

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

|                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nombre del producto:</b>                              | BETAFERON®<br>(Interferón beta-1b recombinante)                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Forma farmacéutica:</b>                               | Polvo liofilizado para solución para inyección SC.                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Fortaleza:</b>                                        | 0.3 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Presentación:</b>                                     | Estuche por 15 bulbos de vidrio incoloro de liofilizado y 15 jeringas precargadas con 1.2 mL de disolvente cada uno.<br><br>Estuche con 15 estuches por 1 bulbo de vidrio incoloro de liofilizado, 1 jeringa precargada con 1.2 mL de disolvente y 1 adaptador para el bulbo con aguja cada uno.                                                |
| <b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>     | BAYER AG, Leverkusen, Alemania.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Fabricante(s) del producto, ciudad(es), país(es):</b> | <ol style="list-style-type: none"><li>BOEHRINGER INGELHEIM RCV GMBH &amp; CO KG, Viena, Austria.<br/>Ingrediente farmacéutico activo.</li><li>BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &amp; CO.KG, Biberach, Alemania.<br/>Producto terminado.</li><li>BAYER AG, Berlín, Alemania.<br/>Disolvente.<br/>Empaque del liofilizado y disolvente.</li></ol> |
| <b>Número de Registro Sanitario:</b>                     | B-03-192-L03.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Fecha de Inscripción:</b>                             | 16 de diciembre de 2003.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Composición:</b>                                      | Interferón beta 1-b recombinante <sup>1</sup> 0,3 mg<br>Albúmina de suero humano<br>Manitol<br><br>Cada mL de disolvente contiene<br>Cloruro de sodio<br>Agua para inyección                                                                                                                                                                    |
| <b>Plazo de validez:</b>                                 | 24 meses                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Condiciones de almacenamiento:</b>                    | Almacenar por debajo de 30°C.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

**Indicaciones terapéuticas:**

Pacientes que presentan un único episodio desmielinizante, con un proceso inflamatorio activo si es lo suficientemente grave como para justificar un tratamiento con corticosteroides intravenosos, si se han excluido otros diagnósticos y si se determina que hay un riesgo elevado de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida.

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.

**Contraindicaciones:**

- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al interferón  $\beta$  natural o recombinante, albúmina humana o a cualquier excipiente de la formulación.
- Pacientes con depresión grave, ideas o intento suicida (ver "Advertencias especiales y precauciones de uso").
- Pacientes con hepatopatía descompensada.

**Precauciones:**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.

Pruebas de laboratorio

Se recomienda realizar pruebas de la función tiroidea regularmente en pacientes que presentan antecedentes de disfunción tiroidea o cuando esté clínicamente indicado. Además de aquellas pruebas de laboratorio normalmente requeridas para el seguimiento de pacientes con esclerosis múltiple, antes del inicio, a intervalos regulares tras comenzar el tratamiento con BETAFERON® y después periódicamente en ausencia de síntomas clínicos, se recomienda realizar recuentos hemáticos completos con fórmula leucocitaria, recuentos plaquetarios y parámetros bioquímicos en sangre, incluyendo pruebas de función hepática (entre ellas, AST (SGOT), ALT (SGPT) y g-GT).

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

Trastornos hepatobiliares

Con mucha frecuencia, durante los ensayos clínicos se detectaron aumentos asintomáticos de las transaminasas séricas, en la mayoría de los casos moderados y pasajeros, en pacientes tratados con BETAFERON®. Al igual que con otros interferones  $\beta$ , raramente se notificó daño hepático grave, incluyendo casos de fallo hepático, en pacientes tratados con BETAFERON®. Los acontecimientos más graves ocurrieron a

menudo en pacientes expuestos a otros medicamentos o sustancias conocidas por estar asociadas a hepatotoxicidad, o en presencia de patologías concomitantes (p. ej. enfermedad maligna con metástasis, infección grave y sepsis, alcoholismo).

