

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 EN TÉRMINOS DEL PRINCIPIO
ACTIVO¹**

Un vial con polvo para solución inyectable contiene 300 microgramos (9,6 millones de UI) de interferón recombinante beta-1b (que incluye una sobredosificación calculada de 20%).

1 ml de solución inyectable reconstituida contiene 250 microgramos (8,0 millones de UI) de interferón recombinante beta-1b.²

1 ml de solución inyectable contiene 5,4 mg de cloruro de sodio.³

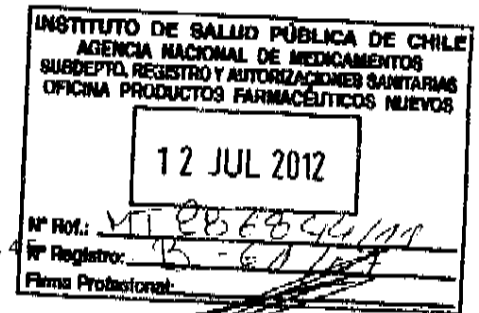
Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.¹Error! Marcador no definido.

Polvo para solución inyectable: Polvo blanco a casi blanco

Disolvente para solución inyectable: Líquido transparente, incoloro

**4. DATOS CLÍNICOS****4.1 Indicaciones**

Betaferon está indicado en pacientes con:

- ~~• un acontecimiento clínico único sugestivo de esclerosis múltiple (EM) ('Síndrome clínicamente aislado')^{6,7}~~
- formas recidivantes de esclerosis múltiple (EM)^{7,8} y
- esclerosis múltiple (EM) secundaria progresiva con enfermedad activa, evidenciada por recaídas o deterioro neurológico pronunciado en los dos últimos años.⁹
- ~~• En pacientes con un acontecimiento clínico único sugestivo de esclerosis múltiple ('Síndrome clínicamente aislado'), Betaferon está indicado para retrasar la progresión a esclerosis múltiple⁶ definida y para retrasar la progresión de discapacidad neurológica sostenida.¹⁰~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETAFERON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE SUBCUTÁNEA
8.000.000 U.I. CON SOLVENTE

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.

En la esclerosis múltiple remitente recidivante, Betaferon está indicado para la reducción de la frecuencia ^{11 12} y el grado de gravedad ^{13 14} de recaídas clínicas en pacientes ambulatorios (p. ej. pacientes que pueden caminar sin ayuda), caracterizadas por al menos dos ataques de disfunción neurológica durante el período de los dos años precedentes, seguidos por recuperación completa o incompleta.^{15 16}

En la esclerosis múltiple secundaria progresiva, Betaferon está indicado para la reducción de la frecuencia ¹⁷ y gravedad ¹⁸ de recaídas clínicas y para retrasar la progresión de la enfermedad.¹⁹

4.2 Posología y método de administración

Método de administración: Inyección subcutánea

Adultos

El tratamiento con Betaferon deberá iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad.²⁰

La dosis recomendada de Betaferon es de 250 microgramos (8 millones de UI), contenidos en 1 ml de la solución reconstituida (ver sección 6.6 Instrucciones de uso/manipulación), a inyectar por vía subcutánea cada dos días.^{21 22}

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 aumentando poco a poco hasta una dosis de 250 microgramos (1,0 ml) cada dos días. El período de titulación puede ajustarse conforme a la tolerabilidad individual. En el estudio en pacientes con un acontecimiento clínico único, la dosis se aumentó como se indica en la Tabla A ⁶Error! Marcador no definido.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BETAFERON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE SUBCUTÁNEA
8.000.000 U.I. CON SOLVENTE**Tabla A ⁶Error! Marcador no definido.: Pauta 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 titulación utilizado en el estudio en pacientes con un acontecimiento clínico único sugestivo de esclerosis múltiple. El período de titulación puede modificarse conforme a la tolerabilidad individual.

Duración del tratamiento

A día de hoy, no se conoce 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 en condiciones 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.^{23 24} Se dispone de datos no controlados de seguimiento de pacientes con EM secundaria progresiva durante un máximo de 4,5 años.

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

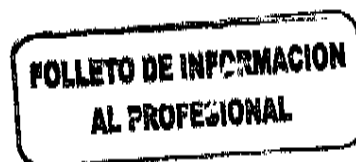
Para la EM secundaria progresiva, se ha demostrado eficacia durante un período de dos años con datos limitados durante un periodo de hasta tres años de tratamiento bajo condiciones de ensayos clínicos controlados.

Se ha demostrado eficacia durante un periodo de cinco ^{10 81} años en pacientes con un acontecimiento clínico único sugestivo de esclerosis múltiple.

Niños y adolescentes²⁵

La eficacia y seguridad de Betaferon no se investigó sistemáticamente en niños y adolescentes menores de 18 años. ~~Por tanto, no deberá administrarse Betaferon en estas edades.~~ Sin embargo, los datos limitados sugieren que el perfil de seguridad en adolescentes de 12 años, tratados con 250 microgramos de Betaferon por vía subcutánea cada dos días, es similar al observado en adultos.

