**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:** DI-2020-1747-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 30 de Marzo de 2020

**Referencia:** EX2018-44169495-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX2018-44169495-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A., solicita la autorización de nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente, para la especialidad medicinal denominada BETAFERON/ INTERFERON BETA B, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 45.442.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos Nº 16.463 y el Decreto Nº 150/92.

Que en el IF-2019-92909018-APN-DGA#ANMAT y PV-2019-104645765-APN-DECBR#ANMAT de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízanse a la firma la BAYER S.A., la autorización de nuevos rótulos, prospectos e

información para el paciente, para la especialidad medicinal denominada BETAFERON/ INTERFERON BETA B, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 45.442.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase el texto de Rotulo que consta en el Anexo IF-2020-11848828-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptase el texto de Prospecto que consta en el Anexo IF-2020-11848584-APN-DECBR #ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Acéptase el texto de Información para el Paciente que consta en el Anexo IF-2020-11848483-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5°- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 45.442 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 6°- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX2018-44169495-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.03.30 18:06:42 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.30 18:06:45 -03:00

## PROYECTO DE RÓTULO

***BETAFERON ® RECOMBINANTE***

***INTERFERON BETA-1B 250 mcg / ml***

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA** **INDUSTRIA ALEMANA**

**COMPOSICIÓN**

1 vial con polvo liofilizado contiene:

Interferón beta-1b 8 millones de UI (0,25 mg/ml),

Excipientes (albúmina humana, manitol) c.s.

1 jeringa precargada con diluyente para uso parenteral contiene:

Solución al 0,54% de cloruro sódico 1,2ml.

**FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo liofilizado para solución inyectable.

**POSOLOGÍA**

Véase el inserto adjunto.

**PRESENTACIÓN**

Envase que contiene:

1 vial con polvo liofilizado, 1 jeringa precargada con diluyente, 1 adaptador con aguja, 2 toallitas con alcohol.

**PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO Y CONSERVACIÓN**

Vencido uno de ellos se deberá desechar el producto.

Reconstituir con 1,2 ml de diluyente para Betaferon.

Vía de administración: subcutánea.

Betaferon se ha formulado de forma que contenga 0,3 mg (9,6 millones de UI) de interferón beta-1b por vial, lo que incluye una sobredosificación de 20%.

1 ml de solución reconstituida para inyección contiene 0,25 mg (8 millones de UI)/ml de interferón beta-1b.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No se administre durante el embarazo ni lactancia.

Un vial = Un solo uso

No se exponga a temperaturas superiores a 25 °C.

Hecha la mezcla, adminístrese de inmediato y deséchese el sobrante.

**Fabricante**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.- Certificado N° 45.442

BAYER S.A. R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro SILVIA FABRIZIO APODERADA

BAYER S.A. RICARDO GUTIERREZ 3652 VERONICA CASCABAL DIRECTORA TECNICA MATRICULA PROFESIONAL

Vial de polvo para solución elaborado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GMBH & Co. KG, Birkendorfer Strasse 65, D-88397 Biberach – Alemania

Jeringa precargada con diluyente elaborada por:

Fabricado por Bayer AG,

Berlín - Alemania.

Liofilizado y diluyente acondicionados por:

Bayer AG, Berlín - Alemania

Importado y comercializado por Bayer S.A. Ricardo Gutiérrez 3652,

Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Lote No. Vto.

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 18118

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

## PROYECTO DE RÓTULO

***BETAFERON ® RECOMBINANTE***

***INTERFERON BETA-1B 250 mcg / ml***

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA** **INDUSTRIA ALEMANA**

**COMPOSICIÓN**

1 vial con polvo liofilizado contiene:

Interferón beta-1b 8 millones de UI (0,25 mg/ml),

Excipientes (albúmina humana, manitol) c.s.

1 jeringa precargada con diluyente para uso parenteral contiene:

Solución al 0,54% de cloruro sódico 1,2ml.

**FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo liofilizado para solución inyectable.

**POSOLOGÍA**

Véase el inserto adjunto.

**PRESENTACIÓN**

Envase que contiene:

15 empaque individuales conteniendo cada uno: 1 vial con polvo liofilizado, 1 jeringa precargada con diluyente, 1 adaptador con aguja, 2 toallitas con alcohol.

**PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO Y CONSERVACIÓN**

Vencido uno de ellos se deberá desechar el producto.

Reconstituir con 1,2 ml de diluyente para Betaferon.

Vía de administración: subcutánea.

Betaferon se ha formulado de forma que contenga 0,3 mg (9,6 millones de UI) de interferón beta-1b por vial, lo que incluye una sobredosificación de 20%.

1 ml de solución reconstituida para inyección contiene 0,25 mg (8 millones de UI)/ml de interferón beta-1b.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No se administre durante el embarazo ni lactancia.

Un vial = Un solo uso

No se exponga a temperaturas superiores a 25 °C.

Hecha la mezcla, adminístrese de inmediato y deséchese el sobrante.

**Fabricante**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.- Certificado Nº 45.442

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13110

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

Vial de polvo para solución elaborado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GMBH & Co. KG, Birkendorfer Strasse 65, D-88397 Biberach – Alemania

Jeringa precargada con diluyente elaborada por:

Fabricado por Bayer AG,

Berlín - Alemania.

Liofilizado y diluyente acondicionados por:

Bayer AG, Berlín - Alemania

Importado y comercializado por Bayer S.A. Ricardo Gutiérrez 3652,

Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Lote No. Vto.

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**
**Anexo**

**Número:** IF-2020-11848828-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 20 de Febrero de 2020

**Referencia:** ROTULO BETAFERON EX-2018-44169495

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.20 15:49:08 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.20 15:48:38 -03:00

***PROYECTO PROSPECTO***

***BETAFERON ® RECOMBINANTE***

***INTERFERON BETA-1B 250 mcg / ml***

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA** **INDUSTRIA ALEMANA**

***FORMA FARMACÉUTICA***

Polvo liofilizado y diluyente para solución inyectable.

***COMPOSICIÓN***

Cada vial contiene:

| | |
|---|---|
| Interferón beta-1b | 0,300 mg |
| Albúmina humana USP | 15,00 mg |
| Manitol USP | 15,00 mg |

Cada jeringa precargada con disolvente contiene:

| | |
|---|---|
| Solución de ClNa al 0,54% | 1,20 ml |

1 ml de solución reconstituida para inyección contiene 250 microgramos (8,0 millones de UI) de interferón recombinante beta -1b.
Betaferon se ha formulado como un polvo blanco o casi blanco y contiene 300 microgramos (9,6 millones de UI) de Interferón beta-1b por vial, lo que incluye un excedente calculado del 20%.

1 ml de solución acuosa para inyección contiene 5,4 mg de cloruro sódico.

El interferón beta-1b es una proteína purificada, estéril, liofilizada, que consta de 165 aminoácidos. Se obtiene por técnicas de ADN recombinante a partir de una cepa de Escherichia coli portadora de un plásmido obtenido por ingeniería genética que contiene el gen ser 17 para interferón humano modificado, concretamente, para interferón beta. El interferón beta-1b difiere estructuralmente del beta interferón natural humano por la presencia de serina en lugar de cisteína en posición 17, la falta de metionina en posición 1 y la ausencia de fracciones de hidrato de carbono.

***ACCIÓN TERAPÉUTICA***

El interferón beta-1b ha demostrado poseer actividad inmunoreguladora antivírica.
Grupo farmacoterapéutico: Citoquinas, interferones
Código ATC: L03AB08

***INDICACIONES***

Betaferon está indicado para el tratamiento de:

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119



BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

- pacientes con 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 Propiedades farmacodinámicas).
- 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.

## *PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS*

### Propiedades farmacodinámicas

Los interferones pertenecen a la familia de las citoquinas, que son proteínas naturales. Los interferones tienen pesos moleculares comprendidos entre 15.000 y 21.000 dalton. 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 superponen en parte. 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.

Se ha demostrado que el interferón beta-1b posee actividad antivírica e inmunorreguladora. Los mecanismos mediante los cuales ejerce sus acciones en la esclerosis múltiple (EM) 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 los receptores celulares específicos que se hallan en la superficie de células humanas. El enlace del interferón beta-1b a estos receptores induce a la expresión de un número de productos genéticos que se supone 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 obtenida de pacientes tratados con interferón beta-1b. El interferón beta-1b reduce la afinidad de enlace y aumenta la internalización y la lisis 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, el sistema respiratorio ni sobre la función de órganos endócrinos.

<u>Datos de ensayos clínicos para EM-SP y EM-RR:</u>

Los pacientes con enfermedad secundaria progresiva que recibían Betaferon presentaron un retraso de hasta 12 meses en el tiempo hasta la progresión de la discapacidad incluyendo el tiempo hasta estadios incapacitantes graves, es decir, pacientes confinados a una silla de ruedas. Este retraso en la discapacidad ocurrió en pacientes con o sin recaídas y en todos los niveles de discapacidad investigada (escala del estado de discapacidad ampliada [EDSS] 3-6.5).

Los pacientes tratados con Betaferon mostraron una reducción de la frecuencia (30 %) y la gravedad de las recidivas clínicas, así como del número de hospitalizaciones causadas por la enfermedad. Se

BAYER S.A. RICARDO GUTIERREZ 3652 VERONICA CASARO CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRICULA PROFESIONAL 13119

BAYER S.A. R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro SILVIA FABRIZIO APODERADA

observó además una prolongación del intervalo libre de recaídas. Se redujo el número de hospitalizaciones y el uso de esteroides por la enfermedad.
Además, en la esclerosis múltiple remitente recidivante y en la secundaria progresiva se demostró un efecto beneficioso significativo de Betaferon en la carga de la enfermedad, medido por imágenes obtenidas por resonancia magnética (IRM) potenciadas en T2, y en las nuevas lesiones activas medido por 6 IRM semanales en la EM remitente recidivante y por IRM potenciadas en T1 realzadas con medio de contraste (Gd-DTPA) mensuales (mes 1-6 y 19-24) en la EM secundaria progresiva. Se ha demostrado que un aumento de la carga de la enfermedad por IRM está correlacionado con un aumento de la discapacidad, medida por la EDSS.

Datos de estudios clínicos en pacientes con un único episodio desmielinizante sugestivo de EM:
Este estudio constaba de dos fases, una fase controlada con placebo seguida de una fase de seguimiento planificada previamente. La fase controlada con placebo duró 2 años o hasta que el paciente desarrollara esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD), según lo que ocurriera primero.
En la fase controlada con placebo, Betaferon retrasó la progresión desde el primer acontecimiento clínico hasta la esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD) de forma muy significativa, tanto estadística como clínicamente, correspondiente a una reducción del riesgo del 47%. Un análisis *post-hoc* de ajuste de covariables basales estándar reveló una reducción del riesgo en 50%. En el periodo de dos años, se desarrolló la EMCD en el 45% del grupo tratado con placebo comparado con el 28% en el grupo tratado con Betaferon (estimaciones de Kaplan-Meier). Betaferon prolongó el tiempo hasta la EMCD en 363 días, desde 255 días en el grupo tratado con placebo hasta 618 días en el grupo tratado con Betaferon (según los percentiles 25).
La solidez del efecto del tratamiento también se demostró por el retraso de la progresión a esclerosis múltiple según los criterios de McDonald que corresponde a una reducción del riesgo de 43% y 46% en base al análisis *post-hoc* de ajuste de covariables basales estándar.
Los análisis de los subgrupos según los parámetros basales demostraron evidencia de eficacia en todos los subgrupos evaluados. También se obtuvieron efectos significativos en pacientes con una enfermedad menos diseminada y menos activa en el momento del primer acontecimiento, que corresponden a reducciones del riesgo para la progresión de EMCD de 55% a 60% [inicio monofocal (55%), sin realce con gadolinio (57%) o menos de 9 lesiones en T2 (60%)].
En el estudio de pacientes con evento clínico único, los resultados comunicados en los pacientes con Betaferon, incluyendo la calidad de vida, eran comparables a los pacientes placebo.
Después de la fase controlada con placebo, los pacientes participaron en una fase de seguimiento planificada previamente con Betaferon para evaluar los efectos del inicio precoz frente al de tratamiento diferido con Betaferon, comparando los pacientes aleatorizados inicialmente a Betaferon ("grupo de tratamiento precoz") o a placebo ("grupo de tratamiento diferido"). A los pacientes y a los investigadores se les enmascaró la asignación inicial del tratamiento. Los dos análisis planificados previamente a 3 y 5 años incluyeron datos integrados de la fase de seguimiento y la controlada con placebo de los primeros tres años y el periodo de observación completo de 5 años, respectivamente.