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

#### Trastornos renales y urinarios

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

#### Síndrome nefrótico

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

#### Trastornos cardíacos

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

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

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

### Microangiopatía trombótica (MAT) y anemia hemolítica (AH)

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

Adicionalmente, se han notificado casos de AH no asociados con MAT, incluida AH inmune, con medicamentos con interferón beta. Se han notificado casos mortales y potencialmente mortales. Se han notificado casos de MAT y / o AH en diferentes momentos del tratamiento y pueden ocurrir transcurridas varias semanas o años después de comenzar el tratamiento con interferón beta.

Si se diagnostica MAT y/o AH, es preciso iniciar el tratamiento inmediatamente (considerar recambio plasmático) y se recomienda suspender inmediatamente BETAFERON®.

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

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

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

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

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

Con objeto de minimizar el riesgo de necrosis en el lugar de inyección, debe aconsejarse a los pacientes el uso de una técnica de inyección aséptica y alternar los lugares de inyección con cada dosis.

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

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

### Inmunogenicidad

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

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

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

En el estudio en pacientes que presentan un único acontecimiento clínico sugestivo de esclerosis múltiple se observó actividad neutralizante, medida cada 6 meses al menos una vez en el 32 % (89 casos) de los pacientes tratados inmediatamente con BETAFERON®, de los cuales el 60 % (53 casos) volvieron a una situación negativa, basada en la última evaluación disponible en cuanto a actividad neutralizante durante el periodo de cinco años. El desarrollo de actividad neutralizante se asoció a un aumento significativo de las lesiones activas y volumen de las lesiones T2 en resonancia magnética. Sin embargo, ello no pareció estar asociado con una disminución de la eficacia clínica durante este periodo (con respecto al tiempo hasta la aparición de esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD), al tiempo transcurrido hasta la progresión confirmada según la EAD y a la tasa de recidivas.

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

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

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

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

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

#### Trastornos del sistema inmunológico

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

#### Trastornos gastrointestinales

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

#### Trastornos del sistema nervioso

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

BETAFERON® se debe administrar con precaución a los pacientes que presentan antecedentes de trastornos convulsivos y a aquellos que reciben tratamiento con anticonvulsivantes, particularmente si su epilepsia no está adecuadamente controlada con el tratamiento anticonvulsivante.

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

### **Efectos indeseables:**

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

Las reacciones adversas más graves notificadas incluyen microangiopatía trombótica (MAT) y anemia hemolítica (AH).

En general, se recomienda ajustar la dosis al inicio del tratamiento para aumentar la tolerabilidad a BETAFERON®. La administración de fármacos antiinflamatorios no esteroideos también puede reducir la incidencia de los síntomas de tipo gripal. La incidencia de reacciones en el lugar de inyección puede reducirse mediante el uso de autoinyector.

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

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

| Clasificación por órganos y sistemas<br><br>Acontecimientos adversos y alteraciones en las pruebas de laboratorio | Acontecimiento sugestivo de Esclerosis Múltiple (BENEFIT) # | Esclerosis Múltiple secundaria progresiva (estudio europeo) | Esclerosis Múltiple secundaria progresiva (estudio norteamericano) | Esclerosis Múltiple recidivante-remitente                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                   | BETAFERON® 250 microgramos (placebo)<br>n = 292 ( n = 176)  | BETAFERON® 250 microgramos (placebo)<br>n = 360 ( n = 358)  | BETAFERON® 250 microgramos (placebo)<br>n = 317 ( n = 308)         | BETAFERON® 250 microgramos (placebo)<br>n = 124 ( n = 123) |
| Infecciones e infestaciones                                                                                       |                                                             |                                                             |                                                                    |                                                            |
| Infección                                                                                                         | 6 % (3 %)                                                   | 13 % (11 %)                                                 | 11 % (10 %)                                                        | 14 % (13 %)                                                |
| Absceso                                                                                                           | 0 % (1 %)                                                   | 4 % (2 %)                                                   | 4 % (5 %)                                                          | 1 % (6 %)                                                  |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                                                                   |                                                             |                                                             |                                                                    |                                                            |
| Descenso del recuento de linfocitos ( $< 1500/\text{mm}^3$ ) <sup>1Lo</sup>                                       | 79 % (45 %)                                                 | 53 % (28 %)                                                 | 88 % (68 %)                                                        | 82 % (67 %)                                                |
| Descenso del recuento absoluto de neutrófilos ( $< 1500/\text{mm}^3$ ) <sup>1Lx0</sup>                            | 11 % (2 %)                                                  | 18 % (5 %)                                                  | 4 % (10 %)                                                         | 18 % (5 %)                                                 |
| Descenso del recuento de leucocitos ( $< 3000/\text{mm}^3$ ) <sup>1Lx0</sup>                                      | 11 % (2 %)                                                  | 13 % (4 %)                                                  | 13 % (4 %)                                                         | 16 % (4 %)                                                 |
| Linfoadenopatía                                                                                                   | 1 % (1 %)                                                   | 3 % (1 %)                                                   | 11 % (5 %)                                                         | 14 % (1 %)                                                 |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                                                                      |                                                             |                                                             |                                                                    |                                                            |
| Descenso de la glucemia ( $< 55 \text{ mg/dL}$ ) <sup>1</sup>                                                     | 3 % (5 %)                                                   | 27 % (27 %)                                                 | 5 % (3 %)                                                          | 15 % (13 %)                                                |
| Trastornos psiquiátricos                                                                                          |                                                             |                                                             |                                                                    |                                                            |