Sólo hay información limitada sobre la utilización de Betaferon en niños menores de 12 años y, por tanto, Betaferon no debe administrarse a este grupo de edad.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

4.3 Contraindicaciones

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

Betaferon está contraindicado en los siguientes casos:

- 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 empleo

4.4.1 Advertencias especiales

Trastornos del sistema nervioso

Se debe informar a los pacientes a ser tratados con Betaferon que trastornos depresivos e ideación suicida pueden ser efectos adversos del tratamiento (ver sección 4.8 Efectos adversos) y que deben comunicar estos síntomas inmediatamente al médico. En casos raros, estos síntomas pueden ocasionar intentos de suicidio.^{26 27} Se deben monitorizar estrechamente a los pacientes con depresión e ideación suicida y considerar la interrupción del tratamiento.

En dos ensayos clínicos controlados con 1.657 pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva no hubo diferencias significativas con respecto a depresión e ideación suicida entre los pacientes tratados con Betaferon y los tratados con placebo.²⁸ Sin embargo, debido a que no puede excluirse que el tratamiento con Betaferon pueda estar asociado a depresión y suicidios en pacientes individuales, el Betaferon debe usarse con precaución en pacientes con ideación suicida o trastornos depresivos actuales o previos. La interrupción del tratamiento con Betaferon debe considerarse si tales eventos se desarrollan durante el tratamiento.

Este producto contiene albúmina humana, un derivado de sangre humana. En base a la selección eficaz de donantes y a los procesos eficaces de fabricación del producto, hay un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades víricas. También se considera extremadamente remoto el riesgo teórico de transmisión de la enfermedad de Creutzfeld-Jacob (ECJ). No se ha identificado nunca ningún caso de transmisión de enfermedades víricas o de ECJ por la albúmina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BETAFERON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE SUBCUTÁNEA
8.000.000 U.I. CON SOLVENTE**

Betaferon debe administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de convulsiones²⁹.

4.4.1 ~~Precauciones especiales~~***Pruebas de laboratorio***

Además de aquellas pruebas de laboratorio normalmente requeridas para el seguimiento de pacientes con esclerosis múltiple, antes del inicio, a intervalos regulares tras comenzar el tratamiento con Betaferon y después periódicamente en ausencia de signos y síntomas clínicos (ver sección 4.8 Efectos adversos), se recomienda realizar recuentos hemáticos completos con fórmula leucocitaria y recuento plaquetario y análisis bioquímicos de sangre, incluyendo pruebas de función hepática (p. ej. ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) y γ -GT). ~~Estas pruebas deben realizarse posteriormente de manera periódica en ausencia de síntomas clínicos.~~

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

Los pacientes con anemia, trombocitopenia o leucopenia (aislada o en cualquier combinación) pueden requerir una vigilancia más frecuente de los recuentos hemáticos completos, con fórmula leucocitaria y recuento plaquetario.^{30 31 32 33}

Trastornos hepatobiliares

Aumentos asintomáticos de las transaminasas séricas, en la mayoría de los casos moderados y pasajeros, se detectaron muy frecuentemente en pacientes tratados con Betaferon durante los ensayos clínicos (ver la sección 4.8 Efectos adversos).

Al igual que con otros interferones beta, se han comunicado 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 a hepatotoxicidad, o en presencia de enfermedades concomitantes (p. ej. enfermedad maligna con metástasis, infección grave y sepsis, alcoholismo).

Se debe hacer un seguimiento de los pacientes para detectar signos de lesión hepática. Si se detecta un aumento de las transaminasas en suero, debería llevarse a cabo un seguimiento cuidadoso e investigación. Se debe considerar retirar el tratamiento con Betaferon si los niveles se incrementan de manera significativa, o si van acompañados de signos clínicos como ictericia. En ausencia de evidencia clínica de 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.^{34 35}

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETAFERON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE SUBCUTÁNEA
8.000.000 U.I. CON SOLVENTE

~~**Trastornos del sistema nervioso**~~

~~Betaferon debe administrarse con precaución a pacientes que tengan antecedentes de convulsiones.~~

Trastornos cardiacos

Betaferon debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiaca preexistente significativa, como insuficiencia cardiaca congestiva, arteriopatía coronaria o arritmias. Aunque no hay evidencia de un potencial cardiotoxico directo de Betaferon, estos pacientes deben monitorizarse para detectar cualquier empeoramiento de su afección cardiaca. Esto se aplica especialmente durante el inicio del tratamiento con Betaferon, cuando signos y síntomas pseudogripales, frecuentemente asociados a interferones beta, ejercen una sobrecarga cardiaca por fiebre, escalofríos y taquicardia. Esto puede agravar los signos y síntomas cardiacos en pacientes con enfermedad cardiaca preexistente significativa. Durante el periodo de poscomercialización se han recibido con una frecuencia muy rara informes de deterioro del estado cardiaco de pacientes con enfermedad cardiaca preexistente significativa, asociados temporalmente con el inicio del tratamiento con Betaferon.³⁶ Se ha comunicado casos de miocardiopatía: si esto ocurriera y se sospechara alguna relación con Betaferon, debe interrumpirse el tratamiento.^{37 38}

Trastornos gastrointestinales

Se notificaron casos de pancreatitis con el uso de Betaferon, con frecuencia asociados a hipertrigliceridemia (ver sección 4.8 Efectos adversos).³⁹

Pruebas complementarias / Inmunogenicidad^{40 41}

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe una inmunogenicidad potencial (ver sección 4.8 Efectos 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 al desarrollo del síndrome de extravasación capilar sistémica con signos clínicos parecidos al shock y con desenlace mortal.⁴²

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BETAFERON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE SUBCUTÁNEA
8.000.000 U.I. CON SOLVENTE*****Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración***

Pueden presentarse reacciones graves de hipersensibilidad (reacciones agudas graves como broncoespasmo, anafilaxia y urticaria⁴³).

