FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

BETAFERON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE SUBCUTÁNEA 8.000.000 U.I. CON SOLVENTE

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SECCIÓN REGISTRO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

22 ABR 2021

Firma Profesional_____

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla de contenido

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO 3
2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA 3
3. FORMA FARMACÉUTICA 3
4. DATOS CLÍNICOS 3
~~4.1 Indicación(es) ..... 3~~
~~4.2 Posología y método de administración ..... 4~~
~~4.3 Contraindicación ..... 5~~
~~4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso ..... 5~~
~~4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción ..... 8~~
~~4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia ..... 9~~
~~4.7 Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas ..... 9~~
~~4.8 Efectos adversos ..... 10~~
~~4.9 Sobredosis ..... 16~~
5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS 16
~~5.1 Propiedades farmacodinámicas ..... 16~~
~~5.2 Propiedades farmacocinéticas ..... 19~~
~~5.3 Datos preclínicos de seguridad ..... 19~~
6. DATOS FARMACÉUTICOS 20
~~6.1 Listado de excipientes ..... 20~~
~~6.2 Incompatibilidades ..... 20~~
~~6.3 Vida útil ..... 20~~
~~6.4 Precauciones especiales de almacenamiento ..... 20~~
~~6.5 Naturaleza y contenido del envase ..... 20~~
~~6.6 Instrucciones de uso/manejo ..... 20~~
7. ANEXOS: 22
~~7.1 Apéndice 1 ..... 22~~
~~7.2 Apéndice 2 ..... 24~~
8. REFERENCIAS 26

REF. MT1439696 REG. ISP N° B-61/17
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETAFERON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE SUBCUTÁNEA 8.000.000 U.I. CON SOLVENTE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Betaferon 250 microgramos/mL polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA[1]

Un vial con polvo para solución inyectable contiene 300 microgramos (9.6 millones de UI) de interferón beta-1b recombinante (incluye un sobrellenado adicional calculado de 20%).

Una vez reconstituida, 1 mL de solución inyectable contiene 250 microgramos (8.0 millones de UI) de interferón beta-1b recombinante.[2, 3]

~~1 mL de solución inyectable contiene 5,4 mg de cloruro de sodio.[4, 5]~~

Para la lista completa de excipiente(s), ver la sección "6.1 Lista de excipientes"

3. FORMA FARMACÉUTICA

~~Polvo y disolvente para solución para inyección.[6, 7, 8]~~

~~Polvo para solución inyectable: polvo blanco a blanquecino~~

~~Disolvente para solución inyectable: líquido transparente e incoloro~~

De acuerdo con lo autorizado en el registro sanitario.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicación(es)

Betaferon está indicado para pacientes con

- un evento clínico único presuntivo de esclerosis múltiple (EM) ('Síndrome clínico aislado')[9]**, si es lo suficientemente grave como para justificar un tratamiento, si se han excluido otros diagnósticos, y si se determina que hay un riesgo elevado de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida,**
- formas recurrente de esclerosis múltiple (EM)[10, 11, 12], y
- esclerosis múltiple (EM) secundaria progresiva con enfermedad activa, evidenciada por recurrencias o deterioro neurológico pronunciado en los dos últimos años.[13, 14]

En pacientes con un evento clínico único presuntivo de esclerosis múltiple ('Síndrome clínico aislado'), Betaferon está indicado para retrasar la progresión a esclerosis múltiple definida[15] y para retrasar la progresión de la discapacidad neurológica sostenida.[16]

En la esclerosis múltiple recurrente remitente, Betaferon está indicado para la reducción de la frecuencia [17, 18, 19] y el grado de gravedad [20, 21, 22] de las recurrencias clínicas en pacientes ambulatorios (es decir, pacientes que pueden caminar sin ayuda), caracterizadas por al menos dos ataques de disfunción neurológica durante el último período de dos años, seguidos por recuperación completa o incompleta. [23, 24, 25]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

En esclerosis múltiple progresiva secundaria, el Betaferon está indicado para la reducción de la frecuencia[26, 27] y la gravedad [28, 29] de las recurrencias clínicas y para disminuir la progresión de la enfermedad.[30, 31]

4.2 Posología y método de administración[32 33 34 35 36 37 38 39]

Forma de administración: Inyección subcutánea

Adultos

El tratamiento con Betaferon deberá iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad.[40]

La dosis recomendada de Betaferon es 250 microgramos (8 millones de UI), contenidos en 1 mL de la solución reconstituida (ver sección "6.6 Instrucciones de uso/manejo"), la cual se inyecta por vía subcutánea en días alternos.[41, 42, 43]

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

Los pacientes deben comenzar con 62.5 microgramos (0.25 mL) por vía subcutánea cada dos días e ir aumentándola poco a poco hasta una dosis de 250 microgramos (1.0 mL) en días alternos. El período de ajuste de la dosis puede adaptarse conforme a la tolerabilidad individual. En el estudio en pacientes con un evento clínico único, la dosis se aumentó como se indica en la Tabla A**¡Error! Marcador no definido.**.

Tabla A**¡Error! Marcador no definido.**: Esquema para el ajuste de la 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 la dosis utilizado en el estudio en pacientes con un evento clínico único presuntivo de esclerosis múltiple. El período de ajuste de la dosis puede modificarse de acuerdo a la tolerabilidad individual.

Duración del Tratamiento

Al día de hoy, no se sabe durante cuánto tiempo debe ser tratado el paciente. En un estudio clínico controlado se ha demostrado eficacia durante un período de hasta tres años de tratamiento. Se dispone de datos de seguimiento bajo condiciones de estudios clínicos controlados de pacientes con EM recurrente remitente hasta por 5 años, y de pacientes con EM secundaria progresiva hasta durante 3 años.[32, 33, 34, 35] Se dispone de datos de seguimiento no controlados de pacientes con EM secundaria progresiva hasta durante 4.5 años.

Para la EM recurrente remitente, los datos disponibles de hasta de 5 años sugieren eficacia sostenida del tratamiento con Betaferon durante todo el periodo.

Para la EM secundaria progresiva, se ha demostrado eficacia durante un período de dos años con datos limitados durante un periodo de hasta tres años de tratamiento bajo condiciones de ensayos clínicos controlados.

Se ha demostrado eficacia durante un periodo de cinco años en pacientes con un evento clínico único presuntivo de esclerosis múltiple.[36, 37]

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

El tratamiento con Betaferon se debe suspender si el paciente no responde a éste y, por ejemplo, tiene lugar una progresión continua según la EDSS (Escala Ampliada del Estado de Discapacidad) (durante 6 meses o requiere tratamiento con al menos 3 ciclos de ACTH (hormona adenocorticotropa o corticotropina) o corticosteroides, durante un período de un año a pesar del tratamiento con Betaferon.

Niños y adolescentes [38]

No se han realizado ensayos controlados aleatorizados en niños y adolescentes menores a 18 años de edad. Sin embargo, los datos de estudios de observación sugieren que el perfil de seguridad en adolescentes a partir de 12 años de edad que reciben 250 microgramos de Betaferon por vía subcutánea en días alternos es similar al observado en adultos.[39]

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

4.3 Contraindicación

Antecedentes de hipersensibilidad a interferón beta natural o recombinante o a cualquiera de los excipientes.

- Embarazo y lactancia,
- Pacientes con historia de trastornos depresivos graves y/o ideación suicida,
- Pacientes con hepatopatía descompensada.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Trastornos psiquiátricos

Se debe informar a los pacientes que van a ser tratados con Betaferon que los trastornos depresivos y la ideación suicida pueden ser efectos adversos del tratamiento (ver sección 4.8 Eventos adversos) y que deben reportar estos síntomas inmediatamente al médico que indica el medicamento. En casos raros, estos síntomas pueden ocasionar intentos de suicidio.[44, 45] Los pacientes con depresión e ideación suicida deben ser monitoreados estrechamente y deberá considerarse la suspensión del tratamiento.