BAYER S.A. R. Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro SILVIA FABRIZIO APODERADA
BAYER S.A. RICARDO GUTIERREZ 3652 VERONICA CASARO CO-DIRECTORA TECNICA MATRICULA PROFESIONAL 13119
IF-2020-11648584-APN-DECBR#ANMAT

El tratamiento precoz con Betaferon retrasó la progresión desde el primer evento clínico hasta EMCD de forma significativa, clínica y estadísticamente, correspondiente a una reducción del riesgo del 41% durante tres años y del 37% durante 5 años.

A los 3 años se desarrolló EMCD en 51% del grupo de tratamiento diferido, comparado con 37% del grupo de tratamiento precoz (estimaciones de Kaplan-Meier). A los 5 años 57% del grupo de tratamiento diferido y 46% del grupo de tratamiento precoz fueron diagnosticados con EMCD. Este efecto se observó aunque la mayoría de los pacientes del grupo placebo original fueron tratados con Betaferon al menos desde el segundo año en adelante.

A los 3 años, el tratamiento precoz con Betaferon, comparado con un inicio de tratamiento diferido, redujo el riesgo de progresión confirmada de la discapacidad en 40% (estadísticamente significativo). La progresión confirmada de la discapacidad (medida por EDSS) había ocurrido en 24% de los pacientes en el grupo de tratamiento diferido, en comparación con 16% de los pacientes en el grupo de tratamiento precoz.

A 5 años, la reducción del riesgo (24%) ya no era estadísticamente significativa. La progresión de la discapacidad había ocurrido en 29% del grupo de tratamiento diferido, en comparación con 25% del grupo de tratamiento precoz.

En un cuestionario que evalúa la calidad de vida relacionada con la salud y comunicada por el paciente (evaluación funcional de la EM), las puntuaciones permanecieron altas y estables durante los cinco años, no pudieron demostrarse diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento.

**Propiedades farmacocinéticas**

Los niveles séricos de Betaferon se determinaron en pacientes y voluntarios sanos mediante un bioensayo no completamente específico. Las concentraciones séricas de interferón beta-1b son bajas o no detectables después de la administración subcutánea de la dosis recomendada de 250 microgramos de Betaferon. Por lo tanto, no se dispone de la información farmacocinética en pacientes con EM en tratamiento con la dosis recomendada de Betaferon.

Después de la inyección subcutánea de 500 microgramos de Betaferon a voluntarios sanos, se detectaron valores máximos en suero de aproximadamente 40 UI/ml en el período de 1-8 horas después de la inyección. Los valores medios de depuración sérica y los valores de la vida media de eliminación del suero, se han estimado a partir de varios estudios con administración intravenosa de interferón beta-1b, en no más de 30 ml/min/kg y de 5 horas, respectivamente.

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

Después de la administración subcutánea de 250 microgramos de Betaferon en días alternos a voluntarios sanos, los niveles de marcadores de la respuesta biológica (neopterina, microglobulina-β2 y la citoquina inmunosupresiva, IL-10) aumentaron significativamente por encima de los niveles basales en las 6 a 12 horas siguientes a la primera dosis de Betaferon. Los niveles de marcadores de la respuesta biológica alcanzaron su máximo entre las 40 y las 124 horas, y permanecieron por encima de los niveles basales durante todo el período experimental de siete días (168 horas). No se conoce la relación entre los niveles séricos de interferón beta-1b o los niveles de marcadores de la

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA [illegible]
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

IF-2020-11848564-APN-DECBR#ANMAT

respuesta biológica inducida y el mecanismo por el que Betaferon ejerce su efecto sobre la EM.

***DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD***

No se han realizado estudios de toxicidad aguda.

Como los roedores no reaccionan al Interferón beta humano, la evaluación del riesgo se basó en los estudios de administración repetida efectuados en mono rhesus. Se observó hipertermia transitoria, así como un aumento transitorio significativo de los linfocitos y un descenso transitorio significativo de trombocitos y neutrófilos segmentados.

No se han realizado estudios a largo plazo. Los estudios sobre reproducción en macacos de la India revelaron toxicidad materna y una tasa aumentada de abortos. No se han observado malformaciones en los animales supervivientes ni detectados en los tejidos recuperados post-aborto o post-histerectomía. No se han realizado investigaciones sobre la fertilidad. No se ha observado influencia sobre el ciclo estral en monos.

No se observó efecto mutagénico en un estudio de genotoxocidad (prueba de Ames). No se han realizado estudios de carcinogénesis.

Un ensayo de transformación celular *in vitro* no mostró indicios de potencial tumorigénico.

***POSOLOGÍA***

Método de administración: inyección subcutánea.

• Pacientes adultos (≥18 años):

El tratamiento con Betaferon deberá iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de esta enfermedad.

La dosis recomendada de Betaferon es de 250 microgramos (8,0 millones de UI), correspondiente a 1 ml de solución reconstituida (Ver "Modo de Administración"), inyectada por vía subcutánea cada dos días.

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 período de ajuste de la dosis puede modificarse si se presentan reacciones adversas.

En un estudio con pacientes que presentaron un evento clínico único, la posología se incrementó tal como se muestra en la tabla A.

Tabla A: Pauta de ajuste 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 | 250 microgramos | 1,0 ml |

* Esquema de ajuste de dosis utilizado durante un estudio en pacientes que han presentado un solo evento sugestivo de EM. El periodo de ajuste de dosis puede modificarse de acuerdo a la tolerancia individual del paciente.

BAYER S.A. R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro SILVIA FABRIZIO APODERADA

RICARDO GUTIERREZ S.A. VERONICA CASARO 3652 DIRECTORA TECNICA MATRICULA PROFESIONAL 13149

**Duración del tratamiento**:

Al día de hoy, no se conoce durante cuánto tiempo debe ser tratado el paciente.

Se ha demostrado mediante estudios clínicos una eficacia en el tratamiento de hasta tres años. Se dispone de datos de seguimiento de ensayos clínicos controlados de pacientes con EM (esclerosis múltiple) remitente-recidivante hasta un máximo de 5 años y de pacientes con EM secundaria progresiva hasta un máximo de 3 años. Se dispone de datos de seguimiento de ensayos clínicos no controlados de pacientes con EM (esclerosis múltiple) secundaria progresiva hasta un máximo de 4,5 años.

Para la EM remitente-recidivante se ha demostrado la eficacia del tratamiento sostenido durante un período de 5 años.

Datos parciales tomados de pacientes con EM secundaria progresiva bajo tratamiento en condiciones controladas han demostrado eficacia durante un período de hasta tres años.

Se ha demostrado eficacia durante un periodo de más de cinco años en pacientes con un único acontecimiento clínico sugestivo de esclerosis múltiple.

**• Niños y adolescentes (< 18 años)**

No se han realizado estudios controlados en niños y jóvenes menores de 18 años de edad. Sin embargo, datos de estudios observacionales revelan en adolescentes mayores de 12 años que reciben 250 mcg de Betaferon subcutáneamente cada segundo día un perfil de seguridad similar al observado en adultos.

No se deberá usar Betaferon en niños menores de 12 años de edad porque no se dispone de datos suficientes sobre la seguridad y eficacia.

**Modo de Administración**

Luego de la reconstitución cargar la jeringa con 1,0 ml de la solución del vial para su posterior administración de los 250 mg de Betaferon.

Para la titulación de la dosis al inicio del tratamiento ver "Posología".

Descartar toda solución no utilizada.

Inspección previa al uso: no utilizar viales con fisuras. Revisar la solución una vez reconstituida. Descartar el producto si previo al uso observa en la solución partículas o si observa que la misma se encuentra coloreada.

Ver también: "Información para el paciente" y "Advertencias y precauciones especiales de uso".

***CONTRAINDICACIONES***

- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al interferón beta natural o recombinante, albúmina humana o a cualquier excipiente.
- Pacientes con depresión grave y/o ideación suicida (Ver secciones "Advertencias y precauciones especiales de uso" y "Reacciones adversas").
- Pacientes con hepatopatía descompensada (Ver "Advertencias y precauciones especiales de uso",

BAYER S.A. R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro SILVIA FABRIZIO APODERADA

BAYER S.A. RICARDO GUTIERREZ 3652 VERONICA CASARO CO-DIRECTORA TECNICA MATRICULA PROFESIONAL 15119

"Interacciones" y "Reacciones adversas").

***ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO***

***Trastornos del sistema nervioso***

Se debe informar a los pacientes a ser tratados con Betaferon que trastornos depresivos o ideas de suicidio pueden ser efectos adversos del tratamiento (Ver "Reacciones Adversas") y que deben comunicar estos síntomas inmediatamente al médico. En casos raros, estos síntomas pueden ocasionar intentos de suicido. Los pacientes que presenten depresión e ideas suicidas, deberían ser estrechamente vigilados durante el tratamiento con Betaferon y se debería considerar la interrupción del tratamiento con Betaferon (Ver "Reacciones adversas").

En dos ensayos clínicos controlados con 1.657 pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva no hubo diferencias significativas con respecto a depresión e ideación suicida entre los pacientes tratados con Betaferon y los tratados con placebo. Sin embargo, debido a que no puede excluirse que el tratamiento con Betaferon pueda estar asociado a depresión y suicidios en pacientes individuales, Betaferon debe usarse con precaución en pacientes con ideación suicida o trastornos depresivos actuales o previos. La interrupción del tratamiento con Betaferon debe considerarse si tales eventos se desarrollan durante el tratamiento.

Este producto contiene albúmina humana, derivada de sangre humana. La utilización de rigurosos controles de dadores y de los sistemas de elaboración, conlleva un riesgo potencial remoto de transmisión de enfermedades víricas. No puede excluirse un riesgo de transmisión de la enfermedad de Creutzfeld- Jacob (ECJ). No se ha presentado hasta el momento ningún caso de transmisión de enfermedad viral o ECJ debido a la albúmina.

Betaferon debe administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de convulsiones.

***Pruebas de laboratorio***

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, ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) y γ-GT).

Se recomienda realizar pruebas de función tiroidea regularmente en pacientes con antecedentes de disfunción tiroidea o cuando estén clínicamente indicadas. 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.

***Trastornos hepatobiliares***

En pacientes tratados con Betaferon se detectaron muy frecuentemente durante los ensayos clínicos aumentos asintomáticos de las transaminasas séricas, en la mayoría de los casos moderados y pasajeros.