Se ha comunicado necrosis en el lugar de inyección (NLI) en pacientes que utilizan Betaferon (ver sección 4.8 Efectos adversos).^{44 45} Puede ser extensa y podría incluir la fascia muscular así como el tejido adiposo y, por tanto, pudiendo dar lugar a la formación de cicatrices.⁴⁶ A veces se ha requerido desbridamiento y, con menor frecuencia, un injerto de piel, pudiendo tardar la curación hasta 6 meses.⁴⁷

Si el paciente experimenta cualquier solución de continuidad en la piel, que puede estar asociada a hinchazón o exudación de líquido 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.⁴⁸ Los pacientes con lesiones únicas pueden continuar con Betaferon siempre que la necrosis no sea demasiado extensa, ya que en algunos pacientes se ha producido la curación de la necrosis en el lugar de inyección mientras continuaban con el tratamiento de Betaferon.

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

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

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

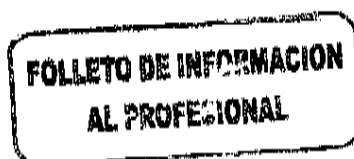
No se han realizado estudios formales de interacción de medicamentos con Betaferon.

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

El tratamiento de las recidivas con corticosteroides o ACTH durante periodos de hasta 28 días ha sido bien tolerado en pacientes que están recibiendo Betaferon.⁴⁹

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

Se ha comunicado que los interferones disminuyen la actividad de enzimas dependientes del citocromo hepático P450 en animales y en los seres humanos.⁵⁰ 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.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETAFERON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE SUBCUTÁNEA
8.000.000 U.I. CON SOLVENTE

Deberá tenerse precaución con cualquier medicación concomitante que afecte al sistema hematopoyético.^{51 52}

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No se sabe si Betaferon puede provocar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar a la capacidad reproductora humana. Se han comunicado abortos espontáneos en mujeres con EM en ensayos clínicos controlados.^{53 54} Se ha demostrado en estudios con macacos de la India que el interferón recombinante humano beta 1b es embriotóxico, causando una tasa aumentada de abortos con dosis mayores (para resultados preclínicos ver la sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad). Por tanto, las mujeres en edad fértil deben tomar medidas anticonceptivas adecuadas. Si la paciente se queda embarazada o planea quedarse embarazada mientras esté tomando Betaferon, se le ha de informar del riesgo potencial y se le debe recomendar interrumpir el tratamiento (para resultados preclínicos ver la sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad).

Lactancia

Se desconoce si el interferón beta-1b se excreta en la leche materna. Debido al potencial de reacciones adversas graves a Betaferon en los lactantes, se debe decidir si interrumpir la lactancia o el medicamento.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir o usar máquinas

Esto no se ha investigado.

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

4.8 Efectos adversos ¡Error! Marcador no definido. 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71

Se ha observado frecuentemente el complejo de signos y síntomas pseudogripales (fiebre, escalofríos, artralgia, malestar general, sudoración, cefalea o mialgia). La tasa de incidencia de los signos y 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.^{6 72 73}

Las reacciones en el lugar de la inyección (p. ej. enrojecimiento, hinchazón, cambio de color, inflamación, dolor, hipersensibilidad, necrosis y reacciones inespecíficas) se presentan con frecuencia después de la administración de Betaferon.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BETAFERON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE SUBCUTÁNEA
8.000.000 U.I. CON SOLVENTE**

La tasa de incidencia de reacciones en el lugar de la inyección disminuyó normalmente con el tiempo. La incidencia de reacciones en el lugar de la inyección puede disminuir si se utiliza un autoinyector.^{6,38,39}

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

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

Las frecuencias de las RAM* comunicadas con Betaferon se resumen en la tabla siguiente. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$) y frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$). Las RAM identificadas sólo durante la vigilancia post-comercialización, y para las que no pudo estimarse la frecuencia, se exponen como "desconocida".