En dos estudios clínicos controlados con 1,657 pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva no hubo diferencias significativas entre los pacientes tratados con Betaferon y los pacientes tratados con placebo en cuanto a depresión e ideación suicida[46, 47, 48] Sin embargo, debido a que no puede excluirse que el tratamiento con Betaferon pueda estar asociado con depresión y suicidios en pacientes individuales, Betaferon debe usarse con precaución en pacientes con trastornos depresivos ideación suicida actuales o previos. La suspensión del tratamiento con Betaferon debe considerarse si dichos eventos se desarrollan durante el tratamiento.

Este producto contiene albúmina humana, un derivado de la sangre humana. Con base en la selección eficaz de donantes y en los procesos eficaces de fabricación del producto, hay un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. También se considera extremadamente remoto el riesgo teórico de transmisión de la Enfermedad de Creutzfeld-Jacob (ECJ). Nunca se ha identificado ningún caso de transmisión de enfermedades virales o de ECJ por la albúmina.

Betaferon debe ser administrado con precaución a pacientes con antecedentes de convulsiones.[49, 50]

Pruebas de laboratorio

Además de aquellas pruebas de laboratorio normalmente requeridas para el monitoreo de pacientes con esclerosis múltiple, se recomienda realizar antes del inicio del tratamiento y a intervalos regulares después del inicio de la terapia con Betaferon, hemogramas completos con fórmula leucocitaria y recuento plaquetario y análisis bioquímicos de la sangre, incluyendo pruebas de función hepática (por ejemplo, AST (TGO), ALT (TGP) y γ-GT) aun en ausencia de síntomas clínicos. (Ver sección "4.8. Eventos adversos").

Se recomienda realizar regularmente pruebas de la función tiroidea 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 un monitoreo más frecuente de los hemogramas completos, con fórmula leucocitaria y recuento plaquetario.[51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58]

Trastornos hepatobiliares

Se detectaron muy frecuentemente aumentos asintomáticos de las transaminasas séricas, en la mayoría de los casos moderados y pasajeros, en pacientes tratados con Betaferon durante los estudios clínicos (ver sección "4.8 Eventos adversos").

Al igual que con otros interferones beta, se han reportado casos de lesión hepática grave, incluyendo insuficiencia hepática. Los eventos más graves ocurrieron a menudo en pacientes expuestos a otros medicamentos o sustancias conocidas por estar asociadas con hepatotoxicidad, o en presencia de enfermedades concomitantes (por ejemplo, neoplasias malignas con metástasis, infección grave y sepsis, alcoholismo).

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de lesión hepática. Si se detecta un aumento de las transaminasas en suero, debería llevarse a cabo monitoreo estrecho e investigación. Se debe considerar la suspensión de Betaferon si los niveles se incrementan de manera significativa o si van acompañados de síntomas clínicos como ictericia. En ausencia de evidencia clínica de daño hepático y después de la normalización de las enzimas hepáticas, puede considerarse la reanudación del tratamiento con seguimiento apropiado de las funciones hepáticas.[59, 60]

Trastornos cardiacos

Betaferon debe usarse con precaución en pacientes con cardiopatía significativa preexistente, como insuficiencia cardiaca congestiva, arteriopatía coronaria o arritmias. Aunque no hay evidencia de un potencial cardiotóxico directo de Betaferon, estos pacientes deben monitorearse para detectar cualquier empeoramiento de su afección cardiaca. Esto aplica especialmente durante el inicio del tratamiento con Betaferon, cuando los signos y síntomas pseudogripales, frecuentemente asociados con interferones beta, ejercen una sobrecarga cardiaca por fiebre, escalofrío y taquicardia. Esto puede agravar los

síntomas cardiacos en pacientes con cardiopatía significativa preexistente. Durante el periodo posterior a la comercialización se han recibido reportes poco frecuentes de empeoramiento del estado cardiaco en pacientes con cardiopatía significativa preexistente, asociados temporalmente con el inicio del tratamiento con Betaferon.[61]

Se han reportado casos de cardiomiopatía: si esto ocurriera y se sospechara alguna relación con Betaferon, debe suspenderse el tratamiento.[62, 63, 64]

Trastornos gastrointestinales

Se reportaron casos de pancreatitis con el uso de Betaferon, a menudo asociados con hipertrigliceridemia (ver la sección "4.8 Eventos adversos").[65]

Investigaciones/Inmunogenicidad[66, 67, 68, 69, 70, 71]

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe una posibilidad de que haya inmunogenicidad (ver sección "4.8 Eventos adversos"). 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 con el desarrollo del síndrome de extravasación capilar sistémica con signos clínicos parecidos al estado de choque y con desenlace mortal.[72, 73]

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

Pueden presentarse reacciones graves de hipersensibilidad (reacciones agudas graves como broncoespasmo, anafilaxia y urticaria[74, 75]).

Se ha reportado necrosis en el sitio de inyección (NSI) en pacientes que utilizan Betaferon (ver la sección "4.8 Eventos adversos").[76, 77, 78, 79] Puede ser extensa y podría involucrar fascia muscular, así como el tejido adiposo y, por tanto, puede dar lugar a la formación de cicatrices.[80] Ocasionalmente se ha requerido desbridamiento y, con menor frecuencia, un injerto de piel, pudiendo tardar la curación hasta 6 meses.[81]

Si el paciente experimenta cualquier solución de continuidad en la piel, que puede estar asociada a inflamación o exudación de líquido por el sitio de inyección, se debe aconsejar al paciente que consulte con su médico antes de continuar aplicándose las inyecciones de Betaferon.

Si el paciente presenta múltiples lesiones debe suspenderse el tratamiento con Betaferon hasta su curación.[82] Los pacientes con lesiones únicas pueden continuar con Betaferon siempre que la necrosis no sea demasiado extensa, ya que algunos pacientes han experimentado curación de la necrosis en el sitio de inyección mientras continuaban el tratamiento con Betaferon.

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

- utilizar una técnica de inyección aséptica
- rotar los sitios de inyección con cada dosis.

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

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

Microangiopatía trombótica y Anemia hemolítica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica (MAT), manifestados como púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico, que incluyen casos mortales, con el uso de productos de interferón beta, incluyendo Betaferon.

Además, se han reportado casos de anemia hemolítica (AH) no asociada con la MAT, incluyendo la AH inmunológica, con el uso de productos de interferón beta, como Betaferon. Se han reportado casos mortales y potencialmente mortales.[83]

Se han reportado casos varias semanas o años después de comenzar a usar productos de interferón beta. En caso de que aparezcan síntomas clínicos y hallazgos de laboratorio consistentes con MAT y/o AH, y se sospecha una relación con el uso de Betaferon, se debe suspender el tratamiento y manejarlo según lo clínicamente indicado.[84, 83]

Trastornos renales y urinarios

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

Síndrome nefrótico

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

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones medicamentosas con Betaferon.

Se desconoce el efecto de Betaferon en el metabolismo de medicamentos en los pacientes con EM.

El tratamiento de las recurrencias con corticosteroides o ACTH durante periodos de hasta 28 días ha sido bien tolerado en pacientes que están recibiendo Betaferon.[85, 86]

No se ha estudiado el uso de Betaferon con la coadministración de inmunomoduladores distintos a corticoides o ACTH.

Se ha reportado que los interferones disminuyen la actividad de enzimas dependientes del citocromo hepático P450 en animales y en seres humanos.[87] Se debe tener precaución al administrar Betaferon en

combinación con fármacos que tengan un estrecho índice terapéutico, y dependan en gran medida del sistema del citocromo P450 hepático para su depuración.