|                                                     |             |             |             |             |
|-----------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Depresión                                           | 10 % (11 %) | 24 % (31 %) | 44 % (41 %) | 25 % (24 %) |
| Ansiedad                                            | 3 % (5 %)   | 6 % (5 %)   | 10 % (11 %) | 15 % (13 %) |
| Trastornos del sistema nervioso                     |             |             |             |             |
| Cefalea                                             | 27 % (17 %) | 47 % (41 %) | 55 % (46 %) | 84 % (77 %) |
| Mareo                                               | 3 % (4 %)   | 14 % (14 %) | 28 % (26 %) | 35 % (28 %) |
| Insomnio                                            | 8 % (4 %)   | 12 % (8 %)  | 26 % (25 %) | 31 % (33 %) |
| Migraña                                             | 2 % (2 %)   | 4 % (3 %)   | 5 % (4 %)   | 12 % (7 %)  |
| Parestesias                                         | 16 % (17 %) | 35 % (39 %) | 40 % (43 %) | 19 % (21 %) |
| Trastornos oculares                                 |             |             |             |             |
| Conjuntivitis                                       | 1 % (1 %)   | 2 % (3 %)   | 6 % (6 %)   | 12 % (10 %) |
| Visión anormal                                      | 3 % (1 %)   | 11 % (15 %) | 11 % (11 %) | 7 % (4 %)   |
| Trastornos del oído y del laberinto                 |             |             |             |             |
| Dolor de oído                                       | 0 % (1 %)   | < 1 % (1 %) | 6 % (8 %)   | 16 % (15 %) |
| Trastornos cardíacos                                |             |             |             |             |
| Palpitación *                                       | 1 % (1 %)   | 2 % (3 %)   | 5 % (2 %)   | 8 % (2 %)   |
| Trastornos vasculares                               |             |             |             |             |
| Vasodilatación                                      | 0 % (0 %)   | 6 % (4 %)   | 13 % (8 %)  | 18 % (17 %) |
| Hipertensión °                                      | 2 % (0 %)   | 4 % (2 %)   | 9 % (8 %)   | 7 % (2 %)   |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos |             |             |             |             |
| Infección del tracto respiratorio superior          | 18 % (19 %) | 3 % (2 %)   | 0% (0%)     | 0 % (0 %)   |
| Sinusitis                                           | 4 % (6 %)   | 6 % (6 %)   | 16 % (18 %) | 36 % (26 %) |
| Aumento de la tos                                   | 2 % (2 %)   | 5 % (10 %)  | 11 % (15 %) | 31 % (23 %) |
| Disnea *                                            | 0 % (0 %)   | 3 % (2 %)   | 8 % (6 %)   | 8 % (2 %)   |
| Trastornos gastrointestinales                       |             |             |             |             |
| Diarrea                                             | 4 % (2 %)   | 7 % (10 %)  | 21 % (19 %) | 35 % (29 %) |
| Estreñimiento                                       | 1 % (1 %)   | 12 % (12 %) | 22 % (24 %) | 24 % (18 %) |
| Náuseas                                             | 3 % (4 %)   | 13 % (13 %) | 32 % (30 %) | 48 % (49 %) |
| Vómitos <sup>L</sup>                                | 5 % (1 %)   | 4 % (6 %)   | 10 % (12 %) | 21 % (19 %) |