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BETA FERON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE SUBCUTÁNEA
8.000.000 U.I. CON SOLVENTE

Clase de órgano o sistema	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a <1/10	Frecuencia desconocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Disminución del recuento de linfocitos (< 1.500/mm ³) ^x , Disminución del recuento de glóbulos blancos (< 3.000/mm ³) ^x , Descenso del recuento absoluto de neutrófilos (< 1.500/mm ³) ^x	Linfadenopatía	Anemia, Trombocitopenia, Leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones anafilácticas Síndrome de extravasación capilar en gammapatía monoclonal preexistente
Trastornos endocrinos			Trastorno tiroideo, Hipertiroidismo, Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Incremento de triglicéridos en sangre, Anorexia ^{74 75} , Disminución de peso ^{76 77} , aumento de peso
Trastornos psiquiátricos			Depresión, Intento de suicidio, Confusión, Ansiedad, Labilidad emocional

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

Clase de órgano o sistema	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a <1/10	Frecuencia desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, Insomnio, Incoordinación		Convulsiones, Mareos
Trastornos cardíacos			Cardiomiopatía, Taquicardia, Palpitaciones
Trastornos vasculares		Hipertensión arterial	Vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal		Náuseas, Vómitos, Pancreatitis, Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Alanina aminotransferasa aumentada (Al AT > 5 veces el basal) ^x	Aspartato aminotransferasa aumentada (ASAT > 5 veces el basal) ^x	Aumento de la bilirrubina sanguínea Gamma-glutamilttransferasa aumentada, Daño hepático (incluyendo hepatitis), Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Exantema, Trastorno cutáneo		Urticaria, Alopecia, Prurito, Cambios de color en la piel
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo	Mialgia, Hipertonía		Artralgia
Trastornos renales y urinarios	Tenesmo vesical		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Impotencia ^b , Metrorragia ^a	Trastorno menstrual, Menorragia

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

Clase de órgano o sistema	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a <1/10	Frecuencia desconocida
Trastornos generales y afecciones del punto de administración	Reacción en el lugar de la inyección (varios tipos ^o), signos y síntomas pseudogripales (Complejo [§]), Dolor, Fiebre, Escalofríos, Edema periférico, Astenia	Necrosis en el lugar de inyección, Dolor torácico, Malestar	Sudoración

* Las 'reacciones adversas al medicamento' se definieron en base a incidencias comparadas: cualquier evento adverso que ocurrió en los pacientes tratados con Betaferon con una frecuencia de al menos 2% superior a la observada en el placebo se consideró posiblemente relacionado con Betaferon, con independencia de la causalidad asignada originalmente en los informes de casos individuales.

^x alteración en una prueba de laboratorio

^a mujeres premenopáusicas

^b hombres

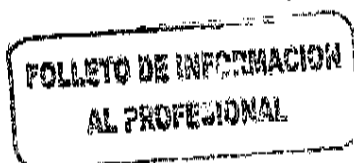
^o 'Reacción en el lugar de inyección (varios tipos)' incluye todos los eventos adversos que ocurren en el lugar de la inyección (excepto necrosis en el lugar de la inyección), es decir, los términos siguientes: reacción en el lugar de inyección, hemorragia en el lugar de inyección, hipersensibilidad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

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

Pruebas complementarias / Inmunogenicidad^{78 79 80}

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

En los diferentes ensayos clínicos controlados de EM, entre el 23% y el 41% de los pacientes desarrollaron actividad neutralizante en suero contra el interferón beta-1b, confirmada al menos por dos títulos positivos consecutivos; de estos pacientes, entre el 43% y el 55 %



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BETAFERON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE SUBCUTÁNEA
8.000.000 U.I. CON SOLVENTE**

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 acontecimiento clínico único sugestivo de esclerosis múltiple se observó actividad neutralizante medida cada 6 meses en al menos una vez en el 32% (89) de los pacientes tratados con Betaferon al principio; de éstos, el 60% (53) retornó a un estado negativo, basado en la última evaluación disponible en el periodo de 5 años. El desarrollo de actividad neutralizante no se asoció a una disminución de la eficacia clínica durante el periodo del estudio de cinco años [con respecto al tiempo hasta la aparición de esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD), tiempo hasta la progresión confirmada en la escala EDSS y tasa de recaídas].¹⁰Error! Marcador no definido. 81

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

La decisión de continuar o suspender el tratamiento se debe basar en todos los aspectos del estado de la enfermedad del paciente en vez de sólo en el estado de la actividad neutralizante.

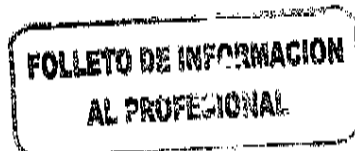
4.9 Sobredosis

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.^{82 83}

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Citocinas, Interferones
Código ATC: L03AB08

Los interferones pertenecen a la familia de las citocinas, las 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 solapan, aunque son diferentes.^{84 85} 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.⁸⁶



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BETAFERON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE SUBCUTÁNEA
8.000.000 U.I. CON SOLVENTE**

Se ha demostrado que el interferón beta-1b posee actividad antivirica e inmunorreguladora.⁸⁷ Los mecanismos por los que el interferón beta-1b ejerce sus acciones en la esclerosis múltiple (EM) no están totalmente aclarados. 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 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.^{88 89} El interferón beta-1b reduce la afinidad de unión y aumenta la internalización y degradación del receptor del interferón gamma.⁹⁰ El interferón beta-1b también aumenta la actividad supresora de las células mononucleares de sangre periférica.^{91 92 93}

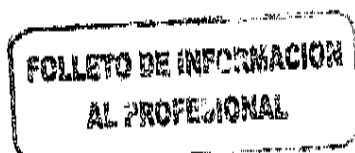
No se han realizado ensayos específicos acerca de la influencia de Betaferon sobre el sistema cardiovascular, aparato respiratorio ni sobre la función de órganos endocrinos.