Deberá tenerse precaución con cualquier medicación concomitante que afecte al sistema hematopoyético.[88, 89, 90]

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

4.6.1 Embarazo [91]

~~Los datos de registros de embarazo y la experiencia posterior a la comercialización sobre el uso de Betaferon en mujeres embarazadas (exposiciones principalmente durante el primer trimestre) sugieren que las frecuencias de abortos espontáneos y anomalías congénitas en sus hijos fueron comparables con los antecedentes de riesgo estimado en la población general.~~ **No se sabe si Betaferon puede provocar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar la capacidad reproductora humana.** Se han notificado abortos espontáneos en pacientes con EM en ensayos clínicos controlados ~~con tasas de incidencia que no exceden las de la población general.~~[92, 93]
~~En estudios con interferón beta-1b humano recombinante en monos Rhesus se ha observado un incremento en la tasa de abortos con dosis más altas. No se observaron malformaciones en animales supervivientes o en tejidos recuperados posteriores al aborto (para resultados preclínicos,~~ **Se ha demostrado en estudios con macacos de la India que el interferón beta 1b recombinante humano es embriotóxico, causando una mayor tasa de abortos con dosis más altas (para resultados preclínicos** ver sección "5.3 Datos de seguridad preclínica")

Por tanto, las mujeres con potencial reproductivo deben tomar medidas anticonceptivas adecuadas. Si la paciente se embaraza o planea embarazarse mientras este aplicandose Betaferon, se le debe informar el riesgo potencial y se le debe recomendar interrumpir el tratamiento (para resultados preclínicos ver sección "5.3 Datos de seguridad preclínica")

~~Si la paciente planea quedar embarazada o queda embarazada durante el tratamiento con Betaferon, el beneficio y los riesgos potenciales de continuar con el tratamiento de Betaferon, la gravedad individual de la enfermedad y los posibles efectos perjudiciales (por ejemplo, sobre la actividad individual de la enfermedad) de la suspensión del medicamento deben discutirse con la paciente.~~[94]

Mujeres en edad fértil

Se recomienda una consulta para las mujeres en edad fértil sobre el tratamiento con Betaferon con respecto a la necesidad de medidas anticonceptivas apropiadas (consultar la sección 4.6.1 *Embarazo*).

4.6.2 Lactancia

Se desconoce si el interferón beta-1b se excreta en la leche humana. Con base en información limitada, no se han reportado efectos nocivos en lactantes amamantados de mujeres tratadas con Betaferon. Se debe tomar una decisión sobre interrumpir la lactancia o abstenerse de la terapia de Betaferon, tomando en cuenta los beneficios de la lactancia para el infante y el beneficio de la terapia para la mujer.[39]

4.7 Efectos en la capacidad para conducir o utilizar maquinaría

Esto no ha sido investigado.

Los efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central asociados con el uso de Betaferon podrían afectar la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria en pacientes susceptibles.

4.8 Efectos adversos

4.8.1 Resumen del perfil de seguridad

Se ha observado con frecuencia el complejo de signos y síntomas pseudogripales (fiebre, escalofríos, artralgias, malestar general, sudoración, cefalea o mialgias). La tasa de incidencia de los síntomas disminuye a lo largo del tiempo.

En general, se recomienda ajustar la dosis al inicio del tratamiento para aumentar la tolerabilidad a Betaferon (ver sección "4.2 Posología y método de administración"). La administración de fármacos antiinflamatorios no esteroideos también puede reducir los signos y síntomas pseudogripales.[95, 96, 97]

Las reacciones en el sitio de inyección (por ejemplo, enrojecimiento, hinchazón, cambio de color, inflamación, dolor, hipersensibilidad, necrosis y reacciones no específicas) se presentan con frecuencia después de la administración de Betaferon.

La tasa de incidencia de reacciones en el sitio de inyección disminuyó usualmente con el tiempo. La incidencia de reacciones en el sitio de inyección puede disminuir si se utiliza un autoinyector.[98, 63, 65]

Las reacciones adversas más graves que se han reportado son la microangiopatía trombótica (MAT) y la anemia hemolítica (AH).[83]

4.8.2 Lista tabulada de reacciones adversas

Los términos de las RAM se basan en la versión 9.1 del MedDRA.

El término del MedDRA más apropiado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y afecciones relacionadas.

Las frecuencias de reacciones adversas al medicamento (RAM)* reportadas con Betaferon se resumen en la tabla **1.** ~~siguiente.~~

~~Las frecuencias se definen como muy frecuente (≥1/10) y frecuente (≥1/100 a <1/10). Las RAM identificadas sólo durante la vigilancia posterior a la comercialización, y para las que no pudo estimarse la frecuencia, se listan como "frecuencia desconocida".~~

~~Clase de órganos y sistemas~~	~~Muy común ≥1/10~~	~~Común ≥1/100 a <1/10~~	~~Frecuencia desconocida~~
~~Trastornos del sistema sanguíneo y linfático~~	~~*Disminución del recuento de linfocitos (<1500/mm³)*~~[x]~~;~~ ~~Disminución en el conteo de glóbulos blancos (<3000/mm³)~~[x]~~;~~ ~~*Disminución en el recuento de neutrófilos*~~	~~Linfadenopatía~~	~~Anemia,~~ ~~Trombocitopenia,~~ ~~Leucopenia,~~ ~~Microangiopatía trombótica~~ ~~Anemia hemolítica~~[**83]

	~~*absolutos (< 1500/mm³)*~~[x]		
~~Trastornos del sistema inmunológico~~			~~Reacciones anafilácticas, Síndrome de extravasación capilar en gammapatía monoclonal preexistente~~
~~Trastornos endócrinos~~			~~Trastornos tiroideos, Hipertiroidismo, Hipotiroidismo~~
~~Trastornos del metabolismo y de la nutrición~~			~~Incremento de triglicéridos en sangre, Anorexia[99, 100], Disminución de peso[101, 102], aumento de peso~~
~~Trastornos psiquiátricos~~			~~Depresión, Intento de suicidio, Confusión, Ansiedad, inestabilidad emocional~~
~~Trastornos del sistema nervioso~~	~~Cefalea, Insomnio, Falta de coordinación~~		~~Convulsión, Mareo~~
~~Trastornos cardiacos~~			~~Cardiomiopatía, Taquicardia, Palpitación~~
~~Clase de órganos y sistemas~~	~~Muy común ≥ 1/10~~	~~Común ≥ 1/100 a < 1/10~~	~~Frecuencia desconocida~~
~~Trastornos vasculares~~		~~Hipertensión arterial~~	~~Vasodilatación~~
~~Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos~~		~~Disnea~~	~~Broncoespasmo~~
~~Trastornos gastrointestinales~~	~~Dolor abdominal~~		~~Náusea, vómito, pancreatitis, diarrea~~
~~Trastornos hepatobiliares~~	~~Alanina aminotransferasa aumentada (ALAT > 5 veces la basal)~~[x]	~~Aspartato aminotransferasa aumentada (ASAT > 5 veces el basal)~~[x]	~~Aumento de bilirrubina sanguínea, Gamma-glutamiltransferasa aumentada, Lesión hepática (incluyendo hepatitis), Insuficiencia hepática~~
~~Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo~~	~~Erupción cutánea, trastorno cutáneo~~		~~Urticaria, Alopecia, Prurito, Cambio de color de la piel~~

~~Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo~~	~~Mialgia, Hipertonía~~		~~Artralgia, lupus eritematoso inducido por medicamentos~~[103]
~~Trastornos renales y urinarios~~	~~Urgencia urinaria~~		
~~Trastornos del aparato reproductor y de mama~~		~~Impotencia~~[b]~~, Metrorragia~~[a]	~~Trastorno menstrual, Menorragia~~
~~Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración~~	~~Reacción en el sitio de inyección (varios tipos°), signos y síntomas pseudogripales (complejo*), Dolor, Fiebre, Escalofríos, Edema periférico, Astenia~~	~~Necrosis en el sitio de inyección, Dolor torácico, Malestar general~~	~~Sudoración~~

~~* Las 'reacciones adversas al medicamento' se definieron con base en incidencias comparativas: cualquier evento adverso que ocurrió en pacientes tratados con Betaferon con una frecuencia de al menos 2% arriba a la observada con placebo se consideró posiblemente relacionada con Betaferon, independientemente de la causalidad asignada originalmente en los reportes de caso individuales.~~

~~** Se han reportado casos potencialmente mortales y/o mortales.~~[83]

