácilmente la dosificación durante las primeras 12 inyecciones, puede que le proporcionen un envase especial para escalado de dosis, que presenta cuatro envases triples en diferentes colores que incluyen unas jeringas con marcas especiales y un “Prospecto introductorio para el envase para escalado de dosis” con instrucciones detalladas. Las jeringas en este envase para escalado de dosis están marcadas de acuerdo con las dosis correspondientes (0,25; 0,5; 0,75 o 1,0 ml).

Las siguientes instrucciones e ilustraciones tienen por objeto explicar cómo debe preparar la inyección de Betaferon y cómo debe proceder para inyectársela usted mismo. Lea cuidadosamente las instrucciones y sígalas paso a paso. Su médico o enfermero le instruirá y adiestrará en el procedimiento y técnica de autoadministración. No intente la autoadministración hasta estar seguro de haber comprendido cómo ha de preparar la solución para inyección y cómo ha de inyectársela.

### **PARTE I: INSTRUCCIONES PASO A PASO**

Las instrucciones incluyen los siguientes pasos principales:

- A. Consejos generales**
- B. Preparándose para inyectar.**
- C. Reconstitución de la solución paso a paso.**
- D. Preparación de la inyección.**
- E. Realización de la inyección**
- F. Revisión rápida del proceso.**

#### **A) Consejos generales**

##### **► ¡Empiece bien!**

Comprobará que en unas pocas semanas el tratamiento formará parte de su vida. Para empezar, lo siguiente le puede ayudar:

- Tenga preparada permanentemente una zona apropiada en casa, fuera de la vista y del alcance de los niños, en donde le sea fácil encontrar Betaferon y los demás utensilios. Consulte las condiciones de conservación en la sección 5 del prospecto: “Conservación de Betaferon” en la primera parte de este prospecto.
- Intente inyectarse siempre a la misma hora, ya que así le será más fácil recordarlo y reservarse un periodo de tiempo en que no le interrumpan.
- Prepare cada dosis sólo cuando esté listo para inyectarse, ya que debe inyectarse inmediatamente después de reconstituir Betaferon (si no usa inmediatamente Betaferon, consulte la sección 5 en la primera parte de este prospecto: “Conservación de Betaferon”).

##### **► Consejos importantes que debe tener en cuenta**

- Sea constante. Use Betaferon tal como se describe en la sección 3, en la primera parte de este prospecto: “Cómo usar Betaferon”. Compruebe siempre dos veces la dosis preparada.
- Mantenga el contenedor en el que elimina las jeringas y las propias jeringas fuera de la vista y del alcance de los niños. Cierre el material bajo llave, si es posible.
- No reutilice nunca ni las jeringas ni las agujas.
- Use siempre una técnica estéril (*aséptica*), como se describe a continuación.
- Deseche siempre las jeringas usadas sólo en el contenedor apropiado.

## B) Preparándose para inyectar

### ► ¿Cómo elegir el lugar para la inyección?

Antes de preparar la inyección de Betaferon, decida dónde se va a inyectar. Debe inyectar Betaferon en la capa grasa entre la piel y el músculo (es decir, en el tejido subcutáneo, entre 8 y 12 mm por debajo de la piel). Los mejores lugares para la inyección son aquellos en los que la piel es blanda y suave, y lejos de las articulaciones, los nervios o los huesos, por ejemplo, el abdomen, el brazo, el muslo o las nalgas.

**Importante:** No se inyecte en zonas en las que usted perciba bultos, hematomas, nódulos firmes, dolor, o una zona en la cual la piel esté decolorada, deprimida, con costra, o con una rotura abierta. Hable con su médico o enfermero acerca de éstas u otras condiciones poco usuales que pueda hallar.

Debe rotar el lugar de inyección cada vez que se inyecte. Si alguna zona es demasiado difícil de alcanzar, es posible que algún familiar o amigo tenga que ayudarlo a administrarse las inyecciones. Siga la secuencia que se describe en el esquema que se incluye al final del Anexo (ver Parte II “Rotación de los lugares de inyección”) y volverá al primer lugar en que se inyectó después de 8 inyecciones (16 días). En ese tiempo, cada lugar de la inyección se recuperará completamente antes de recibir la siguiente inyección.

Consulte el esquema de rotaciones que se encuentra al final de este Anexo para saber cómo elegir el lugar de inyección. También se incluye un ejemplo de “Calendario para la administración” (ver Anexo Parte III). Con esto tendrá una idea de cómo controlar los lugares y fechas de sus inyecciones.