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA 6011

IF-2020-11848584-APN-DECBR#ANMAT

Al igual que con otros interferones beta, se comunicaron casos de daño hepático grave, incluyendo fallo hepático. 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, debería 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 cardíacos***

Betaferon también debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca significativa, como ser falla de congestión cardíaca, enfermedad de arteria coronaria o arritmia. Aunque no haya constancia de que Betaferon tenga una toxicidad cardiaca potencial, deberá vigilarse el empeoramiento de la condición cardíaca de estos pacientes. Esto ocurre especialmente con el inicio del tratamiento con Betaferon durante el cual los síntomas del síndrome de tipo gripal asociado a los interferones beta pueden significar una sobrecarga para los pacientes con enfermedades cardiacas manifestándose a través de fiebre, escalofríos y taquicardia. Estos estados pueden agravar la patología cardíaca de los pacientes con antecedentes de enfermedades cardíacas significativas. Durante el período post comercialización se han recibido con una frecuencia muy rara, casos de empeoramiento del estado cardiológico de los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca significativa, asociados temporalmente con el inicio del tratamiento con Betaferon.

Se ha comunicado la aparición de miocardiopatía: si esto ocurriera, y se sospechara de alguna relación causal con Betaferon, debe interrumpirse el tratamiento.

***Trastornos gastrointestinales***

Se notificaron casos de pancreatitis con el uso de Betaferon, con frecuencia asociados a hipertrigliceridemia.

***Investigaciones / Innmunogenicidad***

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe una inmunogenicidad potencial (ver "Reacciones adversas"). La decisión de continuar o suspender el tratamiento se debe basar en todos los aspectos del estado de la enfermedad del paciente en vez de sólo en el estado de la actividad neutralizante.

***Trastornos del sistema inmunológico***

La administración de citocinas a pacientes con gammapatía monoclonal preexistente se ha asociado al desarrollo del síndrome de extravasación capilar sistémica con signos clínicos parecidos al estado



BAYER S.A. R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro SILVIA FABRIZIO APODERADA

BAYER S.A. RICARDO GUTIERREZ 3652 VERONICA CASARO CO-DIRECTORA TECNICA MATRICULA PROFESIONAL 13118

IF-2020-11848587-APN-DECBR#ANMAT

de choque y con desenlace mortal.

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

Pueden presentarse reacciones graves de hipersensibilidad (reacciones agudas severas tales como broncoespasmo, anafilaxia y urticaria). Ante la aparición de reacciones graves, debe suspenderse la administración de Betaferon e instaurarse el tratamiento médico adecuado.

Se ha comunicado necrosis en el lugar de inyección en pacientes que utilizan Betaferon (Ver "Reacciones Adversas"). 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 con 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.

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

Este producto contiene menos de 1 mmol de sodio (23mg) por mL, por lo que es esencialmente "libre de sodio".

***Microangiopatía trombótica***

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica (MAT), manifestados como púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico, que incluyen casos fatales, con productos de interferón beta, incluyendo Betaferon. Los casos se han reportado varias semanas hasta años después de iniciar los productos de interferón beta.

Se debe suspender Betaferon en caso de que aparezcan síntomas clínicos y hallazgos de laboratorio consistentes con MAT, y dar el tratamiento según lo clínicamente indicado.

**Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacción.

No se conoce el efecto de la administración de Betaferon sobre el metabolismo de fármacos en pacientes de esclerosis múltiple.

El tratamiento de las recidivas con corticosteroides o ACTH durante hasta 28 días ha sido bien

BAYER S.A. R.Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro SILVIA FABRIZIO APODERADA

BAYER S.A. R.GUTIERREZ 3652 VERONICA CASAR CO-DIRECTORA TECNICA MATRICULA PROFESIONAL 13119

tolerado en pacientes que están recibiendo Betaferon.

No se ha investigado el empleo concomitante de Betaferon con otros inmunomoduladores, con excepción de corticosteroides o ACTH.

Se ha comunicado 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.

Deberá tenerse precaución adicional con cualquier medicación concomitante que afecte al sistema hematopoyético.

**Fertilidad, Embarazo y Lactancia:**

• **Embarazo:** Los datos disponibles que incluyen estudios observacionales prospectivos, no han indicado generalmente una asociación de interferón beta 1b durante del embarazo con defectos congénitos mayores, aunque no hay estudios bien controlados en mujeres embarazas. La administración de Betaferon en monos rhesus durante la gestación resultó en un aumento de la tasa de muerte embrio-fetal con dosis mayores o iguales a 3 veces la dosis humana terapéutica.

En la población general de EEUU, el riesgo histórico estimado de base de defectos congénitos mayores y abortos en embarazos clínicamente reconocidos es respectivamente de 2-4% y 15-20%. El riesgo de defectos congénitos mayores y abortos para la población indicada es desconocido.

Datos en humanos: La mayoría de los estudios observacionales que reportan embarazos expuestos a interferón beta 1b no identificaron una asociación entre el uso de interferón beta 1b durante el embarazo y un incremento en el riesgo de defectos congénitos mayores.

Datos en animales: Cuando Betaferon fue administrado a monas Rhesus embarazadas (rango de dosis 0,028 a 0,42 mg/kg/día) durante el período de organogénesis (20-70 días) se observó un efecto abortivo dosis dependiente. La dosis efectiva más baja utilizada fue aproximadamente 3 veces superior a la dosis recomendada en humanos (0,25 mg/m2) No se estableció una dosis no efectiva para el desarrollo de toxicidad embrio-fetal en monas Rhesus.

• **Mujeres en edad fértil**: Se recomienda consultar con su médico en mujeres con edad fértil en terapia con Betaferon sobre la necesidad de implementar métodos anticonceptivos adecuados.

• **Lactancia**: no hay información sobre la presencia de Betaferon en la leche materna, el efecto en la lactancia o el efecto del medicamento en la producción de leche. Se debe tomar la decisión si discontinuar la lactación o abstenerse de la terapia con Betaferon, teniendo en cuenta el beneficio de la leche materna para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

**Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias:**

No ha sido investigado.

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

BAYER S.A. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro SILVIA FABRIZIO APODERADA

BAYER S.A. RICARDO GUTIERREZ 3652 VERONICA [illegible] CO-DIRECTORA TECNICA MATRICULA PROFESIONAL 12118

IF-2020-11648584-APN-DECBR#ANMAT

***REACCIONES ADVERSAS***

**Resumen del perfil de seguridad**

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). La tasa de incidencia de los signos y síntomas disminuye a lo lardo del tiempo.

En general, se recomienda ajustar la dosis al inicio del tratamiento para aumentar la tolerabilidad a Betaferon (ver "Posología"). La administración de fármacos antiinflamatorios no esteroideos también puede reducir la incidencia de los síntomas de tipo gripal.

Las reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, enrojecimiento, hinchazón, decoloración, inflamación, dolor, hipersensibilidad, necrosis y reacciones inespecíficas) se presentaron frecuentemente después de la administración de Betaferon.

La tasa de incidencia de la reacciones en el sitio de inyección disminuyó normalmente con el tiempo. La incidencia de reacciones en el lugar de inyección puede reducirse mediante el uso de un autoinyector.

**Lista tabulada de reacciones adversas**

Los términos de las RAM (reacciones adversas al medicamento) se basan en la versión 9.1 de MedDRA.

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

La siguiente lista registra la frecuencia de reacciones adversas reportadas con la administración de Betaferon. *Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ≥1/10, frecuentes ≥1/100 a <1/10.* Reacciones adversas que se presentaron solamente durante la etapa de post-marketing y cuya frecuencia no ha sido establecida se indica como "frecuencia no conocida".

| **Clasificación por órganos y sistemas.** | **Muy frecuentes ≥ 1/10** | **Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10** | **Frecuencia no conocida** |
|---|---|---|---|
| **Trastornos de la sangre y del sistema linfático** | ***Disminución en el recuento de linfocitos*** *(< 1500/mm³)*$^X$*, Disminución en el recuento de glóbulos blancos (< 3000/mm³)*$^X$*,* ***Disminución en el recuento absoluto de neutrófilos*** *(<1500/mm³)*$^X$ | *Linfadenopatía* | *Anemia, Trombocitopenia, Leucopenia, Microangiopatía trombótica* |

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA ACARO
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13719

| Clasificación por órganos y sistemas. | Muy frecuentes ≥ 1/10 | Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10 | Frecuencia no conocida |
|---|---|---|---|
| **Trastornos del sistema inmunológico** | | | *Reacciones anafilácticas, Síndrome de fuga capilar en gammapatías monoclonales preexistentes* |
| **Trastornos endocrinos** | | | *Trastornos tiroideos Hipertiroidismo, Hipotiroidismo,* |
| **Trastornos del metabolismo y de la nutrición** | | | *Aumento de triglicéridos en sangre, Anorexia, Disminución de peso, Aumento de peso* |
| **Trastornos Psiquiátricos** | | | *Depresión Intento de suicidio, Confusión, Ansiedad, Labilidad emocional* |
| **Trastornos del sistema Nervioso** | *Cefalea Insomnio, Incoordinación* | | *Convulsión, Mareo* |
| **Trastornos cardíacos** | | | *Miocardiopatía, Taquicardia, Palpitación* |
| **Trastornos vasculares** | | *Hipertensión* | *Vasodilatación* |
| **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos** | | *Disnea* | *Broncoespasmo,* |
| **Trastornos Gastrointestinales** | *Dolor abdominal* | | *Náuseas, Vómitos, Pancreatitis, Diarrea* |

BAYER S.A. R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro SILVIA FABRIZIO APODERADA

BAYER S.A. RICARDO GUTIERREZ 3652 VERONICA CASARO CO-DIRECTORA TECNICA MATRICULA

| Clasificación por órganos y sistemas. | Muy frecuentes ≥ 1/10 | Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10 | Frecuencia no conocida |
|---|---|---|---|
| **Trastornos Hepatobiliares** | *Aumento de alanina aminotransferasa, (ALAT > 5 veces el valor de base)*[X] | *Aumento de aspartato aminotransferasa (ASAT > 5 veces el valor de base)*[X] | *Aumento de bilirrubina sanguínea, Aumento de gamma-glutamiltransferasa, Daño hepático (incluyendo hepatitis), Falla hepática* |
| **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** | *Erupción cutánea, Trastornos de la piel* | | *Urticaria, Alopecia, Prurito, Decoloración de la piel* |
| **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo y óseo** | *Mialgia, Hipertonía* | | *Artralgia, Lupus eritematoso inducido por medicamentos* |
| **Trastornos renales y urinarios** | *Urgencia urinaria* | | |
| **Trastornos del aparato reproductor y de la mama** | | *Impotencia* [b], *Metrorragia* [a] | *Trastorno menstrual, Menorragia* |
| **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** | *Reacción en el lugar de la inyección (varios tipos °), Síntomas gripales (complejo* [§]*), Dolor, Fiebre, Escalofríos, Inflamación en el lugar de inyección, Astenia ** | *Necrosis en el lugar de inyección, Dolor torácico, Malestar* | *Sudoración* |

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL

IF-2020-52742784-APN-DECABRAMMAT

| Clasificación por órganos y sistemas. | Muy frecuentes ≥ 1/10 | Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10 | Frecuencia no conocida |
|---|---|---|---|

** Las reacciones adversas al medicamento se definen basadas en la incidencias comparativas: cada evento adverso que ocurre en pacientes tratados con Betaferon con una frecuencia de al menos 2% superior al observado con placebo, fue considerado posiblemente relacionado con Betaferon, independientemente de la causalidad asignada originalmente en los reportes de cada caso individual.*

[x] Alteración en una prueba de laboratorio.