~~[a] anormalidad en una prueba de laboratorio~~

~~[a] mujeres premenopáusicas~~

~~[b] hombres~~

~~° 'Reacción en el sitio de inyección (varios tipos)' incluye todos los eventos adversos que ocurren en el sitio de inyección (excepto necrosis en el sitio de inyección), es decir, los términos siguientes: reacción en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, inflamación en el sitio de inyección, tumefacción en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección, edema en el sitio de inyección y atrofia en el sitio de inyección.~~

~~* 'Signos y de síntomas pseudogripales complejos' indica síndrome pseudogripal y/o una combinación de al menos dos eventos adversos de entre fiebre, escalofríos, mialgia, malestar general, sudoración.~~

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

Tabla 1. Reacciones adversas identificadas durante el seguimiento post-comercialización (cuando se conocieron las frecuencias, éstas se calcularon a partir de los datos agrupados de ensayos clínicos combinados, N = 1.093)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes (≥1/10) [1]	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) [1]	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) [1]	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) [1]	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Disminución del recuento de linfocitos (< 1500/mm3)X, Disminución en el conteo de glóbulos blancos (< 3000/mm3) X, Disminución en el recuento de neutrófilos absolutos (<1500/mm3)X	Anemia, Linfadenopatía	Trombocitopenia	Microangiopatía trombótica[5] que incluye púrpura trombótica trombocitopénica/ síndrome urémico hemolítico[3]	Anemia, hemolítica** [2,5], Leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones anafilácticas	Síndrome de fuga capilar en gammapatía monoclonal preexistente[2]
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo		Hipertiroidismo, trastornos del tiroides	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento de peso, Pérdida de peso	Aumento de triglicéridos en sangre	Anorexia[2]	
Trastornos psiquiátricos		Confusión	Intento de suicidio (ver también sección 4.4), Labilidad emocional		Depresión, Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, Insomnio, Falta de coordinación		Convulsiones		Mareo
Trastornos cardiacos		Taquicardia		Cardiomiopatía[2]	Palpitación
Trastornos vasculares		Hipertensión arterial			Vasodilatación

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea		Broncoespasmo[2]	Hipertensión arterial pulmonar[4]
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal			Pancreatitis	Náusea, vómito, diarrea
Trastornos hepatobiliares	Alanina aminotransferasa aumentada (ALAT > 5 veces la basal)[X]	Aumento de bilirrubina sanguínea, Aspartato aminotransferasa aumentada (ASAT > 5 veces la basal)[X]	Aumento de gamma-glutamil-transferasa, Hepatitis	Lesión hepática (incluida hepatitis), Insuficiencia hepática[2]	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea, trastorno cutáneo	Urticaria, Prurito, Alopecia	Pigmentación de la piel		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, Mialgia, hipertonía				Lupus eritematoso inducido por medicamentos
Trastornos renales y urinarios			Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis (ver sección 4.4)[2, 3]		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Menorragia			Impotencia[b], Trastorno menstrual, Menorragia[a]
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Reacción en el sitio de inyección (varios tipos[o]) signos y síntomas pseudogripales(complejo[§]), Dolor, Fiebre, Escalofríos, Edema periférico, Astenia	Necrosis en el sitio de inyección, Dolor torácico, Malestar general			Sudoración

[1] frecuencias basadas en los ensayos clínicos combinados (muy frecuentes ≥ 1/10, frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10, poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100, raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000, muy raras < 1/10.000).
[2] RAM identificadas únicamente durante la post-comercialización.
[3] Efecto de clase para los medicamentos con interferón beta (ver sección 4.4).
[4] Efecto de clase para los medicamentos con interferón beta, ver debajo de Hipertensión arterial pulmonar.
[5] Se han notificado casos mortales y/o potencialmente mortales.
** Las 'reacciones adversas al medicamento' se definieron con base en incidencias comparativas: cualquier evento adverso que ocurrió en pacientes tratados con Betaferon con una frecuencia de al menos 2% arriba a la observada con placebo se consideró posiblemente relacionada con Betaferon, independientemente de la causalidad asignada originalmente en los reportes de caso individuales.*
*** Se han reportado casos potencialmente mortales y/o mortales.83*
[X] anormalidad en una prueba de laboratorio
[a] mujeres premenopáusicas
[b] hombres
° 'Reacción en el sitio de inyección (varios tipos)' incluye todos los eventos adversos que ocurren en el sitio de inyección (excepto necrosis en el sitio de inyección), es decir, los términos siguientes: reacción en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, inflamación en el sitio de inyección, tumefacción en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección, edema en el sitio de inyección y atrofia en el sitio de inyección.
[§] 'Signos y de síntomas pseudogripales complejos' indica síndrome pseudogripal y/o una combinación de al menos dos eventos adversos de entre fiebre, escalofríos, mialgia, malestar general, sudoración.

4.8.3 Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Investigaciones/Inmunogenicidad [104, 105, 106, 107, 108, 109, 110]

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe una posibilidad de inmunogenicidad. En estudios clínicos controlados se recogieron muestras de suero cada 3 meses (en el estudio de pacientes con un evento clínico único presuntivo de EM cada 6 meses) para monitorear la aparición de anticuerpos con Betaferon.

En los diferentes estudios clínicos controlados de EM, entre 23% y 41% de los pacientes desarrollaron actividad neutralizante en suero contra el interferón beta-1b, confirmada por al menos 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 presuntivo de esclerosis múltiple se observó actividad neutralizante medida cada 6 meses en al menos una vez en 32% (89) de los pacientes tratados tempranamente con Betaferon; de estos, 60% (53) volvieron a un estado negativo, basado en la última evaluación disponible en el periodo de 5 años. El desarrollo de actividad neutralizante no se asoció con una disminución de la eficacia clínica durante el periodo del estudio de cinco años [con respecto al tiempo transcurrido hasta la aparición de esclerosis múltiple (EMCD) clínicamente definida, tiempo hasta la progresión confirmada en la escala EDSS y tasa de recurrencias].[111, 112]

No se han demostrado efectos atenuantes consistentes en el resultado clínico en relación con la presencia de anticuerpos neutralizantes, entre los estudios, criterios de valoración, diferentes enfoques estadísticos y diversas definiciones de estado positivo de anticuerpos neutralizantes. Los eventos adversos no se han asociado con el desarrollo de actividad neutralizante.

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.

4.9 Sobredosis

El interferón beta-1b ha sido administrado sin eventos adversos graves que comprometieran funciones vitales a pacientes adultos con cáncer, en dosis individuales de hasta 5.5 mg (176 millones de UI) por vía intravenosa, tres veces a la semana. [113, 114, 115]

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas[110]

Grupo farmacoterapéutico: Citocinas, interferones

Código ATC: L03AB08

Los interferones pertenecen a la familia de las citocinas, que son proteínas naturales. Los interferones tienen pesos moleculares comprendidos entre 15,000 y 21,000 daltons. Se han identificado tres clases principales de interferones denominados: alfa, beta y gamma. Las actividades biológicas del interferón alfa, interferón beta e interferón gamma se superponen, aunque son diferentes.[116, 117, 118]

Las actividades del interferón beta-1b están restringidas a la especie y por tanto, la información farmacológica de mayor interés es la que procede de los estudios realizados sobre cultivos de células humanas o los estudios *in vivo* en humanos. [119, 120]

Se ha demostrado que el interferón beta-1b posee actividades antivirales e inmunorreguladoras.[121, 122] Los mecanismos por los que el interferón beta-1b ejerce sus acciones en la esclerosis múltiple (EM) no son totalmente claros. Sin embargo, se sabe que las propiedades modificadoras de respuesta biológica de interferón beta-1b están mediadas por sus interacciones con receptores celulares específicos que se localizan en la superficie de las células humanas. La unión del interferón beta-1b a estos receptores induce la expresión de diversos productos génicos 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.[123, 124] El interferón beta-1b reduce la afinidad de unión y aumenta la internalización y degradación del receptor del interferón γ.[125, 126] El interferón beta-1b también aumenta la actividad supresora de las células mononucleares en sangre periférica.[127, 128, 129, 130]

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

Datos de estudios clínicos en EMSP y EMRR:

Los pacientes con enfermedad secundaria progresiva que recibían Betaferon presentaron un retraso de hasta 12 meses en el tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad[131, 132], incluyendo el tiempo transcurrido hasta estadios severamente incapacitantes, es decir, pacientes confinados a una silla de ruedas.[133, 134] Este retraso en la discapacidad ocurrió en pacientes con o sin recurrencias y en todos los niveles de discapacidad investigada (escala del estado de discapacidad ampliada [EDSS] 3-6.5).