### ► Comprobación del contenido del envase

En cada envase individual de Betaferon encontrará:

- 1 vial de Betaferon (con polvo para solución inyectable)
- 1 jeringa precargada con disolvente para Betaferon (solución de cloruro sódico con 5,4 mg/ml (0,54% p/v))
- 1 adaptador para el vial con aguja incorporada
- 2 toallitas con alcohol para limpiar la piel y el vial

Además necesitará un contenedor de desechos para eliminar las jeringas y las agujas usadas.

Utilice un desinfectante adecuado para desinfectar la piel.

Si tiene un envase para escalado de dosis de Betaferon encontrará 4 envases triples en diferentes colores y numerados, cada uno de los cuales contiene:

- 3 viales de Betaferon (con polvo para solución inyectable)
- 3 jeringas precargadas con disolvente para el polvo de Betaferon (solución de cloruro sódico 5,4 mg/ml (0,54% p/v))
- 3 adaptadores para el vial con aguja incorporada
- 6 toallitas con alcohol para la limpieza de la piel y del vial

Además necesitará un contenedor para las jeringas y agujas usadas.

Utilice un desinfectante adecuado para desinfectar la piel.

Comience con el **envase triple amarillo 1** que contiene 3 jeringas con una marca de 0,25 ml, para los días de tratamiento 1, 3 y 5.

Use a continuación el **envase triple rojo 2** que contiene 3 jeringas con una marca de 0,5 ml, para los días de tratamiento 7, 9 y 11.

Continúe con el **envase triple verde 3** que contiene 3 jeringas con una marca de 0,75 ml, para los días de tratamiento 13, 15 y 17.

Use el **envase triple azul 4** que contiene 3 jeringas con una marca de 0,25; 0,5; 0,75 y 1,0 ml, para los días de tratamiento 19, 21 y 23.

### C) Reconstitución de la solución, paso a paso



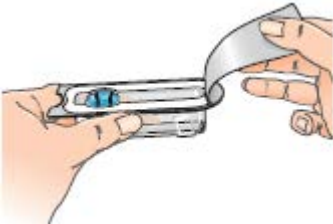
1 - Lávese las manos cuidadosamente con agua y jabón antes de comenzar este proceso.



2 - Abra el vial de Betaferon y póngalo en la mesa. Es mejor usar el pulgar que las uñas, porque se las podría partir.



3 - Limpie la parte superior del vial con una toallita con alcohol, moviéndola sólo en una dirección. Déjela apoyada encima del vial.



4 - Abra el blister que contiene el adaptador para el vial, pero no lo extraiga.

**No extraiga el adaptador para el vial del blister en este punto.**

No toque el adaptador. Esto es para que se mantenga estéril.



5 - Antes de unir el adaptador retire y deseche la toallita con alcohol y deje reposar el vial sobre una superficie plana.

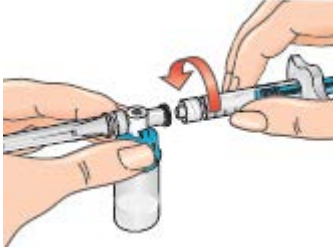
6 - Sostenga el blister por su superficie exterior y colóquelo sobre el vial. Empuje hacia abajo firmemente hasta que note que encaja en su lugar sobre el vial.



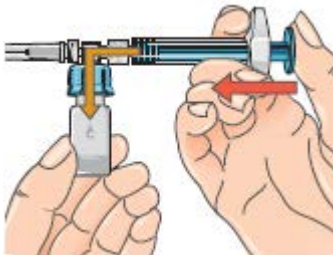
7 - Retire el blister del adaptador para el vial, sujetándolo por los bordes. Ahora está preparado para conectar la jeringa precargada con el disolvente al adaptador para el vial.



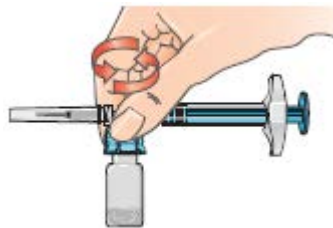
8. Sujete la jeringa. ¡Asegúrese de que el capuchón de color naranja está unido firmemente a la jeringa de disolvente! Retire el capuchón girándolo. Deseche el capuchón.



9 - Conecte la jeringa en la apertura lateral del adaptador para el vial, introduciendo el extremo de la jeringa y apretándolo cuidadosamente, girando a la vez en el sentido de las agujas del reloj (ver la flecha). Así conectará correctamente la jeringa.