|                                                                             |             |               |             |             |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------|-------------|-------------|
| Dolor abdominal °                                                           | 5 % (3 %)   | 11 % (6 %)    | 18 % (16 %) | 32 % (24 %) |
| Trastornos hepatobiliares                                                   |             |               |             |             |
| Aumento de la alanina aminotransferasa (SGTP > 5 veces el valor basal) °L*° | 18 % (5 %)  | 14 % (5 %)    | 4 % (2 %)   | 19 % (6 %)  |
| Aumento de aspartato aminotransferasa (SGOT > 5 veces el valor basal) °L*°  | 6 % (1 %)   | 4 % (1 %)     | 2 % (1 %)   | 4 % (0 %)   |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                               |             |               |             |             |
| Trastorno de la piel                                                        | 1 % (0 %)   | 4 % (4 %)     | 19 % (17 %) | 6 % (8 %)   |
| Erupción cutánea L°                                                         | 11 % (3 %)  | 20 % (12 %)   | 26 % (20 %) | 27 % (32 %) |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo                      |             |               |             |             |
| Hipertonía °                                                                | 2 % (1 %)   | 41 % (31 %)   | 57 % (57 %) | 26 % (24 %) |
| Mialgia **°                                                                 | 8 % (8 %)   | 23 % (9 %)    | 19 % (29 %) | 44 % (28 %) |
| Miastenia                                                                   | 2 % (2 %)   | 39 % (40 %)   | 57 % (60 %) | 13 % (10 %) |
| Dolor de espalda                                                            | 10 % (7 %)  | 26 % (24 %)   | 31 % (32 %) | 36 % (37 %) |
| Dolor en las extremidades                                                   | 6 % (3 %)   | 14 % (12 %)   | 0% (0%)     | 0 % (0 %)   |
| Trastornos renales y urinarios                                              |             |               |             |             |
| Retención urinaria                                                          | 1 % (1 %)   | 4 % (6 %)     | 15 % (13 %) | 0 % (0 %)   |
| Proteinuria positiva                                                        | 25 % (26 %) | 14 % (11 %)   | 5 % (5 %)   | 5 % (3 %)   |
| Frecuencia urinaria                                                         | 1 % (1 %)   | 6 % (5 %)     | 12 % (11 %) | 3 % (5 %)   |
| Incontinencia urinaria                                                      | 1 % (1 %)   | 8 % (15 %)    | 20 % (19 %) | 2 % (1 %)   |
| Urgencia urinaria                                                           | 1 % (1 %)   | 8 % (7 %)     | 21 % (17 %) | 4 (2 %)     |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama                             |             |               |             |             |
| Dismenorrea                                                                 | 2 % (0 %)   | < 1 % (< 1 %) | 6 % (5 %)   | 18 % (11 %) |
| Trastornos menstruales *                                                    | 1 % (2 %)   | 9 % (13 %)    | 10 % (8 %)  | 17 % (8 %)  |
| Metrorragia                                                                 | 2 % (0 %)   | 12 % (6 %)    | 10 % (10 %) | 15 % (8 %)  |
| Impotencia                                                                  | 1 % (0 %)   | 7 % (4 %)     | 10 % (11 %) | 2 % (1 %)   |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración           |             |               |             |             |
| Reacción en el lugar de inyección (varios tipos) L*°§                       | 52 % (11 %) | 78 % (20 %)   | 89 % (37 %) | 85 % (37 %) |