Tanto los pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente, como los pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva tratados con Betaferon mostraron una reducción de la frecuencia (30%) y la gravedad de las recurrencias clínicas, así como una prolongación del intervalo libre de recurrencias.[135, 136, 137] Se redujo el número de hospitalizaciones [138, 139] y el uso de esteroides[140, 141] por la enfermedad.

Además, en la esclerosis múltiple recurrente remitente y en la secundaria progresiva se demostró un efecto benéfico significativo de Betaferon en la carga de morbilidad, medido por imágenes obtenidas por resonancia magnética (IRM) [142, 143, 144, 145, 146] potenciadas en T2, y en las lesiones recientemente activas medido por 6 IRM semanales en la EM recurrente remitente 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.[147, 148, 149, 150] Se ha demostrado que un aumento de la carga de morbilidad por IRM está correlacionado con un aumento de la discapacidad, medida por la EDSS.

Datos de estudios clínicos en pacientes con evento clínico único presuntivo de EM:[37]

Este estudio constaba de dos fases, una 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 evento clínico hasta EMCD de una manera altamente significativa desde el punto de vista estadístico y clínicamente importante, correspondiente a una reducción del riesgo de 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 EMCD en un 45% en el grupo de placebo en comparación con un 28% en el grupo de Betaferon (estimaciones de Kaplan-Meier). Betaferon prolongó el tiempo transcurrido hasta EMCD en 363 días, de 255 días en el grupo de placebo hasta 618 días en el grupo de 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 [151] que corresponde a una reducción del riesgo de 43% y 46% con base en el análisis post-hoc de ajuste de covariables basales estándar.

Los análisis por subgrupos según los factores basales demostraron evidencia sustancial de eficacia en todos los subgrupos evaluados. Se obtuvieron efectos especialmente pronunciados en pacientes con una enfermedad menos diseminada y menos activa en el momento del primer evento, que corresponden a reducciones del riesgo de progresión a 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 reportados por los pacientes con Betaferon, incluyendo la calidad de vida, eran comparables a los de los pacientes con 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 temprano versus el tratamiento tardío con Betaferon, en comparación con los pacientes aleatorizados inicialmente a Betaferon ("grupo de tratamiento temprano") o a placebo ("grupo de tratamiento tardío"). Los pacientes y los investigadores permanecieron en condiciones ciegas a la asignación inicial del tratamiento. Los dos análisis planificados previamente a 3 y 5 años incluyeron datos integrados de la fase controlada con placebo y la de seguimiento de los primeros tres años y el periodo de observación completo de 5 años, respectivamente.

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

A los 3 años se desarrolló EMCD en 51% del grupo de tratamiento tardío, en comparación con 37% del grupo de tratamiento temprano (estimaciones de Kaplan-Meier). A 5 años, 57% del grupo de tratamiento tardío y 46% del grupo de tratamiento temprano fueron diagnosticados con EMCD. Este efecto se observó a pesar de que la mayoría de los pacientes del grupo de placebo original fueron tratados con Betaferon al menos a partir del segundo año en adelante.

A los 3 años, el tratamiento temprano con Betaferon, en comparación con un inicio de tratamiento tardío, 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 tardío, en comparación con 16% de los pacientes en el grupo de tratamiento temprano.

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 tardío, en comparación con 25% del grupo de tratamiento temprano.

En un cuestionario que evalúa la calidad de vida relacionada con la salud y reportada 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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los niveles séricos de Betaferon se determinaron en pacientes y voluntarios mediante un bioensayo no completamente específico.[127, 152, 153] Después de la administración subcutánea de la dosis recomendada de 250 microgramos de Betaferon, las concentraciones séricas de interferón beta-1b eran bajas o no detectables. Por tanto, no está disponible la información farmacocinética en pacientes con EM tratados con la dosis recomendada de Betaferon.

Después de la inyección subcutánea de 500 microgramos de Betaferon a voluntarios sanos se determinaron concentraciones máximas en suero de aproximadamente 40 UI/mL 1-8 horas después de la administración.[154, 155, 156] A partir de varios estudios con administración intravenosa de interferón beta-1b se determinó la depuración media y la vida media de eliminación en no más de 30 mL/min/kg y 5 horas, respectivamente.[157, 158]

Las inyecciones de Betaferon administradas en días alternos no dieron lugar a elevación de la concentración sérica y la farmacocinética tampoco pareció 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 respuesta biológica (neopterina, ß2-microglobulina y la citocina inmunosupresora, IL-10) aumentaron significativamente por encima de los niveles basales en un periodo de 6 a 12 horas después de la primera dosis de Betaferon ~~114~~. Los niveles de marcadores de respuesta biológica fueron máximos entre 40 y 124 horas y permanecieron elevados por encima de los basales durante el periodo de estudio de siete días (168 horas). No se conoce la relación entre las concentraciones séricas de interferón beta-1b o las concentraciones de marcadores inducidos de respuesta biológica con el mecanismo por el que Betaferon ejerce su efecto en la EM.[159]

5.3 Datos preclínicos de seguridad[160 161]

No se han realizado estudios de toxicidad aguda.

Dado que los roedores no reaccionan a interferón beta humano, la evaluación de riesgos se basó en estudios de dosis repetida realizados en monos rhesus.[162, 163] Se observó hipertermia transitoria, así como un aumento transitorio significativo en linfocitos y un descenso transitorio significativo en trombocitos y neutrófilos segmentados.

No se han realizado estudios a largo plazo. ~~No se observó efecto mutagénico en un estudio de genotoxicidad (prueba Ames).~~[164, 165, 166] Los estudios de reproducción en monos Rhesus revelaron toxicidad materna y un incremento en la tasa de abortos.[167, 168] No se observaron malformaciones en los animales supervivientes ~~ya sea detectadas en tejidos recuperados posteriores al aborto o posteriores a la histerotomía~~. No se han realizado investigaciones sobre la fertilidad. No se observó influencia en el ciclo estral de monos.[91]
No se han realizado estudios de carcinogenicidad.
Una prueba de transformación celular in vitro no mostró indicios de potencial tumorigénico.[169, 170]

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Listado de excipientes

Polvo para solución para inyección:

Albúmina humana Manitol [171]

Disolvente para solución para inyección:

Cloruro de sodio

Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

Debido a la ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Vida útil

De acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento [172, 173, 174]

De acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario.

6.5 Naturaleza y contenido del envase [175, 176, 177]

De acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario.

6.6 Instrucciones de uso/manejo

Reconstitución/administración

Para la jeringa de 2.25 mL con adaptador para vial[178]:

Para reconstituir el interferón beta-1b liofilizado inyectable, conecte el adaptador del vial con la aguja adjuntada en el vial. Conecte la jeringa precargada con disolvente al adaptador del vial e inyecte los 1.2 mL del disolvente (solución de cloruro de sodio, 0.54% p/v) en el vial de Betaferon. Disuelva el polvo completamente, sin agitar.

Después de la reconstitución, obtenga 1.0 mL del vial en la jeringa para la administración de 250 microgramos de Betaferon.
Para ajustar la dosis al inicio del tratamiento extraiga el volumen respectivo como se indica en la sección "4.2 Dosificación y método de administración".

Retire el vial con el adaptador del vial de la jeringa precargada antes de la inyección.

Deseche cualquier solución inyectable no utilizada.

Inspección antes del uso

No utilice viales agrietados. Inspeccione el producto reconstituido visualmente antes de su empleo. Deseche el producto antes de usar si contiene partículas o coloración anormal.