Datos de ensayos clínicos en EMSP y EMRR:

Los pacientes con enfermedad secundaria progresiva que recibían Betaferon presentaron un retraso de hasta 12 meses en el tiempo hasta la progresión de la discapacidad⁹⁴ incluyendo el tiempo hasta estadios incapacitantes graves, es decir, pacientes confinados a una silla de ruedas.⁹⁵ Este retraso en la discapacidad ocurrió en pacientes con o sin recaídas y en todos los niveles de discapacidad investigada (escala del estado de discapacidad ampliada [EDSS] 3-6.5).

Los pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante y secundaria progresiva tratados con Betaferon mostraron una reducción de la frecuencia (30 %) y la gravedad de las recaídas clínicas, así como una prolongación del intervalo libre de recaídas.^{96 97 98} Se redujo el número de hospitalizaciones^{99 100} y el uso de esteroides^{101 102} por la enfermedad.

Además, en la esclerosis múltiple remitente recidivante y en la secundaria progresiva se demostró un efecto beneficioso significativo de Betaferon en la carga de la enfermedad, medido por imágenes^{103 104 105} obtenidas por resonancia magnética (IRM) potenciadas en T2, y en las nuevas lesiones activas medido por 6 IRM semanales en la EM remitente recidivante y por IRM potenciadas en T1 realizadas con medio de contraste (Gd-DTPA) mensuales (mes 1-6 y 19-24) en la EM secundaria progresiva.^{106 107 108} Se ha demostrado que un aumento de la carga de la enfermedad por IRM está correlacionado con un aumento de la discapacidad, medida por la EDSS.

Datos de ensayos clínicos en pacientes con acontecimiento clínico único sugestivo de EM.⁸¹

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BETAFERON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE SUBCUTÁNEA
8.000.000 U.I. CON SOLVENTE**

Este estudio constaba de dos fases, una fase controlada con placebo seguida de una fase de seguimiento planificada previamente. La fase controlada con placebo duró 2 años o hasta que el paciente desarrollara esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD), según lo que ocurriera primero.¹⁰

En la fase controlada con placebo, Betaferon retrasó la progresión desde el primer acontecimiento clínico hasta EMCD de forma muy significativa, clínica y estadísticamente, correspondiente a una reducción del riesgo del 47%. Un análisis *post-hoc* de ajuste de covariantes basales estándar reveló una reducción del riesgo en un 50%. En el periodo de dos años, se desarrolló EMCD en el 45% del grupo placebo comparado con el 28% del grupo tratado con Betaferon (estimaciones de Kaplan-Meier). Betaferon prolongó el tiempo hasta EMCD en 363 días, desde 255 días en el grupo tratado con placebo hasta 618 días en el grupo tratado con Betaferon (según los percentiles 25).

El robusto efecto del tratamiento también se demostró por el retraso de la progresión a esclerosis múltiple según los criterios de McDonald¹⁰⁹ que corresponde a una reducción del riesgo de 43% y 46% en base al análisis *post-hoc* de ajuste de covariantes basales estándar.

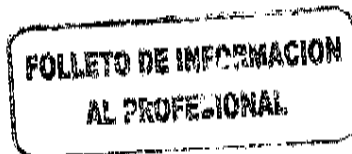
Los análisis de los subgrupos según los parámetros basales demostraron evidencia sustancial de eficacia en todos los subgrupos evaluados. Se obtuvieron efectos especialmente pronunciados en pacientes con una enfermedad menos diseminada y menos activa en el momento del primer acontecimiento, que corresponden a reducciones del riesgo para la progresión a EMCD de 55% a 60% [inicio monofocal (55%), sin realce con gadolinio (57%) o menos de 9 lesiones en T2 (60%)].⁶

En el estudio de pacientes con acontecimiento clínico único, los resultados comunicados en los pacientes con Betaferon, incluyendo la calidad de vida, eran comparables a los pacientes placebo.⁶

Después de la fase controlada con placebo, los pacientes participaron en una fase de seguimiento planificada previamente con Betaferon para evaluar los efectos del inicio precoz frente a diferido del tratamiento con Betaferon, comparando los pacientes aleatorizados inicialmente a Betaferon ("grupo de tratamiento precoz") o a placebo ("grupo de tratamiento diferido"). A los pacientes y a los investigadores se les enmascaró la asignación inicial del tratamiento. Los dos análisis planificados previamente a 3 y 5 años incluyeron datos integrados de la fase de seguimiento y la controlada con placebo de los primeros tres años y el periodo de observación completo de 5 años, respectivamente.

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

A los 3 años se desarrolló EMCD en el 51% del grupo de tratamiento diferido, comparado con el 37% del grupo de tratamiento precoz (estimaciones de Kaplan-Meier). A los 5 años el



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BETAFERON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE SUBCUTÁNEA
8.000.000 U.I. CON SOLVENTE**

57% del grupo de tratamiento diferido y el 46% del grupo de tratamiento precoz fueron diagnosticados con EMCD. Este efecto se observó aunque la mayoría de los pacientes del grupo placebo original fueron tratados con Betaferon al menos desde el segundo año en adelante.