10 - Sujete la jeringa conectada por la parte inferior del vial. Empuje despacio el émbolo de la jeringa hasta el fondo para hacer pasar todo el disolvente hacia el vial. Suelte el émbolo, que deberá volver a su posición original. Esto también se aplica al envase para escalado de dosis.



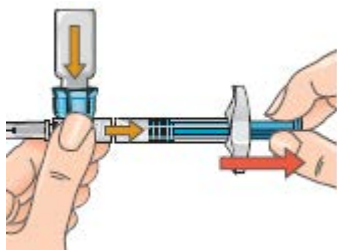
11 – Sin soltar la jeringa conectada, mueva en círculos el vial despacio para disolver todo el polvo seco de Betaferon.

**No agite el vial.**



12 - Examine cuidadosamente la solución, que debe ser incolora (transparente) y no debe tener partículas. Si la solución está coloreada o tiene partículas, deséchela y comience de nuevo utilizando otro envase. Si aparece espuma, lo que puede suceder cuando el vial se agita o se mueve demasiado en círculos, déjelo reposar hasta que desaparezca la espuma.

## D) Preparación de la inyección



13 - Si el émbolo ha vuelto a su posición original, empújelo otra vez y sujételo en esa posición. Para preparar la inyección, gire el sistema de modo que el vial quede por encima de la jeringa, con el tapón hacia abajo. De ese modo, la solución puede fluir hacia la jeringa.

**Mantenga la jeringa en posición horizontal.**

Tire lentamente del émbolo hacia atrás para extraer toda la solución del vial a la jeringa.

Con el envase para escalado de dosis, extraiga la solución **solamente hasta la marca en la jeringa:**

**0,25 ml** para las tres primeras inyecciones (el día 1, 3, 5 de tratamiento), **ó**

**0,5 ml** para las inyecciones el día 7, 9, 11 del tratamiento, **o**

**0,75 ml** para las inyecciones el día 13, 15, 17 del tratamiento.

**Deseche el vial con cualquier solución sobrante.**

Desde el día 19 se estará inyectando la **dosis completa de 1,0 ml.**

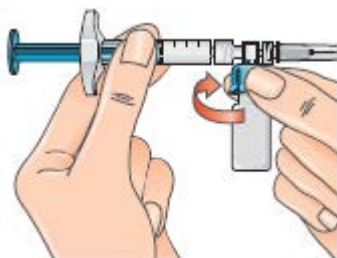


14 – Tras extraer la solución, gire la jeringa conectada de modo que la aguja apunte hacia arriba. Esto permite que las burbujas de aire se desplacen a la parte superior de la solución.

15 - Elimine las burbujas de aire dando unos golpecitos suaves a la jeringa y empujando el émbolo hasta la marca de 1 ml, o hasta el volumen que le haya prescrito su médico.

Si se está inyectando menos de 1 ml con el envase para escalado de dosis podría no haber burbujas de aire, sin embargo para la inyección de la dosis completa podrían aparecer algunas burbujas de aire. Elimínelas dando golpecitos suaves a la jeringa con el dedo y empujando el émbolo hasta la marca respectiva en la jeringa.

Si, junto con las burbujas de aire, entra demasiada solución al vial, regrese a la posición horizontal (ver figura 13) y tire un poco del émbolo para volver a extraer la solución desde el vial a la jeringa.



16 - A continuación, sostenga el adaptador para el vial azul conectado al vial y sepárelo de la jeringa, girándolo hacia abajo, para retirarlo de la jeringa.

**Cuando haga esto, sostenga sólo el adaptador azul de plástico. Mantenga la jeringa en posición horizontal, con el vial por debajo de la jeringa.**



Separe el vial y el adaptador de la jeringa para que la solución pueda fluir adecuadamente cuando la inyecte.

17 – Deseche el vial y cualquier cantidad no utilizada de la solución en el contenedor de desechos

18 - Ya está listo para la inyección.

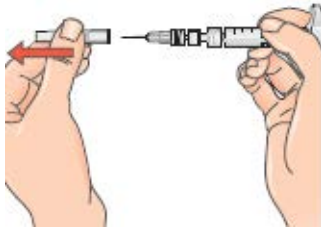
Si, por algún motivo, no puede inyectar el Betaferon inmediatamente, puede guardar la solución reconstituida en la jeringa en la nevera durante 3 horas como máximo antes de su uso. Nunca debe congelarla ni esperar más de 3 horas para inyectarla. Si pasan más de tres horas, deseche la solución reconstituida de Betaferon y prepare una inyección nueva. Cuando use la solución, caliente la jeringa con sus manos antes de la inyección, para evitar el dolor.