Uso de un autoinyector

La incidencia de reacciones en el sitio de la inyección puede disminuir si se utilizan autoinyectores. [179, 180] En el estudio fundamental en pacientes con un evento clínico único presuntivo de esclerosis múltiple se utilizó un autoinyector en la mayoría de los pacientes. Las reacciones en el sitio de la inyección y la necrosis en el sitio de inyección fueron menos frecuentemente observadas en este estudio que en los demás estudios fundamentales.

7. ANEXOS:

Apéndice 1

7.1.1 Lista de RAM de la sección 4.8 con datos de frecuencia y porcentaje

< Nota explicativa para el uso de este capítulo:

La lista de las RAM en este capítulo puede utilizarse de modo alternativo a la tabla de RAM de la sección 4.8 en la compilación de la sección de RAM de fichas técnicas locales si se necesitan los datos sobre la frecuencia en porcentaje. Las filiales pueden adaptar el límite de la frecuencia según los requisitos locales. No se deben utilizar ambas versiones de las listas (la tabla en 4.8 y la tabla en este capítulo) al mismo tiempo. >

Los datos descritos en la Tabla 2 ~~1~~, reflejan la exposición a Betaferon en estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en (Betaferon: n = 1407; Placebo: n = 965) pacientes.

Tabla 2 +: Incidencia de reacciones adversas a medicamentos y anormalidades de laboratorio reportadas en ≥1% de pacientes tratados con Betaferon o placebo

Clase de órganos y sistemas Término preferido	Betaferon (n=1407) %	Placebo (n=965) %
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático		
Disminución en el recuento de linfocitos (< 1500/mm^3)^x	86%	66%
Disminución en el recuento de leucocitos (< 3000/mm^3)^x	13%	4%
Disminución del recuento de neutrófilos absolutos (< 1500/mm^3)^x	13%	5 %
Linfadenopatía	6%	3%
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	50%	43%
Insomnio	21%	16%
Falta de coordinación	17%	15 %
Trastornos vasculares		
Hipertensión arterial	6%	4%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea	6%	3%
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	16%	11%
Trastornos hepatobiliares		
Aumento de alanina aminotransferasa (ALAT > 5 X la línea basal)	12%	4%
Aumento de aspartato aminotransferasa (ASAT > 5 X la línea basal)	4%	1 %
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea	21%	15 %
Trastorno de la piel	10%	8%
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo		
Hipertonía	40%	33%
Mialgia	23%	14%
Trastornos renales y urinarios		
Urgencia urinaria	11%	8%
Trastornos del aparato reproductor y de mamas		
Metrorragia [a]	9%	7%
Impotencia [b]	8%	6%
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		
Reacción en el sitio de la inyección (varios tipos[0])	78%	26%
Necrosis en el sitio de inyección	4%	0%
Signos y síntomas pseudogripales (complejo[§])	57%	37%
Dolor	42%	35%
Dolor torácico	9%	6%
Fiebre	31%	19%
Escalofríos	21%	9%
Edema periférico	12%	10%
Malestar general	6%	3%
Astenia	53%	48%

* Las 'reacciones adversas al medicamento' se definieron con base en incidencias comparativas: cualquier evento adverso que ocurrió en los pacientes tratados con Betaferon con una frecuencia de al menos 2% superior a la observada con placebo, se consideró posiblemente relacionada con Betaferon, independientemente de la causalidad asignada originalmente en los reportes de caso individuales.

[a] anormalidad de laboratorio [a] mujeres premenopáusicas [b] hombres [o] 'Reacción en el sitio de inyección (varios tipos)' incluye todos los eventos adversos que ocurren en el sitio de la inyección (excepto necrosis en el sitio de la inyección), es decir, los términos siguientes: reacción en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, inflamación en el sitio de inyección, tumefacción en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección, edema en el sitio de inyección y atrofia del sitio de inyección. [§] 'Signos y de síntomas pseudogripales complejos' indica síndrome pseudogripal y/o una combinación de al menos dos EA de fiebre, escalofríos, mialgia, malestar general, sudoración.

7.1.2 Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) identificadas durante la vigilancia posterior a la comercialización se resumen en la Tabla 3 ~~2~~.

Tabla 3 ~~2~~: Experiencia posterior a la comercialización

Clase de órganos y sistemas	
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Anemia, Trombocitopenia, Leucopenia, Microangiopatía trombótica*, Anemia Hemolítica*[181]
Trastornos del sistema inmunitario	Reacciones anafilácticas, síndrome de extravasación capilar en gammapatía monoclonal preexistente
Trastornos endócrinos	Trastornos tiroideos: Hipertiroidismo, Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento de triglicéridos en sangre, anorexia[9, 99] Disminución de peso [100, 101]Aumento de peso
Trastornos psiquiátricos	Depresión, intento de suicidio, confusión, ansiedad, inestabilidad emocional
Trastornos del sistema nervioso	Convulsión, mareo
Trastornos cardiacos	Cardiomiopatía, taquicardia, palpitación
Trastornos vasculares	Vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Náusea, vómito, pancreatitis, diarrea
Trastornos hepatobiliares	Aumento de bilirrubina en sangre, aumento de gamma-glutamiltransferasa, lesión hepática (incluyendo hepatitis), insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria, alopecia, prurito, cambios de color de la piel
Trastornos musculo esqueléticos, de tejido conjuntivo y óseos	Artralgia, lupus eritematoso inducido por medicamentos[182]
Trastornos del aparato reproductor y de mamas	Trastorno menstrual, menorragia
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Sudoración

* Se han reportado casos potencialmente mortales y/o mortales [181]

Información adicional sobre los excipientes según la directriz de excipientes de la UE

8. REFERENCIAS

1 Manufacturing Formula bo0026.doc, Boehringer Ingelheim – Chiron, dated 28.04.94, Master Formula SO 054/01

2 US: CMC summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 3: 215 (ref. e)

3 EU: CMC expert report, RR-MS dossier. April, 1994; Part I, Vol. I: 0101-0102

4 EU: CMC expert report, RR-MS dossier. April, 1994; Part I, Vol. I: 0102, 0122April, 1994; Part I, Vol. I: 0102, 0122

5 US: Product section, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 1: 107

6 Manufacturing Formula bo0026.doc, Boehringer Ingelheim – Chiron, dated 28.04.94, Master Formula SO 054/01

7 EU: List of Standard Terms. Feb. 1998: 1-107 CPMP Guideline III/3593/91

8 US: CMC summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 3: 3-216 (ref. i)

9 Clinical research report A26997, Benefit dossier, dated October 2005.

10 EU: Clinical research report AA24 (pivotal results), RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 6: 1892

11 US: Clinical research report TB01-35686/35886 (pivotal results), RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50: 58-70

12 US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 6: 069, 080-081 (ref. bb)

13 EU: Clinical research report AE25 (pivotal results), Type II Variation SP-MS. May, 1998; Vol. 2

14 US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998; Vol. 010

15 Clinical research report A26997, Benefit dossier, dated October 2005.

16 EU: Integrated clinical study report A36433, dated June 25th 2007

17 EU: Clinical research report AA24, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 6: 1925-1929

18 US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50: 058-065

19 US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 6: 080-086 (ref. cc and dd)

20 EU: Clinical research report AA24, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 6: 1934

21 US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50: 068

22 US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 6: 080-081, 088 (ref. hh)

23 EU: Clinical research report AA24, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 6: 1905-1906, 1918-1919

24 US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50: 025, 059-063

25 US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 6: 080-083 (ref. oo and pp)

26 EU: Clinical research report AE25, Type II Variation SP-MS. May, 1998; Vol. 2: 72

27 US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998; Vol. 010: 084

28 EU: Clinical research report AE25, Type II Variation SP-MS. May, 1998; Vol. 2: 73

29 US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998; Vol. 010: 091

30 EU: Clinical research report AE25, Type II Variation SP-MS. May, 1998; Vol. 2: 66-69

31 US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998; Vol. 010: 082-083

32 EU: Clinical research report AA25, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 8: 2502-2513

33 US: Clinical research report TB01-3103/3104 (3-year data, reported April 1993)

34 EU: Clinical research report AE25, Type II Variation SP-MS. May 1998; Vol. 2

35 US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998; Vol. 010

36 EU: Integrated clinical study report A36433, dated June 25th 2007

37 Metzig C. Justification document Clinical trial data for patients with a single clinical event suggestive of MS (BENEFIT 5 year results / Integrated analysis of Study 304747 and 305207) / Update of the information, dated 31 March 2009