|                                          |             |             |             |             |
|------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Necrosis en el lugar de inyección *°     | 1 % (0 %)   | 5 % (0 %)   | 6 % (0 %)   | 5 % (0 %)   |
| Complejo sintomático de tipo gripal &L*° | 44 % (18 %) | 61 % (40 %) | 43 % (33 %) | 52 % (48 %) |
| Fiebre L*°                               | 13 % (5 %)  | 40 (13 %)   | 29 % (24 %) | 59 % (41 %) |
| Dolor                                    | 4 % (4 %)   | 31 % (25 %) | 59 % (59 %) | 52 % (48 %) |
| Dolor torácico                           | 1 % (0 %)   | 5 % (4 %)   | 15 % (8 %)  | 15 % (15 %) |
| Edema periférico                         | 0 % (0 %)   | 7 % (7 %)   | 21 % (18 %) | 7 % (8 %)   |
| Astenia *                                | 22 % (17 %) | 63 % (58 %) | 64 % (58 %) | 49 % (35 %) |
| Escalofríos L*°                          | 5 % (1 %)   | 23 % (7 %)  | 22 % (12 %) | 46 % (19 %) |
| Sudoración *                             | 2 % (1 %)   | 6 % (6 %)   | 10 % (10 %) | 23 % (11 %) |
| Malestar *                               | 0 % (1 %)   | 8 % (5 %)   | 6 % (2 %)   | 15 % (3 %)  |

° Alteración en una prueba de laboratorio.

L Asociado significativamente al tratamiento con BETAFERON® en pacientes con un primer episodio sugestivo de EM,  $p < 0,05$ .

\* Asociado significativamente al tratamiento con BETAFERON® en la EMRR,  $p < 0,05$ .

° Asociado significativamente al tratamiento con BETAFERON® en la EMSP,  $p < 0,05$ .

§ Reacción en el lugar de la inyección (varios tipos): comprende todos los acontecimientos adversos que se producen en el lugar de la inyección, es decir, los siguientes términos: hemorragia en el lugar de inyección, hipersensibilidad en el lugar de inyección, inflamación en el lugar de inyección, nódulo en el lugar de inyección, necrosis en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección, edema en el lugar de inyección y atrofia en el lugar de inyección.

& Complejo sintomático de tipo gripal: se refiere a un síndrome y/o combinación donde se producen al menos dos acontecimientos adversos de entre los siguientes: fiebre, escalofríos, mialgia, malestar y sudoración.

# Durante el estudio de seguimiento BENEFIT, no se observó algún cambio del perfil de riesgo conocido de BETAFERON®.

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

**Tabla 2. Reacciones adversas identificadas durante el seguimiento post-comercialización (cuando se conocieron las frecuencias, éstas se calcularon a partir de los datos agrupados de ensayos clínicos combinados, n = 1093)**

| Sistema de clasificación de órganos             | Muy frecuentes (* 1/10) <sup>1</sup> | Frecuentes (* 1/100 a < 1/10) <sup>1</sup> | Poco frecuentes (* 1/1000 a < 1/100) <sup>1</sup> | Raras (* 1/10000 a < 1/1000) <sup>1</sup>                                                                             | Frecuencia no conocida                 |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático |                                      | Anemia                                     | Trombocitopenia                                   | Microangiopatía trombótica que incluye púrpura trombótica trombocitopénica / síndrome urémico hemolítico <sup>3</sup> | Anemia hemolítica                      |
| Trastornos del sistema inmunológico             |                                      |                                            |                                                   | Reacciones anafilácticas                                                                                              | Síndrome de fuga capilar en gammapatía |

|                                                        |           |                                  |                                                  |                                                                           |                                             |
|--------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
|                                                        |           |                                  |                                                  |                                                                           | monoclonal preexistente <sup>2</sup>        |
| 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 <sup>2</sup>                                                     |                                             |
| Trastornos psiquiátricos                               |           | Confusión                        | Intento de suicidio, labilidad emocional         |                                                                           |                                             |
| Trastornos del sistema nervioso                        |           |                                  | Convulsiones                                     |                                                                           |                                             |
| Trastornos cardíacos                                   |           | Taquicardia                      |                                                  | <sup>2</sup>                                                              |                                             |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos    |           |                                  |                                                  |                                                                           | Hipertensión arterial pulmonar <sup>4</sup> |
| Trastornos gastrointestinales                          |           |                                  |                                                  | Pancreatitis                                                              |                                             |
| Trastornos hepatobiliares                              |           | Aumento de bilirrubina sanguínea | Aumento de gamma-glutamyl-transferasa, hepatitis | Lesión hepática (incluida hepatitis), insuficiencia hepática <sup>2</sup> |                                             |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo          |           | Urticaria, prurito, alopecia     | Pigmentación de la piel                          |                                                                           |                                             |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Artralgia |                                  |                                                  | Lupus eritematoso inducido por medicamentos                               |                                             |
| Trastornos renales y urinarios                         |           |                                  | Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis          |                                                                           |                                             |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama        |           | Menorragia                       |                                                  |                                                                           |                                             |