[a] Mujer premenopáusica.

[b] Hombre.

[0] 'Reacción en el lugar de inyección (varios tipos): Comprende todas los acontecimientos adversos que se producen en el lugar de inyección (excepto necrosis en el lugar de inyección), es decir, los siguientes términos: reacción en el lugar de inyección, hemorragia en el lugar de inyección, hipersensibilidad en el lugar de inyección, inflamación en el lugar de inyección, nódulo en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección, edema en el lugar de inyección y atrofia en el lugar de inyección.

[§] "Complejo sintomático de tipo gripal": Se refiere a un síndrome y/o combinación de, al menos, dos reacciones adversas de entre: fiebre, escalofríos, mialgia, malestar y sudoración.

**Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

***Investigaciones / Inmunogenicidad***

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe una inmunogenicidad potencial (ver "Advertencias y precauciones especiales de uso"). En los ensayos clínicos controlados se recogieron muestras de suero cada 3 meses (en el estudio de pacientes con un evento clínico único sugestivo de EM cada 6 meses) para vigilar la aparición de anticuerpos frente a Betaferon.

En los diferentes ensayos clínicos controlados de EM, entre 23% y 41% de los pacientes desarrollaron actividad neutralizante en suero contra el interferón beta-1b, confirmada al menos por dos títulos positivos consecutivos; de estos pacientes, entre 43% y 55 % evolucionaron hacia un estado estable negativo de anticuerpos (basado en dos títulos negativos consecutivos) durante el período de observación posterior del estudio correspondiente.

En el estudio en pacientes con un evento clínico único sugestivo de esclerosis múltiple se observó actividad neutralizante medida cada 6 meses en al menos una vez en 32% (89) de los pacientes tratados con Betaferon al principio; de éstos, 60% (53) retornó a un estado negativo, basado en la última evaluación disponible en el periodo de 5 años. El desarrollo de actividad neutralizante no se asoció a una disminución de la eficacia clínica durante el periodo del estudio de cinco años [con respecto al tiempo hasta la aparición de esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD), tiempo hasta la progresión confirmada en la escala EDSS y tasa de recaídas].

No se ha demostrado ningún efecto atenuante consistente en el resultado clínico en relación con la presencia de anticuerpos neutralizantes, entre los estudios, parámetros, diferentes métodos estadísticos y diversas definiciones de estado positivo de anticuerpos neutralizantes. No se han asociado reacciones adversas con el desarrollo de actividad neutralizante.

La decisión de continuar o suspender el tratamiento se debe basar en la evolución clínica de la



IF-2020-31683284-APN-DCABRNMMAT
SANOFI S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHT)
SILVIA FABRIZIO
APODERADA
RICARDO GUTIERREZ 3652 S.A.
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

enfermedad y no en el estado de la actividad neutralizante.

***SOBREDOSIFICACIÓN***

El interferón beta-1b se ha administrado sin efectos adversos graves que comprometieran funciones vitales a pacientes adultos con cáncer, en dosis de hasta 5,5 mg (176 millones UI), por vía i.v., tres veces/semana.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez TE: (011)4962-6666 o 4962-2247.

Hospital A Posadas TE: (011) 4654-6648 o 4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata TE: (0221) 451-5555.

***PRESENTACIÓN***

Envase que contiene:

15 viales con polvo para solución y 15 jeringas precargadas con diluyente.

1 vial con polvo para solución y 1 jeringa precargada con diluyente.

15 envases individuales, cada uno de los cuales contiene 1 vial con polvo para solución, una jeringa precargada con diluyente, un adaptador de vial con aguja y 2 torundas de algodón.

***CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN***

Del producto en el envase intacto y antes de la reconstitución: 24 meses a temperatura ambiente por debajo de 25°C.

No congelar.

Después de la reconstitución: hasta 3 horas entre 2°C y 8°C.

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.- Certificado N° 45.442

Vial de polvo para solución elaborado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GMBH & Co. KG, Birkendorfer Strasse 65, D-88397 Biberach - Alemania

Jeringa precargada con diluyente elaborada por:

Fabricado por Bayer AG,

Berlín - Alemania.

Liofilizado y diluyente acondicionados por:

Bayer AG, Berlín - Alemania

Importado y comercializado por Bayer S.A. Ricardo Gutiérrez 3652,

Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

CCDS 14

Fecha de última revisión:

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**
**Anexo**

**Número:** IF-2020-11848584-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 20 de Febrero de 2020

**Referencia:** PROSPECTO BETAFERON EX-2018-44169495

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.20 15:48:08 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.20 15:48:39 -03:00

**INFORMACION PARA EL PACIENTE**

***BETAFERON ® RECOMBINANTE***

***INTERFERON BETA-1B 250 mcg / ml***

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA** **INDUSTRIA ALEMANA**

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

Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted. No debe darlo a otras personas. Puede perjudicarlos, incluso si sus signos o síntomas son los mismos que los suyos.

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 o farmacéutico.

**Contenido de este prospecto**

1. ¿QUÉ ES BETAFERON Y PARA QUÉ SE USA?
2. ¿QUÉ DEBE CONOCER ANTES DE USAR BETAFERON?
3. ¿CÓMO USAR BETAFERON?
4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS
5. ¿CÓMO CONSERVAR BETAFERON?
6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

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

La sustancia activa es Interferón Beta 1-b Recombinante.

## *1. ¿QUÉ ES BETAFERON Y PARA QUÉ SE USA?*

**¿Qué es Betaferon?**

Betaferon pertenece al grupo farmacoterapéutico de los interferones, que pertenece a la familia de las citocinas, que son proteínas naturales.

**¿Para qué se usa?**

Betaferon está indicado en pacientes:

- Que han experimentado un evento clínico único sugestivo de esclerosis múltiple (EM) ("síndrome clínico aislado").
- Que padecen recaídas de esclerosis múltiple (EM).
- Que padecen esclerosis múltiple (EM) secundaria progresiva con enfermedad activa indicada por recaídas o deterioro neurológico pronunciado en los últimos 2 años.

BAYER S.A. R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro SILVIA FABRIZIO APODERADA

BAYER S.A. RICARDO GUTIERREZ 3652 VERONICA GALDEANO DIRECTORA TECNICA MATRICULA PROFESIONAL

**Evento clínico único indicativo de esclerosis múltiple (EM) ("síndrome clínico aislado")**
Se ha demostrado que Betaferon retrasa la evolución a la esclerosis múltiple definitiva.

**Esclerosis múltiple reincidente**
Se ha demostrado que Betaferon reduce el número de ataques y disminuye su gravedad en pacientes ambulatorios (es decir, pacientes que pueden caminar sin ayuda), que se caracterizan por al menos dos ataques de disfunción neurológica en los dos años anteriores, seguidos de recuperación completa o incompleta.

**Esclerosis múltiple secundaria progresiva**
Betaferon puede reducir el número y la gravedad de los ataques y retrasar la evolución de la enfermedad.

## *2. ¿QUÉ DEBE CONOCER ANTES DE USAR BETAFERON?*

**No use Betaferon:**
- si es usted alérgico (hipersensible) al interferón beta natural o recombinante, a la albúmina humana o a cualquiera de los demás componentes de Betaferon.
- si usted padece actualmente depresión grave y/o pensamientos suicidas (Ver también "Tenga especial cuidado con Betaferon" y "Posibles reacciones adversas").
- si usted ha padecido en el pasado fallo hepático.

**Advertencias y precauciones**
***Consulte con su médico, farmacéutico o enfermero antes de usar Betaferon.***
**Tenga especial cuidado con Betaferon:**
*Enfermedades del sistema nervioso*
Se han informado depresión e ideación suicida por pacientes que usan Betaferon.
Si se siente más triste o desesperanzado que antes del tratamiento con Betaferon, o si desarrolla ideación suicida, puede necesitar un tratamiento especial. Su médico lo controlará detenidamente y puede también considerar que interrumpa el tratamiento con Betaferon (ver también la sección 4 "Posibles reacciones adversas"). Además, debe informar a su médico si alguna vez tuvo depresión o ideación suicida antes de usar Betaferon.
Usted debe informar a su médico si tuvo alguna vez ataques epilépticos. El médico controlará su tratamiento detenidamente.

*Alteraciones sanguíneas*
Además de los análisis clínicos que se requieren regularmente para controlar a los pacientes con esclerosis múltiple, su médico le ordenará periódicamente realizar análisis de sangre, por ejemplo:
- un hemograma completo
- fórmula leucocitaria, es decir, recuento de glóbulos blancos

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA



BAYER S.A.
R. Gutierrez 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

- recuento de plaquetas (un componente de la sangre que ayuda a la coagulación)
- componentes químicos de la sangre, incluso análisis de la función hepática

Esto se deberá realizar antes de comenzar a usar Betaferon, en forma regular luego de haber iniciado el tratamiento con Betaferon y en forma periódica mientras está en tratamiento, aun si no tiene ningún signo o síntoma en particular.

Si nota algún moretón inusual, sangrado excesivo luego de una lesión o si parece contagiarse de varias infecciones, éstos pueden ser signos o síntomas de una disminución del recuento de células hemáticas o en el número de plaquetas en la sangre (células que ayudan a la coagulación sanguínea). Puede necesitar un control adicional de su médico.

Pueden presentarse coágulos de sangre en los pequeños vasos sanguíneos durante su tratamiento. Estos coágulos de sangre podrían afectar a sus riñones. Esto podría suceder de varias semanas a varios años después de iniciar Betaferon. Es posible que su médico desee verificar su presión arterial, su sangre (recuento de plaquetas) y la función renal. Si observa hematomas o sangrado, disminución en la orina o hinchazón de piernas, o si desarrolla presión arterial alta, repórtelo de inmediato a su médico.

*Trastornos de la tiroides*

Si alguna vez tuvo problemas con la tiroides, su médico controlará en forma regular la función de la glándula tiroides.

*Trastornos hepatobiliares*

Es muy frecuente que ocurran aumentos en los valores de la función hepática, en la mayoría de los casos leves y transitorios, en los pacientes tratados con Betaferon durante ensayos clínicos. Como ocurre con otros interferones beta, se han informado casos de daño hepático grave, incluso insuficiencia hepática, en pacientes que usan Betaferon. Los casos más graves que se informaron ocurrieron en pacientes que tomaban otros fármacos que tienen un efecto perjudicial en el hígado o en pacientes que padecían enfermedades que pueden afectar el hígado (es decir, carcinoma metastásico maligno, abuso de alcohol, infección grave, septicemia).

Informe a su médico si tiene pérdida del apetito, náusea, vómitos recurrentes, si nota picazón general, color amarillento de la piel o en la parte blanca del ojo, o si desarrolla moretones con facilidad. Estos signos o síntomas pueden indicar problemas hepáticos. Informe a su médico también acerca de cualquier otro fármaco o sustancia que esté tomando.

Si aumentan los niveles de algunas enzimas hepáticas, que se miden en la sangre, las llamadas *transaminasas*, su médico lo controlará y examinará detenidamente para ver los signos de lesiones en el hígado durante su tratamiento. Si los niveles de *transaminasas* en la sangre aumentan en forma significativa, o si tiene signos tales como ictericia, su médico considerará la interrupción del tratamiento con Betaferon.

Si no tiene signos de daño hepático y los niveles de las enzimas hepáticas se han normalizado nuevamente, se puede considerar retomar el tratamiento con Betaferon. En este caso se controlará la función hepática.