38 Knappertz V. Justification document Retrospective analysis of treatment of children and adolescents with relapsing forms of multiple sclerosis, dated 31 March 2009

39 Adamo A: 027a Justification Document Pregnancy and Lactation valid as per 15 May 2018, CCDS 13 to 14

40 EU: Response to Consolidated List of Questions. Jan. 1995; Part IV, Vol 7: 0094 US: n.a.

41 EU: Clinical research report AA24, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 6

42 US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50

43 US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 6: 114 (ref. nnnn)

44 EU: Neutralizing antibodies to Interferon beta-1b. Summary of reported data and results from the double blind placebo controlled study in secondary progressive Multiple Sclerosis (Study 93079, October 28,1998) and Appendix 7.1.A, Table 2.2. (Seroconversion rate

45 EU: Clinical research report AA25, 3-year data, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 8: 2524-2525

46 EU: Clinical research report AE25, Type II Variation SP-MS. May 1998; Vol. 2: 100-106

47 US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998; Vol. 010: 108

48 US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998; Vol. 010: 108

49 EU: Clinical research report AA25, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 8: 2524-2525

50 US: Clinical research report TB01-3103/3104 (3-year data, reported April 1993)

51 EU: Clinical research report AA25, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 8: 2518-2520

52 US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50: 083-085

53 US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 6: 101-102 (ref. ddd)

54 EU: Third PSUR, supplement. April, 1997: 4-7)

55 EU: Clinical research report AA25, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 8: 2518-2520

56 US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50: 083-085

57 EU: Third PSUR, supplement. April, 1997

58 US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 6: 101-102 (ref. ccc)

59 EU: Third PSUR, supplement. April, 1997 US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50: 085-087

60 EU: Clinical research report AE25: 109-110 US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 6: 101-102 (ref. ddd)

61 Kluczka A. Justification document Special warnings and precautions: Cardiac disorders / Update of the wording, dated 31 March 2009

62 EU: Fourth PSUR. Sept. 1997; p. 22

63 EU: Second Annual Reassessment Report. Nov. 1997: 24-25

64 US: Fourth PSUR. Sept. 1997: 22

65 Eighth PSUR. July. 2000, p. 132

66 EU: Neutralizing antibodies to Interferon beta-1b. Summary of reported data and results from the double blind placebo controlled study in secondary progressive Multiple Sclerosis (Study 93079, October 28,1998) and Appendix 7.1.A, Table 2.2. (Seroconversion rate)

67 EU/1/95/003/001

68 EU/1/95/003/004

69 EU/1/95/003/002

70 Summary of previously reported data and results from the European open-label follow-up study (Study 97045) and from the North American double-blind placebo-controlled study (Study BL01-3112) in secondary progressive Multiple Sclerosis (September 15, 2000) and Appendix 6.2.1.2, Table 7 (Seroconversion rate)

71 EU/1/95/003/003

72 US: Fourth PSUR. Sept. 1997: 14

73 EU: Fourth PSUR. Sept. 1997: 14, Second Annual Reassessment Report. Nov. 1997

74 EU: Clinical research report AA25, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 8: 2627-2641

75 US: Clinical research report TB01-3103/3104 (3-year data, reported April 1993)

76 EU: Clinical research report AA25, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 8: 2515-2516

77 US: Clinical research report TB01-3103/3104 (3-year data, reported April 1993)

78 US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 6: 100 (ref. vvv)

79 US: Clinical research report TB01-3103/3104 (3-year data, reported April 1993)

80 EU: Second PSUR. Sept. 1996: 22

81 Second PSUR. Sept. 1996: 18-19

82 Second PSUR. Type II Variation. Sept. 1996: 22

83 Global Associated Document; 028a JD Betaferon – Hemolytic anemia; Adamo A. Justification Document No. 028. Special warnings and precautions for use. Undesirable effects – Hemolytic anemia. Dated 10 Mar 2020. CCDS version 14 to 15. Adamo A. Justification Document No. 028. Special warnings and precautions for use. Undesirable effects – Hemolytic anemia. Dated 10 Mar 2020. CCDS version 14 to 15.

84 Borghesi G: 026 Justification Document Thrombotic Microangiopathy (TMA) valid as per 07 JUN 2016, CCDS 12 to 13

85 EU: Clinical research report AA25, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 8: 2499-2500

86 US: Clinical research report TB01-3103/3104 (3-year data, reported April 1993)

87 EU: Response to Consolidated List of Questions. Jan. 1995; Part IV, Vol. 7: 0036-0039

88 EU: Clinical research report AA25, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 8: 2518-2520

89 US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50, 083-85

90 US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 6: 101-102 (ref. ccc)

91 Adamo A: 027b Justification Document Pregnancy and Lactation valid as per 15 May 2018, CCDS 13 to 14

92 EU: Clinical research report AA25, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 8: 2524-2527

93 US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 6: 098 (ref. iii)

94 029 JD Betaferon – Pregnancy and child-bearing potential; Wicklein EM. Justification Document No. 029. Pregnancy. Women of child-bearing potential. Dated 10 Mar 2020. CCDS version 14 to 15.

95 Clinical research report A26997, Benefit dossier, dated October 2005.

96 Walther EU; Hohlfeld R: Multiple sclerosis/ Side effects of interferon beta therapy and their management Neurology 53: 1622-1627, 1999

97 Galetta SL; Markowitz C: US FDA-approved disease-modifying treatmnets for multiple sclerosis: review of adverse effect profiles. CNS Drugs 19 (3): 239-52, 2005

98 Clinical research report A26997, Benefit dossier, dated October 2005.

99 Terranova R, Luca S: Preliminary Results of Beta-Interferon Treatment in the Elderly. Controlled Clinical Trials 17,2: 123-129 (1996)

100 Buraglio M, TrinchardLugan I, Munafo A et al: Recombinant human interferon-beta-1a (Rebif) vs Recombinant Interferon-beta-1b (Betaseron) in Healthy Volunteers. Clinical Drug Investigation 18, 1: 27-34 (1999)

101 Taus C, Viti B, De Dominicis L, et al: IFNbeta tolerance in the therapy of multiple sclerosis. Rivista di Neurobiologia 43, 5: 379-384 (1997)

102 Eriksen E, Haugstad R, Aarseth J H, et al: Interferon-beta treatment in multiple sclerosis; Patients' experience in the first 100 patients. Acta Neurologica Scandinavica 107, 6: 429-430 (2003)

103 Borghesi: 025 Justification Document Drug-induced lupus erythematosus valid as per 04 06 2015 , CCDS 11 to 12

104 Neutralizing antibodies to Interferon beta-1b. Summary of reported data and results from the double blind placebo controlled study in secondary progressive Multiple Sclerosis (Study 93079, October 28,1998) and Appendix 7.1.A, Table 2.2. (Seroconversion rate)

105 Clinical Research Reports

106 EU/1/95/003/001

107 EU/1/95/003/002

108 EU/1/95/003/003

109 EU/1/95/003/004

110 Metzig C. Justification document Investigations / Immunogenicity (Neutralizing antibodies) / Update of the information, dated 31 March 20

111 Metzig C. Justification document Clinical trial data for patients with a single clinical event suggestive of MS (BENEFIT 5 year results / Integrated analysis of Study 304747 and 305207) / Update of the information, dated 31 March 2009