<sup>1</sup> Frecuencias basadas en los ensayos clínicos combinados (muy frecuentes  $\geq 1/10$ , frecuentes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ , poco frecuentes  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ , raras  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ , muy raras  $< 1/10000$ ).

<sup>2</sup> RAM identificadas únicamente durante la post-comercialización.

<sup>3</sup> Efecto de clase para los medicamentos con interferón beta.

<sup>4</sup> Efecto de clase para los medicamentos con interferón beta, ver debajo de Hipertensión arterial pulmonar.

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

#### Hipertensión arterial pulmonar

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio / riesgo del medicamento.

### **Posología y modo de administración:**

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

#### Adultos

La dosis recomendada de BETAFERON® es de 250 microgramos (8,0 millones de UI), correspondiente a 1 mL de solución reconstituida, inyectada por vía subcutánea cada dos días.

#### Población pediátrica

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

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

Se debe comenzar con 62,5 microgramos (0,25 mL) por vía subcutánea en días alternos e ir aumentando paulatinamente hasta una dosis de 250 microgramos (1,0 mL) en días alternos (ver tabla 3). El período de escalado de la dosis puede modificarse si se presentan reacciones adversas significativas. Para obtener la eficacia adecuada deben alcanzarse dosis de 250 microgramos (1,0 mL) en días alternos.

**Tabla 3. Pauta de escalado de dosis \***

| <b>Día de tratamiento</b> | <b>Dosis</b>      | <b>Volumen</b> |
|---------------------------|-------------------|----------------|
| 1, 3, 5                   | 62,5 microgramos  | 0,25 mL        |
| 7, 9, 11                  | 125 microgramos   | 0,5 mL         |
| 13, 15, 17                | 187,5 microgramos | 0,75 mL        |
| 19, 21, 23 y siguientes   | 250 microgramos   | 1,0 mL         |

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

No está completamente establecida la dosis óptima.

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

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

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

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

### **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

No se han realizado estudios de interacciones.

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

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

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

No se han realizado estudios de interacciones con antiepilépticos.

### **Uso en embarazo y lactancia:**

#### Embarazo

Un gran número de datos (resultados de más de 1.000 embarazos) procedentes de registros, registros nacionales y experiencia de postcomercialización de interferón beta, indican que no existe un mayor riesgo de anomalías congénitas importantes tras la exposición previa a la concepción o durante el primer trimestre de embarazo. No obstante, la duración de la exposición durante el primer trimestre es incierta, ya que los datos se recogieron cuando el uso del interferón beta estaba contraindicado durante el embarazo y el tratamiento probablemente se interrumpió al detectar y/o confirmar el embarazo. La experiencia con la exposición durante el segundo y tercer trimestre de embarazo es muy limitada.

En base a datos en animales (ver Datos preclínicos sobre seguridad), existe un posible aumento del riesgo de aborto espontáneo. El riesgo de abortos espontáneos en mujeres embarazadas expuestas a interferón beta no puede ser evaluado adecuadamente con los

datos disponibles actualmente, pero los mismos sugieren que, hasta el momento, no hay aumento de riesgo

Se puede utilizar Betaferon durante el embarazo en aquellos casos en los que esté clínicamente indicado.

#### Lactancia

La limitada información disponible sobre la transferencia de interferón beta-1b en la leche materna, junto con las características químicas/fisiológicas del interferón beta, sugieren que los niveles de interferón beta-1b excretados en la leche materna son insignificantes. No se esperan efectos perjudiciales en el recién nacido/niño en período de lactancia. Betaferon puede ser utilizado durante la lactancia.