A los 3 años, el tratamiento precoz con Betaferon, comparado con un inicio diferido de tratamiento, 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 el 24% de los pacientes en el grupo de tratamiento diferido, en comparación con el 16% de los pacientes en el grupo de tratamiento precoz.¹⁰

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

En un cuestionario que evalúa la calidad de vida relacionada con la salud y comunicada por el paciente (evaluación funcional de la EM), las puntuaciones permanecieron altas y estables durante los cinco años, no pudieron demostrarse diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento.¹⁰ (Verificar con información científica. No fue presentada de la misma forma que en EMA).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los niveles séricos de Betaferon se determinaron en pacientes y voluntarios mediante un bioensayo no completamente específico.^{110 111} 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.^{112 113} A partir de varios estudios con administración intravenosa de interferón beta-1b se determinaron la depuración media sérica y el tiempo de vida sérico de eliminación, en no más de 30 ml/min/kg y de 5 horas, respectivamente.¹¹⁴

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

Después de la administración subcutánea de 250 microgramos de Betaferon en días alternos a voluntarios sanos, los niveles de marcadores de respuesta biológica (neopterina, B2-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 Betaferon⁸⁹. 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BETAFERÓN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE SUBCUTÁNEA
8.000.000 U.I. CON SOLVENTE**

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.¹¹⁵

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de toxicidad aguda.

Puesto que el interferón beta humano no es activo en los roedores, la evaluación del riesgo se basó en estudios de administración repetida realizados en macacos de la India.¹¹⁶ Se observó hipertermia transitoria, así como un aumento transitorio significativo de los linfocitos y un descenso transitorio significativo de plaquetas y neutrófilos segmentados.

No se han realizado estudios a largo plazo. Los estudios sobre reproducción en macacos de la India revelaron toxicidad materna y una tasa aumentada de abortos.¹¹⁷ No se han observado malformaciones en los animales supervivientes. No se han realizado investigaciones sobre la fertilidad. No se ha observado influencia sobre el ciclo estral en monos.¹¹⁸

En el único estudio de gonotoxicidad (prueba de Ames) no se observó efecto mutagénico.¹¹⁹

¹²⁰ No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

Un ensayo de transformación celular *in vitro* no mostró indicios de potencial tumorigénico.¹²¹

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes**¹²²

Polvo para solución inyectable:

Albúmina humana

Manitol¹²³

Disolvente para solución inyectable:

Cloruro de sodio, agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.4 Precauciones especiales de conservación ¡Error! Marcador no definido.¡Error! Marcador no definido.¹²⁴

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT286844/11

Reg.ISP N° B-61/07

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

No congelar.

6.6 Instrucciones de uso/manipulación

Reconstitución / Administración

Después de la reconstitución, extraer 1,0 ml del vial en la jeringa para la administración de 250 microgramos de Betaferon.

Para ajustar la dosis al inicio del tratamiento extraer el volumen respectivo como se indica en la sección 4.2 Posología y método de administración.

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

Desechar cualquier solución inyectable no utilizada.

Inspección antes de usar

No use viales agrietados. Inspeccionar el producto reconstituido visualmente antes de su empleo. Desechar el producto antes de usar si contiene partículas o está coloreado.

Uso de un autoinyector

La incidencia de reacciones en el lugar de la inyección puede disminuir si se utilizan autoinyectores.^{12b 126} En el estudio fundamental en pacientes con acontecimiento clínico único sugestivo de esclerosis múltiple se utilizó autoinyector en la mayoría de los pacientes. Las reacciones en el lugar de la inyección y la necrosis en el lugar de la inyección fueron menos frecuentemente observadas en este estudio que en los demás estudios fundamentales.⁶

Fabricante Polvo liofilizado:

Bayer Healthcare Pharmaceutical Inc, Emeryville-USA

Fabricante producto terminado (envasado):

Bayer Schering Pharma AG, Berlin-Alemania

Importado y distribuido por:

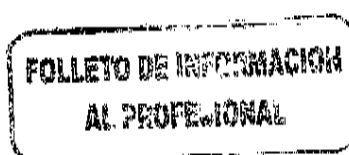
Bayer S.A., Chile

Carlos Fernández 260, Santiago

Reg. ISP N° B-61/07

CCDS 11.