112 EU: Integrated clinical study report A36433, dated June 25th 2007

113 EU: Clinical research report CSC 7984, RR-MS dossier. April, 1994; Part I, Vol. 3: 0461, 0505-0506

114 US: Clinical research report CSC 7984, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 94: 002-153

115 US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 9: 122 (ref. mmmm)

116 EU: Clanet M, Blancer A, Calvas P et al. Interferons and multiple sclerosis. Biomed Pharmacother 1989; 43: 355-360

117 US: Preclinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 4: 094 (ref. j)

118 EU: RR-MS dossier. April, 1994; Part I, Vol. 1: 0219-0233 and Part III, Vol. 7: 1929

119 EU: CMC expert report, RR-MS dossier. April, 1994; Part I, Vol. 1: 0233

120 US: Preclinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 4: 013, 033 (ref. l)

121 EU: Creasey et al. Preclinical investigations: in vitro biological characterization. Ob-IND 1846. 1988; V123-138, Mark D et al. Proc Int Symp Interferon, Kosida T (ed.) Japan 1984;167-172, RR-MS dossier. April, 1994; Part III, Vol. 7: 1869-1890

122 US: Pharmacokinetics summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 5: 057-058, 273-292 (ref. p) (Goldstein D, Sielaff KM, Storer RR et al. Human Biologic Response Modification by Interferon in the Absence of Measurable Serum Concentrations: A Comparative Trial of Subcutaneous and Intravenous Interferon-ß serine. J Nat Cancer Inst 1989; 81:1061-1068)

123 EU: Bryan GT et al. Clincal research report TB01-06-1049

124 US: Preclinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 4: 095-096 (ref. m)Williams GJ, Witt PL. Comparative study of the pharmacodynamic and pharmacologic effects of Betaseron and Avonex. J Interferon Cytokine Res 1998; 18/11: 967-975

125 EU: Panitch HS. Interferons in multiple sclerosis. A review of the evidence. Drugs 1992; 44/6: 946-962, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 13: 4507-4523

126 US: Preclinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 4: 013-015, 028-031 (ref. s) (Sadovnik AD, Eisen K, Ebers GC et al. Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. Neurol 1991;41: 1193-96

127 US: Goldstein D, Sielaff KM, Storer RR et al. Human Biologic Response Modification by Interferon in the Absence of Measurable Serum Concentrations: A Comparative Trial of Subcutaneous and Intravenous Interferon-ß serine. J Nat Cancer Inst 1989; 81:1061-1068

128 EU: Noronha A, Toscas A, Jensen MA. Interferon Beta Augments Suppressor Cell Function in Multiple Sclerosis. Ann Neurol 1990; 27/2: 207-210, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 13: 4524-4527

129 US: Noronha A, Toscas A, Jensen MA. Interferon Beta Augments Suppressor Cell Function in Multiple Sclerosis. Ann Neurol 1990; 27/2: 207-210, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 13: 4524-4527

130 Preclinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 4: 013-015, 028-031 (ref. r)

131 EU: Clinical research report AE25, Type II Variation SP-MS. May, 1998; Vol. 2: 66-69

132 US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998; Vol. 010: 083

133 EU: Clinical research report AE25, Type II Variation SP-MS. May, 1998; Vol. 2: 69-71

134 US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998; Vol. 010: 084-085

135 EU: Clinical research report AA24, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 6: 1931-1933

136 EU: Clinical research report AE25, Type II Variation SP-MS. May, 1998; Vol. 2: 72-73US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 6: 080-081, 085-086 (ref. gg)

137 US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998; Vol. 010: 086-094

138 US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50: 91EU: Clinical research report AA24, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 6: 1949

139 EU: Clinical research report AE25, Type II Variation SP-MS. May, 1998; Vol. 2: 80

140 US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50: 56-57EU: Clinical research report AA24, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 6: 1923-1924

141 US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998; Vol. 010: 094EU: Clinical research report AE25, Type II Variation SP-MS. May 1998; Vol. 2: 80

142 US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50: 071-073

143 EU: Clinical research report AA24, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 6: 1936-1939

144 US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 6: 080-081, 090 (ref. ii)

145 EU: Clinical research report AY76 (supplemental SP-MS dataset), Third Annual Reassessment Report. Nov. 1998; Vol. 3: 63-66

146 US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998; Vol. 010: 084-085

147 US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50: 074EU: Clinical research report AA24, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 6: 1962-1965

148 US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 6: 091 (ref. jj)

149 EU: Clinical research report AY76, Third Annual Reassessment Report. Nov. 1998; Vol. 3: 63-66

150 US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998;Vol. 010: 085-086

151 McDonald et al., Recommended diagnostic criteria for MS. Guidelines for the international panel of the diagnosis of MS. Ann Neurol, 2001; 50: 121-127

152 EU: Goldstein D, Sielaff KM, Storer RR et al. Human Biologic Response Modification by Interferon in the Absence of Measurable Serum Concentrations: A Comparative Trial of Subcutaneous and Intravenous Interferon-ß serine. J Nat Cancer Inst 1989; 81:1061-1068, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 13: 4528-4535

153 US: Pharmacokinetics summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 5: 057-058, 273-292 (ref. p)

154 US: Clinical research report TB01-1102, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 37: 002-157

155 EU: Clinical research report TB01-1102, TSR in RR-MS dossier. April, 1994; Part I, Vol. 3: 0415-0416

156 US: Pharmacokinetics summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 5: 029-030, 043, 140-143

157 EU: Pharmacokinetic reports, TSRs in RR-MS dossier. April, 1994; Part I, Vol. 3: 0412-0422

158 US: Pharmacokinetics summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 5: 028-029, 042-049, 050-051, 139-172 (ref. y)

159 EU: Clinical research report AG86

160 EU: Nonclinical research report TBP01-32, RR-MS dossier. April, 1994; Part III, Vol. 3: 0546-739

161 US: Nonclinical research report TBP01-32, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 33: 289-315

162 EU: Nonclinical research report TBT01-22/23, RR-MS dossier. April, 1994; Part III, Vol. 2: 0253-0544

163 US: Nonclinical research report TBT01-22/23, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 27: 061

164 US: Nonclinical research report TBT01-28, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 30: 002-043

165 EU: Nonclinical research report TBT01-28, RR-MS dossier. April, 1994; Part III, Vol. 3: 0886-928

166 US: Preclinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 4: 020, 055, 067, 181-183 (ref. ggg)

167 US: Nonclinical research report TBP01-30/31, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 33: 255-288

168 EU: Nonclinical research report TBP01-30/31, RR-MS dossier. April, 1994; Part III, Vol. 3: 0741-0884

169 US: Nonclinical research report TBT01-29, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 30: 044-064

170 EU: Nonclinical research report TBT01-29, RR-MS dossier. April, 1994; Part III, Vol. 3: 0930-951

171 EU: EU-Variation 30.05.00, Change of excipient and appendix

172 EU: Stability Report SS-03-060-4, Chiron, September 2002; Stability Statement A19925

173 EU: CMC expert report, RR-MS dossier. April, 1994; Part I, Vol. 1: 0167

174 US: CMC summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 3: 178, 188-208 (ref.uuuu)

175 Syringe: Behältnisspezifikation Nr. 11/99, dated 24.02.99

176 EU: Vial: Packaging Materials fi0001.doc, Boehringer Ingelheim – Chiron, dated 30.04.94

177 US: Vial: Packaging Materials fi0001.doc, Boehringer Ingelheim – Chiron, dated 30.04.94

178 EU: Container Closure System, Compatibility Report, A30451, dated 05 January 2006.

179 Houari Y, Brochet B, Grau G, Epicur Study Group, Reduction of injection site reactions of MS patients newly started on Betaferon((R)) therapy with the Betaject((R)) and Betaject((R)) Light autoinjectors, Multiple Sclerosis 10 Suppl 2: S252 (2004), Abstract No P617

180 Carlo Tornatore & Denise Bartlett, J Neurol 2002; 249 (Suppl 1):I-205. P814.

181 028b JD Betaferon – Hemolytic anemia; Adamo A. Justification Document No. 028. Special warnings and precautions for use. Undesirable effects – Hemolytic anemia. Dated 10 Mar 2020. CCDS version 14 to 15.

182 Borghesi: 025 Justification Document Drug-induced lupus erythematosus valid as per 04 06 2015 , CCDS 11 to 12,