#### Fertilidad

No se han realizado investigaciones sobre fertilidad (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:**

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

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

#### **Sobredosis:**

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

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L03AB08.

Grupo farmacoterapéutico: L: - agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L03 - inmunoestimulantes, L03A - inmunoestimulantes, L03AB - interferones.

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  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ . Los interferones  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  tienen actividades biológicas diferentes, aunque se solapan parcialmente. Las actividades del interferón  $\beta$ -1b están restringidas a la especie y, por tanto, la información farmacológica de mayor interés es la que se deriva de los estudios realizados sobre cultivos de células humanas o los estudios *in vivo* en humanos.

El interferón  $\beta$ -1b ha demostrado poseer actividad antivírica e inmunorreguladora. Los mecanismos mediante los cuales ejerce sus acciones en la esclerosis múltiple aún no están totalmente aclarados. Sin embargo, se sabe que las propiedades modificadoras de respuesta biológica del interferón  $\beta$ -1b están mediadas por sus interacciones con receptores celulares específicos que se localizan en la superficie de las células humanas. La unión del interferón  $\beta$ -1b a estos receptores induce la expresión de un número de

productos genéticos que se supone que son los mediadores de las acciones biológicas del interferón  $\beta$ -1b. Algunos de estos productos han sido determinados en el suero y en fracciones celulares de sangre recogida de pacientes tratados con interferón  $\beta$ -1b. El interferón  $\beta$ -1b reduce la afinidad de unión y aumenta la internalización y degradación del receptor del interferón gamma. El interferón  $\beta$ -1b también aumenta la actividad supresora de las células mononucleares de sangre periférica.

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

### Ensayos clínicos

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

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

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

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

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

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

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

Los análisis retrospectivos de subgrupos mostraron que la probabilidad máxima de un efecto del tratamiento en la progresión de la incapacidad se da en los pacientes con

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

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

|                                                        | Resultados a los 2 años. Fase controlada con placebo |                    | Resultados a los 3 años. Seguimiento sin anonimato |                                           | Resultados a los 5 años. Seguimiento sin anonimato |                                           |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                        | BETAFERON®<br>250 µg n = 292                         | Placebo<br>n = 176 | BETAFERON®<br>250 µg<br>inmediato n = 292          | BETAFERON®<br>250 µg<br>retardado n = 176 | BETAFERON®<br>250 µg<br>inmediato n = 292          | BETAFERON®<br>250 µg<br>retardado n = 176 |
| Número de pacientes que finalizaron la fase de ensayo  | 271 (93 %)                                           | 166 (94 %)         | 249 (85 %)                                         | 143 (81 %)                                | 235 (80 %)                                         | 123 (70 %)                                |
| Variables principales de eficacia                      |                                                      |                    |                                                    |                                           |                                                    |                                           |
| Tiempo hasta esclerosis múltiple clínicamente definida |                                                      |                    |                                                    |                                           |                                                    |                                           |