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA NACIONAL 1315

BAYER S.A.
R. Gutiérrez (B.1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

*Enfermedades cardíacas*

Si bien Betaferon no afecta al corazón directamente, los signos y síntomas gripales (tales como fiebre, escalofrío y aumento del ritmo cardíaco [taquicardia]) que con frecuencia ocurren al inicio del tratamiento, pueden causar estrés cardíaco y agravar signos y síntomas cardiológicos.

Si tiene alguna enfermedad cardiológica, en particular una enfermedad cardíaca importante, como insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad de las arterias coronarias o latido cardíaco irregular (arritmia), Betaferon debe usarse con cuidado. Infórmelo a su médico, él controlará el agravamiento de su condición cardíaca, en especial al inicio del tratamiento.

Durante el tratamiento con Betaferon, se han informado casos de cardiomiopatía (enfermedad del músculo cardíaco). Si tiene signos y síntomas tales como latido cardíaco irregular, hinchazón, por ej., de los tobillos o las piernas o dificultad respiratoria, contacte a su médico inmediatamente, que considerará interrumpir su tratamiento con Betaferon.

*Trastornos gastrointestinales*

Se observó una inflamación del páncreas (pancreatitis) con el uso de Betaferon, a menudo asociada con un aumento de ciertos lípidos de la sangre (triglicéridos). Informe a su médico si sabe que ha tenido un aumento de los triglicéridos o si ha tenido pancreatitis.

*Trastornos del sistema inmunitario*

Durante el tratamiento con Betaferon su cuerpo puede producir sustancias llamadas anticuerpos neutralizantes que pueden reaccionar con Betaferon. Aún no está claro si estos anticuerpos neutralizantes reducen la efectividad del tratamiento. Los anticuerpos neutralizantes no se producen en todos los pacientes. Actualmente no es posible predecir qué pacientes pertenecen a este grupo. Se recomienda que la decisión de continuar el tratamiento con Betaferon en los pacientes que desarrollan anticuerpos, debe basarse en todos los aspectos del estado de la enfermedad del paciente y no solo en el estado de los anticuerpos (ver sección 4 "Posibles reacciones adversas").

Informe a su médico si tiene gammapatía monoclonal (una enfermedad del sistema inmunitario en el que se halla una proteína anormal en la sangre). Se pueden desarrollar problemas con los pequeños vasos sanguíneos (capilares) cuando se usan medicamentos como Betaferon (síndrome de fuga capilar sistémica). Esto puede generar un estado de choque (colapso) e incluso ser fatal.

*Reacciones alérgicas (hipersensibilidad)*

Si tiene signos o síntomas tales como picazón en todo el cuerpo, hinchazón de la cara y/o la lengua o dificultad respiratoria repentina, debe detener el tratamiento con Betaferon y contactar a su médico inmediatamente. Estos pueden ser signos o síntomas de una reacción alérgica grave (hipersensibilidad) que puede ser mortal.

*Reacciones en el lugar de inyección*

Durante el tratamiento con Betaferon, es posible que tenga reacciones en el lugar de la inyección. Los signos o síntomas incluyen enrojecimiento, hinchazón, cambio en el color de piel, inflamación, dolor e



BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1600FRD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119
IF-2020-31848483-APN-DECABRAMMAT
Página 46 de 226

hipersensibilidad. Se han informado casos de muerte de la piel y tejidos que rodean al sitio de inyección (necrosis), que puede ser extensa y formar cicatrices. Ocasionalmente se requiere desbridamiento y, con menor frecuencia, injertos de piel y la cicatrización puede llevar hasta 6 meses. Las reacciones en el lugar de la inyección son generalmente menos frecuentes con el tiempo.

Si tiene alguna lesión en la piel que puede asociarse a hinchazón o pérdida de líquido en el sitio de inyección:

- Informe a su médico antes de continuar con las inyecciones de Betaferon.
- Si tiene un sólo sitio de inyección irritado (lesión) y el daño en los tejidos (necrosis) no es excesivo, puede continuar usando Betaferon debido a que algunos pacientes han experimentado cicatrización de la necrosis en el sitio de la inyección mientras recibían el tratamiento con Betaferon.
- Si tiene más de un sitio de inyección irritado (lesiones múltiples), Betaferon debe suspenderse hasta que la piel haya cicatrizado.

Para reducir el riesgo de tener reacciones en el sitio de aplicación de la inyección, usted debe:

1. usar una técnica de inyección aséptica.
2. rotar los sitios de la inyección con cada aplicación.
3. las reacciones en el lugar de la inyección pueden ocurrir con menos frecuencia cuando se usa un autoinyector.

Su médico controlará regularmente la forma en que se inyecta, en particular si ha tenido alguna reacción en el lugar de la inyección.

**Otros medicamentos y Betaferon:**

No se ha realizado ningún estudio formal de interacción con otros medicamentos y Betaferon para determinar si Betaferon afecta a otros medicamentos o es afectado por estos.

Se desconoce el efecto de Betaferon en el metabolismo de medicamentos en pacientes con esclerosis múltiple.

No se ha estudiado el empleo de Betaferon con sustancias que modifiquen la respuesta del sistema inmunitario, con la excepción de corticoides o ACTH (medicamentos anti-inflamatorios).

El tratamiento con corticoesteroides o ACTH de las recaídas durante periodos de hasta 28 días ha sido bien tolerado en pacientes que reciben Betaferon.

Debe observarse precaución al administrar interferón beta-1b en combinación con otros medicamentos que necesitan para su metabolismo un determinado sistema enzimático hepático (conocido como sistema citocromo P450) para su eliminación del organismo, dado que el uso concomitante puede producir un aumento de su actividad. A este tipo de medicamentos pertenecen algunos antipiréticos (medicamentos contra la fiebre y el dolor) ampliamente utilizados.

Debe tenerse cuidado también con aquellos medicamentos que tienen efecto sobre la producción de células de la sangre.

Informe a su médico si está tomando o ha tomado últimamente otros medicamentos, incluso medicamentos de venta libre.

BAYER S.A. R. Gutiérrez 3652 - (B1605EAD) Munro SILVIA FABRIZIO APODERADA

BAYER S.A. RICARDO GUTIERREZ CONTRA CASARO CO-DIRECTORA TECNICA MATRICULA PROFESIONAL 13119

**Embarazo, lactancia y fertilidad:**

Las mujeres que pueden quedar embarazadas, deben hablar antes con su médico sobre la necesidad de tomar medidas anticonceptivas adecuadas. Si planea quedar embarazada o queda embarazada, debe hablar con su médico sobre el balance del beneficio y los riesgos potenciales de continuar con la terapia con Betaferon. La información disponible sobre el uso de Betaferon en mujeres embarazadas (mayormente durante el primer trimestre), sugiere que los abortos espontáneos y anormalidades congénitas (malformaciones) en sus niños, no ocurrieron con mayor frecuencia que en comparación con la población general. Se han informado casos de abortos espontáneos en pacientes con esclerosis múltiple en estudios clínicos, sin embargo, no fueron más frecuentes que los reportados en la población general. La administración de dosis superiores a las normalmente utilizadas para tratar pacientes con esclerosis múltiple, causaron un incremento en la tasa de abortos espontáneos en estudios realizados en monos. Sin embargo, cuando los embarazos en ese estudio se llevaron a cabo en tiempo, los animales nacieron sin malformaciones.

No se sabe si el interferón beta-1b se excreta por la leche materna. Sin embargo, tiene usted que comentar el asunto con su médico y optar entre interrumpir la lactancia o utilizar Betaferon.

**Conducción y uso de máquinas:**

No se han realizado estudios sobre los efectos de Betaferon sobre la capacidad de conducir y usar máquinas. Betaferon puede causar reacciones adversas en el sistema nervioso central. Si usted es susceptible, su capacidad de conducir y usar máquinas podría verse afectada.

**Información importante sobre algunos de los componentes de Betaferon:**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ml, es decir, es esencialmente "libre de sodio".

Betaferon contiene albúmina humana (un derivado de la sangre humana) y está sujeta a una revisión efectiva del donante y al proceso de fabricación del producto. Presenta un riesgo extremadamente remoto de contraer enfermedades virales. No se puede descartar un riesgo de transmisión de la enfermedad de Creutzfeld-Jacob (ECJ). No obstante, no se ha informado ningún caso de transmisión de enfermedades virales ni de la enfermedad de Creutzfeld-Jacob a causa de la albúmina.

### *3. ¿CÓMO USAR BETAFERON?*

Siempre use Betaferon exactamente como se lo indicó su médico. Deberá consultar a su médico o farmacéutico si no está seguro.

Betaferon es inyectado de forma subcutánea (debajo de la piel).

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

Antes de la administración, se prepara la solución para inyección de Betaferon, empleando para ello un vial de Betaferon y el disolvente de la jeringa precargada. Este procedimiento lo realizará su médico o su asistente o lo podrá efectuar Ud. mismo, una vez que se le haya instruido y capacitado en la técnica de manera suficiente y cuidadosa.

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MARINA 13115

IF-2019-12648483-APN-DEC#BRAMMAT

***Adultos:***

La solución inyectable de Betaferon preparada de 1.0 ml se inyecta por vía subcutánea día por medio (días alternos). Esto equivale a 250 microgramos (8 millones de UI).

En general, el tratamiento debe iniciarse con una dosis baja de 0.25 ml (62.5 microgramos). Luego, sus dosis se aumentarán lentamente a una dosis de 1.0 ml (250 microgramos). Su tolerabilidad individual al Betaferon determinará el índice de aumento de la dosis. Su médico decidirá esto con usted.

Para ayudarle a Ud. con la autoadministración por vía subcutánea de Betaferon, en este prospecto se incluyen instrucciones detalladas, en las que también se explica cómo preparar la solución para inyección (ver autoinyección).

El sitio de inyección debe cambiarse regularmente.

***Duración del tratamiento***

En la actualidad no se conoce cuánto debe durar el tratamiento con Betaferon.

Se ha demostrado la eficacia durante un período de hasta tres años en un estudio clínico controlado. Existen datos de seguimiento en condiciones de ensayos clínicos controlados para pacientes que padecen esclerosis múltiple en remisión o recidiva hasta por 5 años y para pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva durante hasta 3 años. No se encuentran disponibles datos de seguimiento controlado para pacientes que padecen esclerosis múltiple hasta 4.5 años.

Los datos disponibles de hasta 5 años sugieren una eficacia sostenida del tratamiento de Betaferon para la **esclerosis múltiple en remisión o recidiva** durante todo el período de tiempo.

Se ha demostrado la eficacia durante un período de dos años y con datos limitados durante un período de hasta tres años de tratamiento para la **esclerosis múltiple secundaria progresiva** en condiciones de estudios clínicos controlados.

Se ha demostrado la eficacia al cabo de un período de cinco años **en los pacientes con un evento clínico único indicativo de esclerosis múltiple.**

El médico decidirá la duración del tratamiento.

***Niños y adolescentes***

No se realizaron estudios randomizados controlados. Sin embargo, los datos disponibles de estudios observacionales sugieren que el perfil de seguridad en adolescentes de 12 años de edad que reciben 250 microgramos de Betaferon por vía subcutánea día por medio (días alternos) es similar al que se presenta en los adultos.

Sólo existe información limitada sobre el uso de Betaferon en niños menores de 12 años de edad y por lo tanto, Betaferon no debe administrarse en este grupo etario.