Fecha de revisión: JUL2011



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BETAFERON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE SUBCUTÁNEA
8.000.000 U.I. CON SOLVENTE**APÉNDICE 1****Reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos**

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

Tabla 1 Reacciones adversas al medicamento y anomalías de laboratorio		
Clase de órgano o sistema Evento adverso o anomalías de laboratorio	Placebo (n=965)	Betaferon (n=1.407)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Descenso del recuento de linfocitos ($< 1.500/mm^3$) ^x	66%	86%
Descenso del recuento de leucocitos ($< 3.000/mm^3$) ^x	4%	13%
Descenso del recuento absoluto de neutrófilos ($< 1.500/mm^3$) ^x	5%	13%
Linfadenopatía	3%	6%
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	43%	50%
Insomnio	16%	21%
Incoordinación	15%	17%
Trastornos vasculares		
Hipertensión	4%	6%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea	3%	6%
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	11%	16%
Trastornos hepatobiliares		
Aumento de alanina aminotransferasa (ALAT > 5 veces el valor basal) ^x	4%	12%
Aumento de aspartato aminotransferasa (ASAT > 5 veces el valor basal) ^x	1%	4%

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

Tabla 1 Reacciones adversas al medicamento y anomalías de laboratorio		
Clase de órgano o sistema	Placebo	Betaferon
Evento adverso o anomalías de laboratorio	(n=965)	(n=1.407)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		
Exantema	15%	21%
Trastorno cutáneo	8%	10%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Hipertonía	33%	40%
Mialgia	14%	23%
Trastornos renales y urinarios		
Tenesmo vesical	8%	11%
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		
Metrorragia ^a	7%	9%
Impotencia ^b	6%	8%
Trastornos generales y afecciones del punto de administración		
Reacción en el lugar de la inyección (varios tipos ⁰)	26%	78%
Necrosis en el lugar de inyección	0%	4%
Signos y síntomas pseudogripales (Complejo [§])	37%	57%
Dolor	35%	42%
Dolor torácico	6%	9%
Fiebre	19%	31%
Escalofríos	9%	21%
Edema periférico	10%	12%
Malestar	3%	6%
Astenia	48%	53%

* Las 'reacciones adversas al medicamento' se definieron en base a incidencias comparadas: cualquier evento adverso que ocurrió en los pacientes tratados con Betaferon con una frecuencia de al menos 2% superior a la observada en el placebo se consideró posiblemente relacionado con Betaferon, con independencia de la causalidad asignada originalmente en los informes de casos individuales.

^x anomalía de laboratorio

^a mujeres premenopáusicas

^b hombres

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

Tabla 1 Reacciones adversas al medicamento y anomalías de laboratorio		
Clase de órgano o sistema	Placebo (n=965)	Betaferon (n=1.407)
Evento adverso o anomalías de laboratorio		
<p>⁰ 'Reacción en el lugar de inyección (varios tipos)' incluye todos los eventos adversos que ocurren en el lugar de la inyección (excepto necrosis en el lugar de la inyección), es decir, los términos siguientes: reacción en el lugar de inyección, hemorragia en el lugar de inyección, hipersensibilidad en la zona de inyección, inflamación en el lugar de inyección, tumefacción en la zona de inyección, dolor en el lugar de inyección, edema en la zona de inyección y atrofia de la zona de inyección.</p> <p>[§] 'Signos y de síntomas pseudogripales complejos' indica síndrome pseudogripal y/o una combinación de al menos dos AA entre fiebre, escalofríos, mialgia, malestar general, sudoración.</p>		

Reacciones adversas identificadas durante la farmacovigilancia

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) identificadas durante la farmacovigilancia se resumen en la tabla 2.

Tabla 2 Experiencia post comercialización	
Clase de órgano o sistema	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, trombocitopenia, leucopenia.
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones anafilácticas Síndrome de extravasación capilar en gammopatía monoclonal preexistente

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETA FERON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE SUBCUTÁNEA
8.000.000 U.I. CON SOLVENTE

Tabla 2 Experiencia post comercialización	
Clase de órgano o sistema	
Trastornos endocrinos	Trastorno tiroideos: Hipertiroidismo, hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento de triglicéridos en sangre, anorexia ^{74 75} , disminución de peso ^{76 77} , aumento de peso
Trastornos psiquiátricos	Depresión, intento de suicidio, confusión, ansiedad, labilidad emocional
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones, mareos
Trastornos cardiacos	Cardiomiopatía, taquicardia, palpitaciones
Trastornos vasculares	Vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, pancreatitis, diarrea
Trastornos hepatobiliares	Aumento de bilirrubina en sangre, aumento de gamma-glutamilttransferasa, daño hepático (incluyendo hepatitis), insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Urticaria, alopecia, prurito, cambios de color en la piel
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo	Artralgia

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BETA FERON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE SUBCUTÁNEA
8.000.000 U.I. CON SOLVENTE**

Tabla 2 Experiencia post comercialización	
Clase de órgano o sistema	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Trastorno menstrual, menorragia
Trastornos generales y afecciones del punto de administración	Sudoración

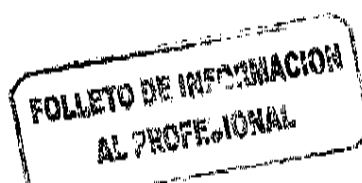
REFERENCIAS

-
- ¹ Manufacturing Formula bo0026.doc, Boehringer Ingelheim – Chiron, dated 28.04.94, Master Formula SO 054/01
 - ² EU: CMC expert report, RR-MS dossier, April, 1994; Part I, Vol. 1: 0101-0102
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. 1: 0102, 0122
US: Product section, RR-MS PLA, May, 1992; Vol. 1: 107
 - ⁴ EU: List of Standard Terms, Feb. 1998: 1-107 CPMP Guideline III/3593/91
US: CMC summary, RR-MS PLA, May, 1992; Vol. 3: 3-216 (ref. i)
 - ⁵ Master Formula MF SO054PS/01
 - ⁶ Clinical research report A26997, Benefit dossier, dated October 2005.
 - ⁷ EU: Clinical research report AA24 (pivotal results), RR-MS dossier, April, 1994; Part IV, Vol. 6: 1892
US: Clinical research report TB01-35686/35886 (pivotal results), RR-MS PLA, May, 1992; Vol. 50: 58-70