|                                                         |                                                                                                                                                                                                                                               |      |                                     |      |                                     |      |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------------|------|-------------------------------------|------|
| Estimaciones de Kaplan-Meier                            | 28 %                                                                                                                                                                                                                                          | 45 % | 37 %                                | 51 % | 46 %                                | 57 % |
| Disminución del riesgo                                  | 47 % frente a placebo                                                                                                                                                                                                                         |      | 41 % frente a BETAFERON® diferido   |      | 37 % frente a BETAFERON® diferido   |      |
| Cociente de riesgos con intervalo de confianza del 95 % | CR = 0,53 (0,39; 0,73)                                                                                                                                                                                                                        |      | CR = 0,59 (0,42; 0,83)              |      | CR = 0,63 (0,48; 0,83)              |      |
| Prueba de rangos logarítmicos                           | p < 0,0001<br><br>BETAFERON® prolongó el tiempo hasta la esclerosis múltiple clínicamente definida en 363 días, desde 255 días en el grupo que recibió placebo hasta 618 días en el grupo tratado con BETAFERON® (basado en el percentil 25°) |      | p = 0,0011                          |      | p = 0,0027                          |      |
| Tiempo hasta la esclerosis múltiple de McDonald         |                                                                                                                                                                                                                                               |      |                                     |      |                                     |      |
| Estimaciones de Kaplan-Meier                            | 69 %                                                                                                                                                                                                                                          | 85 % | No criterio principal de valoración |      | No criterio principal de valoración |      |
| Disminución del riesgo                                  | 43 % frente a placebo                                                                                                                                                                                                                         |      |                                     |      |                                     |      |
| Cociente de riesgos con intervalo de confianza del 95 % | CR = 0,57 (0,46; 0,71)                                                                                                                                                                                                                        |      |                                     |      |                                     |      |
| Prueba de rangos logarítmicos                           | p < 0,00001                                                                                                                                                                                                                                   |      |                                     |      |                                     |      |
| Tiempo hasta la progresión confirmada de EDSS           |                                                                                                                                                                                                                                               |      |                                     |      |                                     |      |
| Estimaciones de Kaplan-Meier                            | No criterio principal de valoración                                                                                                                                                                                                           |      | 16 %                                | 24 % | 25 %                                | 29 % |
| Disminución de riesgo                                   |                                                                                                                                                                                                                                               |      | 40 % frente a BETAFERON® diferido   |      | 24 % frente a BETAFERON® diferido   |      |
| Cociente de riesgos con intervalo de confianza del 95 % |                                                                                                                                                                                                                                               |      | CR = 0,60 (0,39; 0,92)              |      | CR = 0,76 (0,52; 1,11)              |      |
| Prueba de rangos logarítmicos                           |                                                                                                                                                                                                                                               |      | p = 0,022                           |      | p = 0,177                           |      |

En la fase controlada con placebo, BETAFERON® retrasó la progresión desde el primer acontecimiento clínico hasta la EMCD de forma significativa, tanto estadística como clínicamente. La robustez del efecto del tratamiento también se demostró por el retraso de la progresión a esclerosis múltiple según los criterios de McDonald (tabla 4).

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

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

En la fase de seguimiento sin anonimato, el efecto del tratamiento sobre la EMCD seguía siendo evidente después de tres y de cinco años (tabla 4), aun cuando la mayoría de los pacientes del grupo que recibió placebo recibió tratamiento con BETAFERON® por lo menos a partir del segundo año. La progresión de EDSS en la fase de seguimiento (aumento confirmado de la escala EDSS de por lo menos un punto en comparación con el valor inicial) fue más baja en el grupo de tratamiento inmediato (tabla 4, efecto significativo después de tres años, ausencia de efecto significativo después de cinco años). La mayoría de los pacientes de ambos grupos de tratamiento no presentaron una progresión de la discapacidad durante el período de cinco años. No se pudieron demostrar pruebas sólidas del beneficio sobre este parámetro de resultado en el tratamiento “inmediato”. No se observó algún beneficio, atribuible al tratamiento inmediato con BETAFERON®, en la calidad de vida (medida mediante FAMS, Evaluación funcional de la Esclerosis Múltiple: Índice de Resultados del Tratamiento).

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

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

**Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

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

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

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

**Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios de toxicidad aguda. Puesto que el interferón beta humano no es activo en los roedores, los estudios de administración repetida se efectuaron en monos rhesus. Se observó hipertermia transitoria, así como un aumento significativo de los linfocitos y un descenso significativo de plaquetas y neutrófilos segmentados.

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

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

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

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:****Reconstitución**

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

Después de la reconstitución, extraiga 1,0 mL del bulbo con la jeringa para administrar 250 microgramos de BETAFERON®.

Separe el bulbo con el adaptador para el bulbo de la jeringa precargada antes de la inyección.

BETAFERON® también se puede administrar con un autoinyector adecuado.

#### Inspección antes de su empleo

Inspeccionar la solución reconstituida, antes de su empleo. El producto reconstituido oscila entre incoloro y amarillo claro y entre ligeramente opalescente y opalescente. Desechar el producto si contiene partículas o está coloreado.

#### Eliminación

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

**Fecha de aprobación / revisión del texto: 2022-11-10.**