***A) Procedimiento para la autoinyección***

Las instrucciones siguientes tienen por objeto explicar cómo debe preparar la solución de Betaferon y cómo debe proceder para inyectársela Ud. mismo. Por favor, lea cuidadosamente las instrucciones y

BAYER S.A. R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro SILVIA FABRIZIO APODERADA

RICARDO GUTIERREZ 3652 VERONICA CO-DIRECTORA TECNICA MATRICULA PROFESIONAL

sígalas paso a paso. Su médico o su asistente le instruirán y capacitarán 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.

Las instrucciones comprenden los siguientes pasos principales:

**A1. Aprendiendo a usar Betaferon (interferón beta-1b)**

**A2. Preparativos para su inyección**

**A3. El proceso de reconstitución, paso a paso**

**A4. Preparación de la inyección**

**A5. Repaso breve del proceso**

**A6. Elección y preparación del sitio de inyección y administración de la solución de Betaferon (1,0 ml) por vía subcutánea (bajo la piel)**

## A1. Aprendiendo a usar Betaferon (interferón beta-1b)

Este anexo le brindará información sobre el procedimiento de reconstitución, preparación e inyección de Betaferon. Las gráficas también muestran los pasos de este proceso, de tal manera que usted puede seguirlos en detalle y estar seguro que no omitirá ni olvidará ningún detalle.

Usted aprenderá cada una de las siguientes técnicas:

- La reconstitución de Betaferon por medio de la mezcla del medicamento en polvo con el diluyente.
- La selección de un sitio para la inyección.
- La preparación de la inyección.
- La inyección de la solución de Betaferon.

### A1.1 ¡Comience bien!

Usted observará que en unas pocas semanas su tratamiento se habrá convertido en una parte natural de su rutina. Las siguientes recomendaciones le serán de utilidad al comienzo de su terapia:

- Establezca un sitio adecuado para guardar de manera permanente su Betaferon y otros insumos, en un lugar lejos del alcance de los niños y donde siempre pueda encontrar fácilmente todos los elementos necesarios (ver: "¿Cómo conservar Betaferon?", en donde encontrará información detallada sobre las condiciones de almacenamiento).
- Procure aplicar la inyección a la misma hora del día. Esto le facilita recordar su aplicación y separar un espacio de tiempo para dedicar al proceso de inyección sin interrupciones (consulte la sección de este prospecto denominada "¿Cómo usar Betaferon?", en donde encontrará información sobre el empleo de Betaferon).
- Prepare cada dosis únicamente cuando esté listo para su aplicación. Después de preparar la solución, usted deberá aplicarse la inyección inmediatamente (si no se usa la solución de Betaferon inmediatamente, consulte la sección de este prospecto denominada "¿Cómo conservar Betaferon?", en donde encontrará información detallada sobre las condiciones de almacenamiento).

BAYER S.A. R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro SILVIA FABRIZIO APODERADA

BAYER S.A. RICARDO GUTIERREZ VICTOR CASARO CO-DIRECTORA TECNICA MATRICULA PROFESIONAL 14118

### A1.2 Consejos importantes para tener en cuenta

- Sea consistente y use Betaferon como se indica en la sección "¿Cómo usar Betaferon?", verifique y confirme siempre su dosis de Betaferon.
- Mantenga sus jeringas y su dispensador de jeringas alejados del alcance de los niños; mantenga estos elementos bajo llave si es posible.
- Nunca reutilice las jeringas ni las agujas.
- Emplee siempre una técnica aséptica como se describe en este anexo.
- Deseche las jeringas usadas solamente en los dispensadores apropiados.

## A2. PREPARATIVOS PARA SU INYECCIÓN

### A2.1 Elección de un sitio de inyección

Antes de proceder a preparar su inyección, elija el sitio de inyección que va a emplear. Betaferon debe inyectarse en la capa de tejido graso que se encuentra entre la piel y el músculo (esto es, en el tejido subcutáneo, aproximadamente 8 a 12 mm bajo la piel). Los mejores sitios para la inyección son aquellos donde la piel es blanda y móvil, alejada de articulaciones, nervios, hueso y otras estructuras sensibles o importantes.

Con cada inyección se debe rotar el sitio de la inyección. Si le queda difícil alcanzar algunas áreas, es posible que deba recibir ayuda de un familiar o amigo para la aplicación de la inyección. Si usted sigue la secuencia que se describe a continuación, usted volverá al primer sitio de inyección después de 8 inyecciones (16 días). Esto permitirá que cada área se recupere plenamente antes de recibir una nueva inyección.

Consulte por favor el plan de rotación que se encuentra al final de este anexo, para aprender a escoger un sitio de inyección. También se incluye un ejemplo de un registro de medicación. Esto le permite llevar una relación de sus sitios y fechas de inyecciones.

### A2.2 Medicación

En el envase de Betaferon usted encontrará:

- 1 vial de Betaferon (con polvo para solución inyectable).
- 1 jeringa prellenada con diluyente para Betaferon (solución de cloruro sódico 5.4 mg/ml (0.54%)). (¡Confirme que la funda protectora esté colocada firmemente sobre la jeringa con diluyente!)
- 1 adaptador de vial con una aguja prefijada.
- 2 gasas con alcohol para la limpieza de la piel y del vial.

Adicionalmente usted necesitará un dispensador para las jeringas y agujas usadas.

Emplee un antiséptico apropiado para la desinfección de la piel.

## *A3. EL PROCESO DE RECONSTITUCIÓN, PASO A PASO*

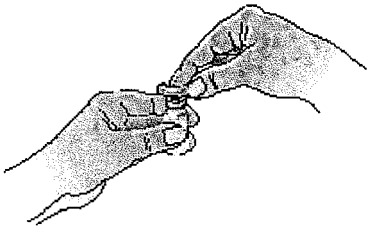
1 – Lávese las manos cuidadosamente con agua y jabón antes de comenzar.

2 – Abra el vial de Betaferon y colóquelo sobre la mesa. Emplee

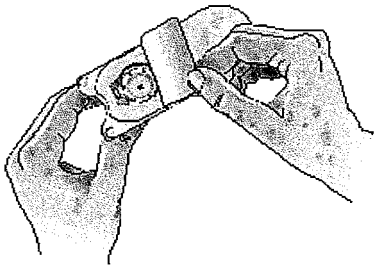
BAYER S.A. R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro SILVIA FABRIZIO APODERADA

BAYER S.A. RICARDO GUTIERREZ VERONICA CASARO CO-DIRECTORA MATRICULA PROFESIONAL 13119

el dedo pulgar en vez de la uña, la cual se podría partir.



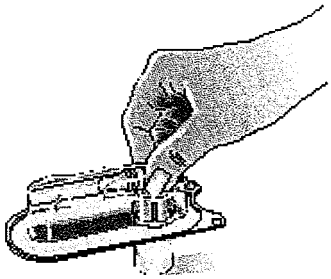
3 – Limpie la parte superior del vial con una gasa con alcohol, moviéndola siempre en una dirección y luego déjela sobre el vial.



4 – Abra el envase blíster que contiene el adaptador de vial, pero no lo retire del envase.

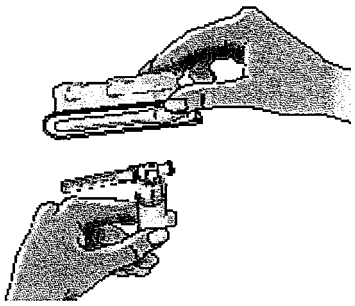
**No retire el adaptador de vial del envase blíster.**

Asegúrese también de no tocar el adaptador de vial. Es importante conservarlo estéril.

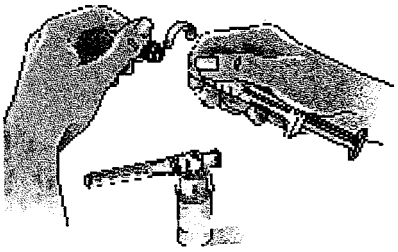


5 – Apoye el vial sobre una superficie plana mientras coloca el adaptador.

6 – Retire la gasa con alcohol de la parte superior del vial de Betaferon. Coloque el envase blíster que contiene el dispositivo de transferencia del adaptador de vial sobre la parte superior del vial. Empújelo con su pulgar y dedo índice o con la palma de la mano hasta que usted sienta que ha encajado en su lugar.



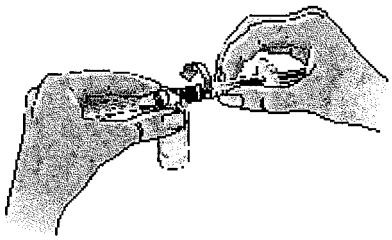
7 – Retire el envase blíster del adaptador de vial, sujetando los bordes del blíster. Ahora está listo para fijar la jeringa prellenada con diluyente al dispositivo de transferencia.



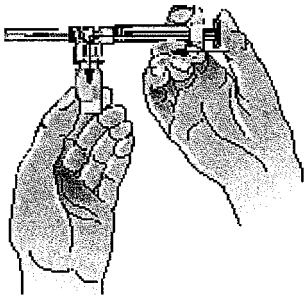
8 – Tome la jeringa y retire la funda protectora naranja, mediante un movimiento de girar y tirar. Deseche la funda.

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

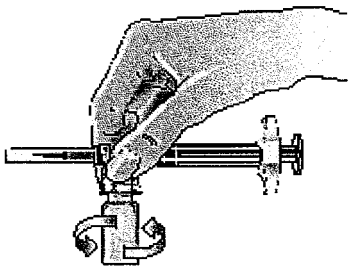
BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119



9 – Conecte la jeringa a la apertura situada a un lado del adaptador de vial, insertando con cuidado la parte terminal de la jeringa mediante un movimiento de empujar y girar firmemente en el sentido del reloj (observe la flecha). De esta manera queda ensamblado el complejo con la jeringa.

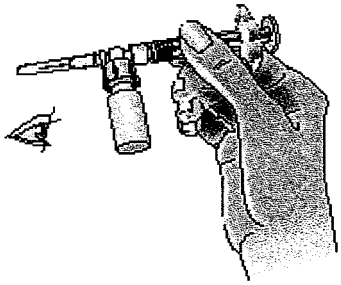


10 – Sostenga firmemente el complejo con la jeringa desde la base del vial. Empuje lentamente el émbolo de la jeringa hasta el fondo para que todo el diluyente pase al vial. Suelte el émbolo. Este puede regresar a su posición original.



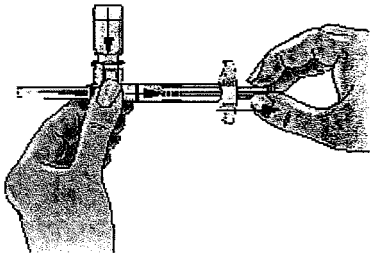
11 – Con el complejo de la jeringa aún fijado al vial, gire suavemente el vial para disolver el polvo seco de Betaferon.

**No agite el vial.**



12 – Inspeccione cuidadosamente la solución. Debe ser transparente y no debe contener partículas. Si la solución presenta coloración o contiene partículas, deséchela y comience de nuevo con otro envase. Si hay presencia de espuma – lo cual puede ocurrir si se agita o rota el vial muy fuertemente – deje reposar el vial hasta que desaparezca la espuma.