## E) Realización de la inyección

1 - Elija un área para la inyección (ver consejos al inicio y los diagramas al final de este Anexo) y anótela en su “Calendario para la administración”.



2 - Emplee una toallita con alcohol para limpiar la piel en el lugar de inyección: Deje secar la piel al aire. Tire la toallita. Utilice un desinfectante adecuado para desinfectar la piel.



3 - Quite el capuchón de la aguja tirando del mismo sin girarlo.



4 - Pellizque suavemente la piel que rodea al punto de inyección previamente desinfectado (para levantarla un poco).

5 - Sujete la jeringa como un lápiz o un dardo; empuje la aguja en la piel manteniéndola recta en un ángulo de 90° con un movimiento rápido y sin titubeos. Nota: Betaferon también puede administrarse con un autoinyector.

6 - Inyecte el medicamento, empujando el émbolo con un movimiento lento y constante (presione el émbolo hasta el final hasta que la jeringa quede vacía).

7- Deseche la jeringa y la aguja, depositándolas en el contenedor de desechos.



**F) Revisión rápida del proceso**

- Saque el contenido necesario para una inyección.
- Conecte el adaptador para el vial al vial.
- Conecte la jeringa al adaptador para el vial.
- Empuje el émbolo de la jeringa, para transferir todo el disolvente hacia el vial.
- Gire el sistema (vial encima de la jeringa) y extraiga la cantidad prescrita de la solución.
- Retire el vial de la jeringa; ahora está preparado para inyectarse.

NOTA: La inyección debe administrarse inmediatamente después de la mezcla (si la inyección se retrasa, refrigere la solución e inyéctela en las siguientes tres horas). No congelar.

## PARTE II: ROTACIÓN DE LOS LUGARES DE INYECCIÓN

Debe elegir un nuevo lugar para cada inyección, para permitir a la zona tiempo de recuperación ayudando a prevenir una infección. Se proporciona consejo sobre qué áreas elegir en la primera parte de este Anexo. Es una buena idea conocer dónde se va a aplicar la inyección antes de preparar la jeringa. El esquema mostrado en el diagrama más adelante le ayudará a variar los lugares de forma adecuada. Por ejemplo, adminístrese la primera inyección en el lado derecho del abdomen, elija el lado izquierdo para la segunda inyección, después desplácese hacia el muslo derecho para la tercera, y así a través del diagrama hasta que hayan sido utilizadas todas las zonas apropiadas posibles del cuerpo. Conserve una anotación de dónde y cuándo se inyectó la última vez. Una forma de hacerlo es anotar esta información en el “Calendario para la administración” que se acompaña.

Siguiendo este esquema, volverá usted al lugar inicial (es decir al lado derecho del abdomen) después de 8 inyecciones (16 días). Esto es lo que se conoce como “Ciclo de Rotación”. En nuestro calendario de ejemplo, cada una de las 8 áreas corporales se ha dividido a su vez en 6 lugares de inyección (sumándolos todos, hay 48 lugares en los que administrar las inyecciones), izquierdo y derecho: partes superior, media e inferior de cada área corporal. Cuando vuelva a un área de inyección después de terminar un ciclo de rotación, elija la zona más alejada dentro de esa área. Si aparece alguna úlcera, consulte con su médico o enfermera antes de elegir otros lugares de inyección.

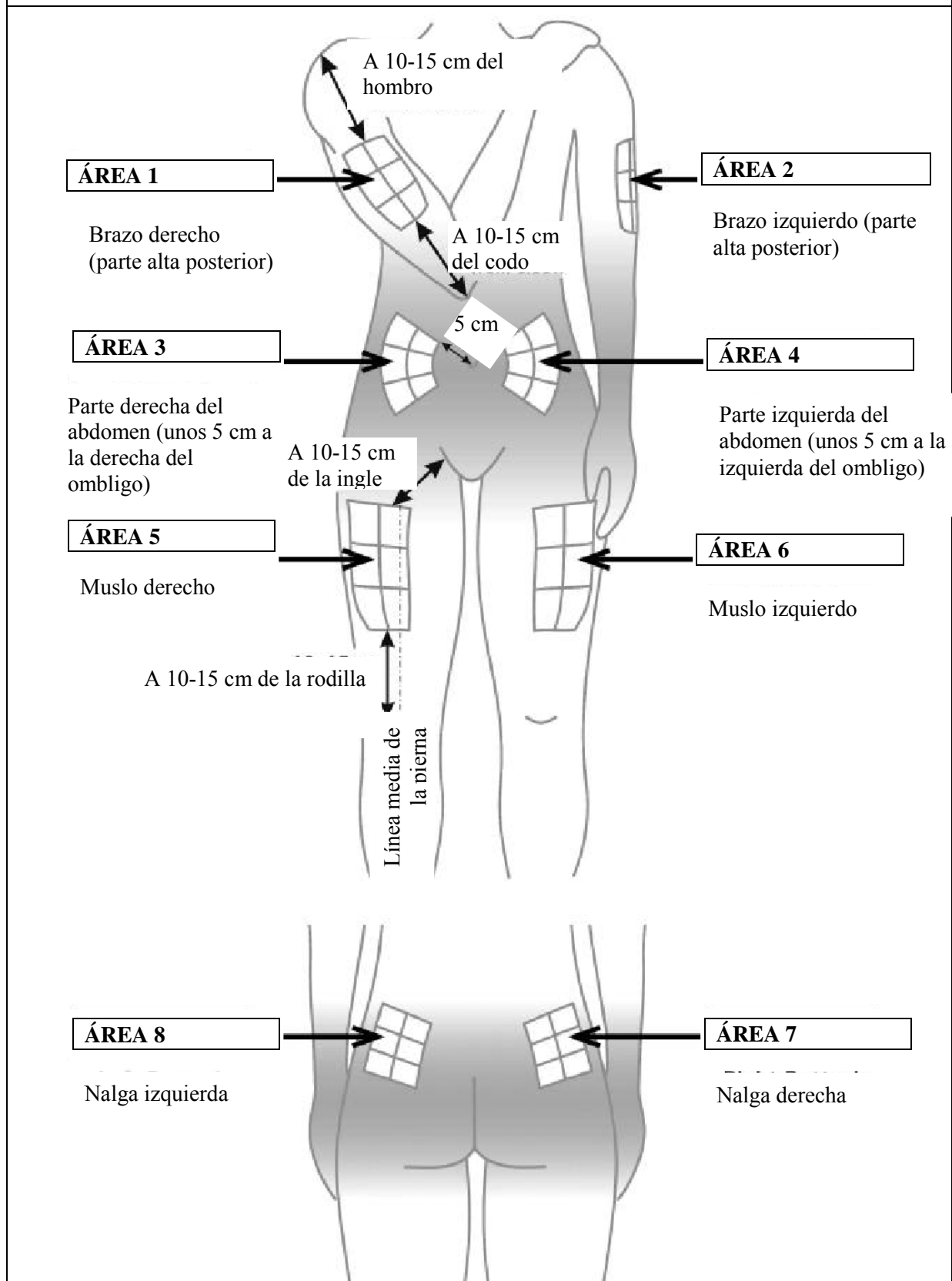
### Calendario de rotación:

Para ayudarle a rotar de forma adecuada los lugares de inyección, le recomendamos que rellene un registro con la fecha y el lugar de inyección. Puede usar el siguiente esquema de rotación.

Trabaje cada ciclo de rotación sucesivamente. Cada ciclo será de ocho inyecciones (16 días), administradas desde la primera área hasta la octava área, por turno. Siguiendo esta secuencia, dará a cada área la oportunidad de recuperarse antes de recibir otra inyección.

- |                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| <b>Primer ciclo de rotación:</b>  | Sección superior izquierda de cada área |
| <b>Segundo ciclo de rotación:</b> | Sección inferior derecha de cada área   |
| <b>Tercer ciclo de rotación:</b>  | Sección central izquierda de cada área  |
| <b>Cuarto ciclo de rotación:</b>  | Sección superior derecha de cada área   |
| <b>Quinto ciclo de rotación:</b>  | Sección inferior izquierda de cada área |
| <b>Sexto ciclo de rotación:</b>   | Sección central derecha de cada área    |

## CALENDARIO DE ROTACIÓN:



### **PARTE III: CALENDARIO PARA LA ADMINISTRACIÓN DE BETA FERON**

#### **Instrucciones para controlar los lugares y fechas de inyección**

- Seleccione un sitio de inyección para su primera inyección.
- Limpie el sitio de inyección con una toallita con alcohol y déjelo secar al aire.
- Después de la inyección, rellene el lugar de inyección y la fecha en el “Calendario para la administración” (ver el ejemplo en: la figura siguiente con instrucciones para controlar los lugares y fechas de inyección).