**A4. Preparación de la inyección**



13 – En caso de que el émbolo haya retornado a su posición original, empújelo de nuevo y manténgalo en su sitio. Para preparar su inyección voltee el complejo con la jeringa de tal manera que el vial quede en la parte superior con la tapa mirando hacia abajo. Esto permite que la solución fluya hacia la

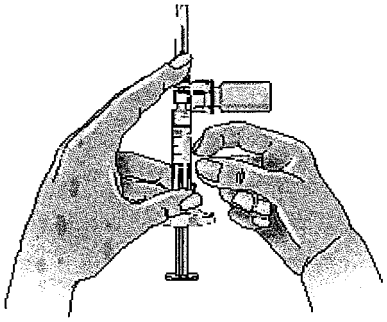
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
R. GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

jeringa.

**Mantenga la jeringa en posición horizontal.**

Retire lentamente el émbolo para aspirar toda la solución del vial a la jeringa.

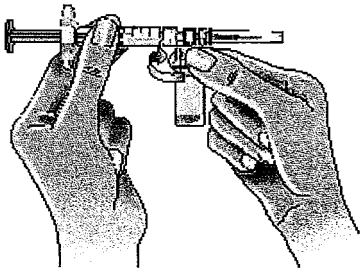


14 – Gire el complejo con la jeringa de tal manera que la aguja apunte hacia arriba. De esta manera cualquier burbuja de aire presente subirá a la parte superior de la solución.

15 – Elimine las burbujas de aire golpeando suavemente la jeringa y empujando el émbolo hasta la marca de 1 ml, o hasta el volumen prescrito por su médico.

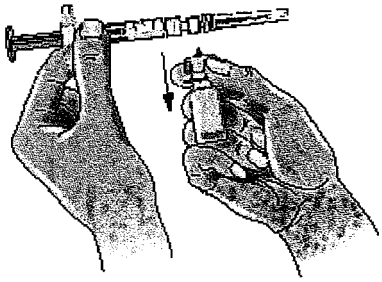
Si se expulsa demasiada cantidad de solución hasta el vial junto con las burbujas de aire, retire un poco el émbolo para devolver nuevamente la solución del vial a la jeringa. Haga esto hasta cuando haya salido todo el aire y en la jeringa haya 1 ml de solución reconstituida.

**Importante**: Coloque el complejo con la jeringa en posición horizontal y con el vial en la parte superior cada vez que retire solución.



16 – A continuación sujete el adaptador de vial azul con el vial adherido y retírelo de la jeringa mediante un movimiento giratorio hacia usted y luego tire para retirarlo de la jeringa.

**Sujete únicamente el adaptador plástico azul al retirar. Sujete la jeringa en posición horizontal y con el vial debajo de la jeringa.**



17 – Al retirar el vial y el adaptador de la jeringa se asegura que la solución saldrá por la aguja en el momento de la inyección.

18 – Ahora usted se encuentra listo para aplicar la inyección.

Si por algún motivo no se va a aplicar la inyección de Betaferon inmediatamente, puede usted

IF-2020-12782783-APN-DECBRNMMAT



BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL

refrigerar la solución reconstituida en la jeringa hasta por un periodo de 3 horas antes de su empleo. No ponga la solución en el congelador y no deje pasar más de 3 horas antes de aplicarse la inyección. Si pasan más de 3 horas, deseche la solución y prepare una nueva inyección. Es recomendable calentarla un poco en sus manos antes de inyectarla para evitar dolor.

19 – Deseche el vial y la porción remanente no utilizada de solución en el dispensador para desechos.

**A5. *REPASO BREVE DEL PROCESO***

1. Saque el contenido del envase.
2. Fije el adaptador al vial.
3. Conecte la jeringa al adaptador de vial.
4. Empuje el émbolo para transferir el diluyente.
5. Gire el complejo con la jeringa, retire entonces el émbolo.
6. Retire el vial de la jeringa — usted está listo para inyectar la solución.

**NOTA: La solución debe inyectarse inmediatamente después de su preparación (si se retrasa la inyección, refrigere la solución e inyéctela en el término de 3 horas). No ponga la solución en el congelador.**

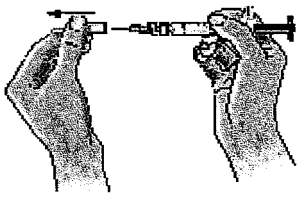
**A6. ELECCIÓN Y PREPARACIÓN DEL SITIO DE INYECCIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE BETAFERON (1,0 ml) POR VÍA SUBCUTÁNEA (BAJO LA PIEL).**

1 – Seleccione un área para la inyección (consulte los gráficos al final de este anexo) y señale la misma en su calendario.

IMPORTANTE: No emplee ningún área en la que usted perciba bultos, nódulos firmes o dolor. No inyectar en un área en el que la piel esté colorada, deprimida, con costras o abierta. Informe a su médico o profesional de la salud acerca de estas situaciones o de cualquier cosa que observe.

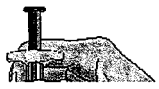
2 – Emplee una gasa con alcohol para limpiar la piel en el sitio de inyección. Deje secar la piel al aire. Deseche la gasa.

Emplee un antiséptico apropiado para la desinfección de la piel.



3 – Saque la funda protectora de la jeringa, sin rotar.

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119



4 – Pellizque suavemente la piel alrededor del área desinfectada (para

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

IF-2020-52758783-APN-DECABRAMMAT

levantarla un poco).

5 – Introduzca la aguja directamente en la piel a un ángulo de 90°, con un movimiento rápido y firme. Sostenga la jeringa como un lápiz o dardo.

6 – Inyecte el medicamento empujando el émbolo con un movimiento lento y constante (empuje el émbolo hasta el final hasta que la jeringa esté vacía).

7- Deseche la jeringa en el dispensador para desechos.

## B) ROTACION DE LOS SITIOS DE INYECCIÓN

Es necesario elegir un nuevo sitio para cada inyección, puesto que el cambio continuo de lugar de inyección permite que el área tenga tiempo suficiente para recuperarse y ayuda a prevenir posibles infecciones. Es conveniente saber dónde va a colocarse la inyección antes de preparar la jeringa. El plan de rotación le ayudará a variar los sitios adecuadamente. Por ejemplo, si Ud. se administra la primera inyección en el lado derecho del abdomen, elija el lado izquierdo para la segunda inyección, luego elija el muslo derecho para la tercera y así sucesivamente continúe de acuerdo al diagrama hasta haber empleado el mayor número posible de áreas adecuadas para la inyección. Anote regularmente cuándo y dónde se autoinyectó por última vez. Una forma de hacerlo, es anotar esta información en el "registro de medicación" que se adjunta.

Siguiendo este registro, usted volverá al primer área (esto es, el lado derecho del abdomen) después de 8 inyecciones (16 días). Esto es lo que se conoce como un ciclo de rotación. En nuestro ejemplo de registro, cada área se divide a su vez en 6 sitios de inyección (para un total de 48 sitios de inyección), que corresponden a las partes derecha e izquierda, superior, media e inferior del área respectiva. Si usted regresa a un área después de un ciclo de rotación, escoja ahora para la inyección el sitio más distante dentro de esa misma área. En el caso de que un área esté adolorida, consulte con su médico acerca de la posibilidad de utilizar otros lugares para la inyección.

Plan de rotación: Con el objeto de ayudarle a rotar los sitios de inyección de una manera adecuada, le recomendamos que lleve un registro de las fechas y los sitios de inyección. Puede emplear el siguiente plan de rotación.

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 12118

| | |
|---|---|
| Ciclo de rotación 1: | Sus primeras 8 inyecciones deben administrarse de manera secuencial desde el área 1 hasta el área 8, empleando solamente la parte superior izquierda de cada área. |
| Ciclo de rotación 2: | Sus siguientes 8 inyecciones deben comenzar nuevamente en el área 1, pero esta vez en la parte inferior derecha de cada área. |
| Ciclo de rotación 3: | Sus siguientes 8 inyecciones de la serie deben comenzar en el área 1 y rotar a la parte media izquierda de cada área. |

Si sigue usted esta secuencia permitirá que cada área se recupere plenamente antes de recibir una nueva inyección.

## C) BETAFERON *Registro de medicación*

***Instrucciones para mantener un registro de sus fechas y sitios de inyección***

Comience con su primera inyección (o su última inyección si ya es usuario de Betaferon).

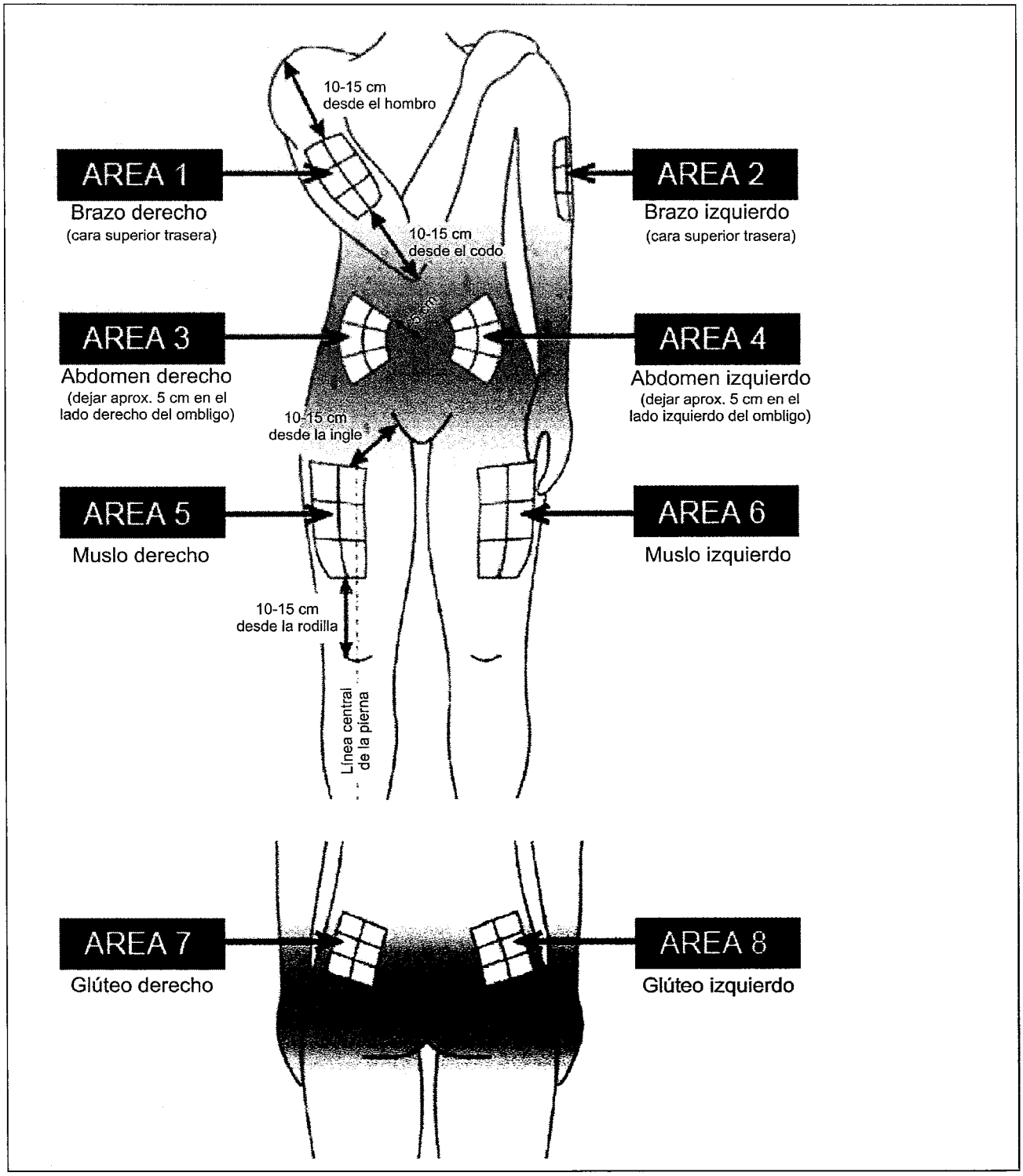
Seleccione un sitio para la inyección. Si usted ya ha venido empleando Betaferon, comience con el área que no ha utilizado durante el último ciclo de rotación, esto es, en los últimos 16 días.