**EJEMPLO DE CALENDARIO PARA LA ADMINISTRACIÓN:**

**Mantenga un registro de los lugares y fechas de las inyecciones**

The diagram illustrates various injection sites on a human body with the following labels and measurements:

- Brazo derecho:** A 10-15 cm del hombro, A 10-15 cm del codo
- Brazo izquierdo:** A 10-15 cm del codo
- Parte derecha del abdomen:** 5 cm.
- Parte izquierda del abdomen:** 5 cm.
- Muslo derecho:** A 10-15 cm de la ingle
- Muslo izquierdo:** A 10-15 cm de la ingle
- Legs:** A 10-15 cm de la rodilla, Línea media de la pierna
- Nalga izquierda:** Línea media de la pierna
- Nalga derecha:** Línea media de la pierna

The calendar grid records the following dates:

Brazo derecho	04/12	
		20/12
Parte derecha del abdomen	08/12	
Muslo derecho	12/12	
Brazo izquierdo	06/12	
Parte izquierda del abdomen	10/12	
Muslo izquierdo	14/12	
Nalga izquierda	18/12	
Nalga derecha	16/12	

## **Anexo: PROSPECTO INTRODUCTORIO PARA EL ENVASE PARA ESCALADO DE DOSIS**

Su médico le ha recetado Betaferon para tratar su EM. Tolerará mejor Betaferon si comienza con una dosis baja y va aumentándola gradualmente hasta la dosis estándar completa (ver la primera parte del prospecto, sección 3. “Cómo usar Betaferon”). Las jeringas en este envase para escalado de dosis están marcadas de acuerdo con las dosis correspondientes (0,25; 0,5; 0,75 o 1,0 ml).

### ► **Comprobación del contenido del envase**

Encontrará en el envase para escalado de dosis de Betaferon 4 envases triples de distintos colores y numerados, cada uno de los cuales contiene:

- 3 viales de Betaferon (con polvo para solución inyectable)
- 3 jeringas precargadas con disolvente para el polvo de Betaferon (solución de cloruro sódico 5,4 mg/ml (0,54% p/v))
- 3 adaptadores para el vial con aguja incorporada
- 6 toallitas con alcohol para limpiar la piel y el vial

Cada envase triple contiene las jeringas que necesitará para preparar cada dosis. Las jeringas tienen marcas especiales para esa dosis. Siga con atención las instrucciones de empleo que aparecen a continuación. Para cada paso de ajuste de la dosis, utilice la cantidad completa de disolvente para la reconstitución del polvo de Betaferon, y a continuación, extraiga la dosis requerida con la jeringa.

Comience usando el **envase triple amarillo** que está claramente marcado con un “**1**” en la parte superior derecha de la caja.

Este primer envase triple se debe utilizar para los días de tratamiento 1, 3 y 5.

Contiene jeringas marcadas especialmente con marcas de **0,25 ml**. Esto le ayudará a inyectarse solamente la dosis necesaria.

Después de terminar el envase amarillo, comience a usar el **envase triple rojo** que está claramente marcado con un “**2**” en la parte superior derecha de la caja.

Este segundo envase triple se debe utilizar para los días de tratamiento 7, 9 y 11.

Contiene jeringas marcadas especialmente con marcas de **0,50 ml**. Esto le ayudará a inyectarse solamente la dosis necesaria.

Después de terminar el envase rojo, comience a usar el **envase triple verde** que está claramente marcado con un “**3**” en la parte superior derecha de la caja.

Este tercer envase triple se debe utilizar para los días de tratamiento 13, 15 y 17.

Contiene jeringas marcadas especialmente con marcas de **0,75 ml**. Esto le ayudará a inyectarse solamente la dosis necesaria.

Finalmente, después de terminar el envase verde, comience a usar el **envase triple azul** que está claramente marcado con un “**4**” en la parte superior derecha de la caja. Este último envase triple se debe utilizar para los días de tratamiento 19, 21 y 23.

Contiene jeringas con marcas de **0,25, 0,5, 0,75 y 1,0 ml**. Con el envase triple “4” puede inyectar la dosis completa de 1,0 ml.

Para una descripción sobre cómo preparar y usar el polvo de Betaferon, consulte la sección 3. “Cómo usar Betaferon” en la primera parte del prospecto y el Anexo “Procedimiento para la autoinyección” en la segunda parte del prospecto.

Además necesitará un contenedor para las jeringas y agujas usadas.