Después de aplicarse su inyección, rellene el cuadro correspondiente al sitio empleado y anote la fecha de la inyección en su registro de medicación (consulte el ejemplo "Control de sus sitios y fechas de inyección").

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3552
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

***PLAN DE ROTACIÓN:***




BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 18116

***EJEMPLO DE UN REGISTRO DE MEDICACIÓN:***

***Si usa más Betaferon del que debiera***

La administración de Betaferon en dosis varias veces superiores (5.5 mg (176 millones de UI) por vena tres veces por semana) a las recomendadas para el tratamiento de esclerosis múltiple no ocasionó ninguna situación que ponga en riesgo la vida.

Sin embargo, en el caso de sobredosis accidental, consulte al médico que le ha indicado Betaferon.

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA 13119

IF-2020-12838485-APN-DEABRAMMAT

Además, usted debe consultar con su médico si por error aplica su inyección con demasiada frecuencia (es decir, una inyección todos los días en lugar de una inyección día por medio).

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962-6666 o 4962-2247.

Hospital A. Posadas – Tel.: (011) 4654-6648 o 4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

***Si olvida usar Betaferon***

Si olvida aplicar su inyección en la hora correcta, debe hacerlo ni bien lo recuerde. Su próxima inyección debe aplicarse 48 horas más tarde.

**No aplique una dosis doble para compensar las dosis individuales olvidadas.**

***Si deja de usar Betaferon***

No se esperan signos o síntomas agudos de abstinencia si se ha olvidado aplicar Betaferon o si ha interrumpido el uso. Si interrumpe o desea interrumpir el tratamiento, debe consultar con su médico.

Si tiene más preguntas sobre el uso de este medicamento, pregúntele a su médico.

## *4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS*

Como todos los medicamentos, Betaferon puede tener efectos secundarios, aunque no todas las personas los sufran.

Si no está seguro de cuáles son los efectos secundarios a continuación, consulte con su médico para que se los explique.

Frecuentemente se ha observado sintomatología de tipo gripal (fiebre, escalofrío, dolores articulares, una sensación general de malestar, sudoración, dolor de cabeza o dolores musculares). La ocurrencia de estos síntomas decreció con el tiempo. En general se recomienda al comienzo del tratamiento realizar un aumento progresivo de la dosis con el objeto de mejorar la tolerancia al Betaferon (véase "¿Cómo usar Betaferon?"). La sintomatología de tipo gripal puede reducirse también con la administración de medicamentos anti-inflamatorios. Por favor consulte con su médico para más información.

Se observaron frecuentemente reacciones en el lugar de inyección, incluyendo enrojecimiento, edema, decoloración, inflamación, dolor, hipersensibilidad, descomposición de la piel y destrucción de tejido (necrosis), así como reacciones inespecíficas. La ocurrencia de reacciones en el lugar de la inyección disminuyó habitualmente con el tiempo. La incidencia de las reacciones en el sitio de la inyección se puede reducir con el uso de un autoinyector.

La siguiente lista de eventos adversos está basada en los informes de los ensayos clínicos con Betaferon y en los reportes de efectos secundarios del producto comercializado.

En general, las frecuencias de los efectos secundarios que se obtienen a partir de los ensayos clínicos son más altas que aquellas que se observan con el producto comercializado. Esto se explica por el hecho que a los pacientes incluidos en los ensayos clínicos se les interroga directamente por la

BAYER S.A. R. Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro SILVIA FABRIZIO APODERADA

BAYER S.A. RICARDO GUTIERREZ 3652 VERONICA CASARO CO-DIRECTORA TECNICA MATRICULA PROFESIONAL

IF-2020-51758483-APN-DEABRNMMAT

presencia de tales efectos, mientras que los datos para el producto comercializado corresponden principalmente a reportes espontáneos.

A continuación se listan los posibles efectos adversos según la frecuencia:

**Muy Frecuentes**: 10 o más cada 100 personas pueden tenerlos.

**Frecuentes:** entre 1 y 10 cada 100 personas pueden tenerlos.

**Frecuencia desconocida:** la frecuencia no ha sido estimada con la información disponible.

**Muy frecuentes:**

- Disminución de glóbulos blancos en sangre
- Disminución del recuento de glóbulos blancos (<3000/mm$^3$)
- Disminución del recuento de linfocitos (<1500/mm$^3$)
- Disminución del recuento absoluto de neutrófilos (< 1500/mm$^3$)
- Dolor de cabeza
- Insomnio
- Ausencia de coordinación de los movimientos musculares (Incoordinación)
- Dolor abdominal
- La actividad del hígado puede verse afectada, lo cual se demuestra por la elevación de los niveles en sangre de las enzimas que produce:
  - Aumento de la alanina aminotransferasa (SGPT>5 veces el valor normal)
- Erupción
- Trastorno cutáneo
- Dolores musculares (mialgia)
- Rigidez muscular (hipertonía)
- Urgencia urinaria
- Reacción en el sitio de la inyección

  *Incluye todos los eventos adversos que se presentan en el sitio de la inyección (excepto descomposición de la piel / destrucción de tejido en el sitio de la inyección [necrosis en el sitio de la inyección]), por ejemplo reacción en el sitio de la inyección, sangrado en el sitio de la inyección*
- Síntomas similares a la gripe

  *Síndrome gripal y/o una combinación de por lo menos 2 de los siguientes eventos adversos: fiebre, escalofrío, dolores musculares (mialgia), malestar, sudoración*
- Dolor
- Fiebre
- Escalofríos
- Acumulación de líquido en los brazos, piernas o cara (edema periférico)
- Ausencia/pérdida de fuerzas (astenia)

**Frecuentes:**

- Inflamación de los ganglios linfáticos (linfadenopatía)
- Hipertensión

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASTRO
CO-APODERADA
MATRICULA PROFESIONAL 12...

- Sensación de ahogo (disnea)
- La actividad del hígado puede verse afectada, lo cual se demuestra por la elevación de los niveles en sangre de las enzimas que produce:
  - Aumento de la aspartato aminotransferasa (SGOT>5 veces el valor basal)
- Impotencia
- Sangrado uterino irregular (metrorragia) (en mujeres pre-menopáusicas)
- Descomposición de la piel y destrucción de tejido (necrosis en el sitio de la inyección)
- Dolor torácico
- Malestar

**Frecuencia desconocida:**

- Reducción en la cantidad del pigmento transportador de oxígeno (hemoglobina) en sangre (anemia)
- Reducción en la cantidad de plaquetas (que favorecen los coágulos sanguíneos) (trombocitopenia)
- Reducción en el número de células blancas en sangre (leucopenia)
- Serias reacciones de hipersensibilidad (anafilaxis) (contacte a su médico inmediatamente, por los síntomas y las acciones necesarias)
- Síndrome de fuga capilar (fuga del fluido del pasma y proteínas a un espacio alrededor de los vasos, resultando en algunos casos en presión sanguínea baja fatal y la reducción del órgano de perfusión) en gammapatía monoclonal preexistente (una alteración del sistema inmune donde las proteínas anormales se encuentran en sangre)
- Coágulos sanguíneos en pequeños vasos sanguíneos que podrían afectar a sus riñones (microangiopatía trombótica)
- Alteraciones en la actividad de la glándula tiroides (producción de hormona, muy por encima [hipertiroidismo] o muy por debajo [hipotiroidismo])
- Incremento de ciertas grasas en sangre (triglicéridos)
- Grave pérdida del apetito que conduce a una pérdida de peso (anorexia)
- Pérdida o aumento de peso
- Depresión
- Intentos suicidas
- Confusión
- Ansiedad
- Labilidad emocional
- Convulsiones
- Mareos
- Enfermedad del músculo cardiaco (cardiomiopatía)
- Incremento del ritmo cardiaco (taquicardia)
- Palpitaciones
- Ensanchamiento de los vasos sanguíneos (vasodilatación)

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

- Broncoespasmos
- Náuseas
- Vómitos
- Inflamación del páncreas (pancreatitis)
- Diarrea
- Incremento de una enzima de hígado específica (gamma GT) y pigmento amarillo rojizo (bilirrubina), que es producida por su hígado, en la sangre
- Lesión hepática (incluyendo hepatitis)
- Fallo hepático
- Manchas edematosas y usualmente manchas rojas de la piel o mucosas de membranas (urticaria)
- Pérdida del pelo (alopecia)
- Picazón generalizada (prurito)
- Decoloración de la piel
- Dolor articular (artralgia)
- Trastornos menstruales
- Sangrado uterino anormalmente intenso (menorragia)
- Sudoración
- Lupus eritematoso causado por el fármaco que puede tener síntomas severos: erupción, enrojecimiento de la piel de la cara, dolor articular, fiebre, debilidad y otros.

**Si cualquiera de estos efectos adversos se torna serio, o si observa cualquier otro efecto adverso no listado en este prospecto, consulte a su médico.**

**Trastornos del sistema inmune/ inmunogenicidad**

Durante el tratamiento con Betaferon su organismo puede producir los así llamados anticuerpos neutralizantes contra el principio activo de Betaferon.

En la actualidad no se han observado efectos consistentes de tales anticuerpos sobre la eficacia del tratamiento. Los eventos adversos no están asociados con el desarrollo de la actividad neutralizante.

Por lo tanto, se ha sugerido que la decisión de continuar el tratamiento con Betaferon en pacientes que desarrollan anticuerpos debe basarse en la actividad clínica de la enfermedad y no en los anticuerpos.

## *5. ¿CÓMO CONSERVAR BETAFERON?*

No exponga a temperaturas superiores a 25°C. No congelar.

Se recomienda su empleo inmediato una vez reconstituida la solución. No obstante, si después de la reconstitución no se inyecta Betaferon inmediatamente, usted puede guardar la solución reconstituida en el refrigerador (pero no en el congelador) durante un tiempo máximo de 3 horas.

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

No utilizar después de la fecha de caducidad impresa en el envase.

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605END) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

No emplee Betaferon si usted observa partículas o si la solución presenta decoloración después de su reconstitución.

## *6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL*

**Presentación**

Envase que contiene:

15 viales con polvo para solución y 15 jeringas precargadas con diluyente.

1 vial con polvo para solución y 1 jeringa precargada con diluyente.

15 envases individuales, cada uno de los cuales contiene 1 vial con polvo para solución, una jeringa precargada con diluyente, un adaptador de vial con aguja y 2 torundas de algodón.

*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp*
*o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234*

Importado y comercializado por Bayer S.A. Ricardo Gutiérrez 3652,
Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.
CCPI 14

Ante cualquier duda acerca de este instructivo, Ud. puede comunicarse con el centro de atención al paciente con esclerosis múltiple, llamando al teléfono: 0800-888-7007.
Línea gratuita desde todo el país.

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13112

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**
**Anexo**

**Número:** IF-2020-11848483-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 20 de Febrero de 2020

**Referencia:** INF. PACIENTE BETAFERON EX-2018-44169495

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.20 15:47:53 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.20 15:48:25 -03:00