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETA FERON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE SUBCUTÁNEA
8.000.000 U.I. CON SOLVENTE

-
- ⁸ US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 6: 069, 080-081 (ref. bb)
- ⁹ EU: Clinical research report AE25 (pivotal results), Type II Variation SP-MS. May, 1998; Vol. 2
US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998; Vol. 010
- ¹⁰ EU: Integrated clinical study report A36433, dated June 25th 2007
- ¹¹ EU: Clinical research report AA24, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV. Vol. 6: 1925-1929
US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50: 058-065
- ¹² US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 6: 080-086 (ref. cc and dd)
- ¹³ EU: Clinical research report AA24, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 6: 1934
US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50: 068
- ¹⁴ US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 6: 080-081, 088 (ref. hh)
- ¹⁵ EU: Clinical research report AA24, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 6: 1905-1906, 1918-1919
US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50: 025, 059-063
- ¹⁶ US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 6: 080-083 (ref. oo and pp)
- ¹⁷ EU: Clinical research report AE25, Type II Variation SP-MS. May, 1998; Vol. 2: 72
US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998; Vol. 010: 084
- ¹⁸ EU: Clinical research report AE25, Type II Variation SP-MS. May, 1998; Vol. 2: 73
US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998; Vol. 010: 091
- ¹⁹ EU: Clinical research report AE25, Type II Variation SP-MS. May, 1998; Vol. 2: 66-69
US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998; Vol. 010: 082-083
- ²⁰ EU: Response to Consolidated List of Questions. Jan. 1995; Part IV, Vol 7: 0094
US: n.a.
- ²¹ EU: Clinical research report AA24, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 6
US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR MS PLA. May, 1992; Vol. 50
- ²² US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 6: 114 (ref. nmm)



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BETAFERON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE SUBCUTÁNEA
8.000.000 U.I. CON SOLVENTE**

-
- ²³ EU: Clinical research report AA25, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 8: 2502-2513
US: Clinical research report TB01-3103/3104 (3-year data, reported April 1993)
- ²⁴ EU: Clinical research report AE25, Type II Variation SP-MS. May 1998; Vol. 2
US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998; Vol. 010
- ²⁵ Knappertz V. Justification document Retrospective analysis of treatment of children and adolescents with relapsing forms of multiple sclerosis, dated 31 March 2009
- ²⁶ EU: Clinical expert report, RR-MS dossier. April, 1994; Part I, Vol. 3: 0393, 0398
US: Clinical research report TB01-3103/3104 (3-year data, reported April 1993)
- ²⁷ EU: Clinical research report AA25, 3-year data, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 8: 2524-2525
- ²⁸ EU: Clinical research report AE25, Type II Variation SP-MS. May 1998; Vol. 2: 100-106
US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998; Vol. 010: 108
- ²⁹ EU: Clinical research report AA25, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 8: 2524-2525
US: Clinical research report TB01-3103/3104 (3-year data, reported April 1993)
- ³⁰ EU: Clinical research report AA25, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 8: 2518-2520
US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50: 083-085
- ³¹ EU: Third PSUR, supplement. April, 1997: 4-7
US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 6: 101-102 (ref. ddd)
- ³² EU: Clinical research report AA25, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 8: 2518-2520
US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50: 083-085
- ³³ EU: Third PSUR, supplement. April, 1997
US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 6: 101-102 (ref. ccc)
- ³⁴ EU: Third PSUR, supplement. April, 1997
US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50: 085-087
- ³⁵ EU: Clinical research report AE25: 109-110
US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 6: 101-102 (ref. ddd)
- ³⁶ Kluczka A. Justification document Special warnings and precautions: Cardiac disorders / Update of the wording, dated 31 March 2009

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETA FERON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE SUBCUTÁNEA
8.000.000 U.I. CON SOLVENTE

³⁷ EU: Fourth PSUR. Sept. 1997; p. 22

US: Fourth PSUR. Sept. 1997; 22

³⁸ EU: Second Annual Reassessment Report. Nov. 1997; 24-25

³⁹ Eighth PSUR. July. 2000, p. 132

⁴⁰ 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)

⁴¹ EU: Clinical Research Reports

EU/1/95/003/001

EU/1/95/003/002

EU/1/95/003/003

EU/1/95/003/004

(September 15, 2000)

Neutralizing antibodies to Interferon beta-1b

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)

⁴² EU: Fourth PSUR. Sept. 1997; 14. Second Annual Reassessment Report. Nov. 1997

US: Fourth PSUR. Sept. 1997; 14

⁴³ EU: Clinical research report AA25, RR-MS dossier. April, 1994, Part IV, Vol. 8: 2627-2641

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

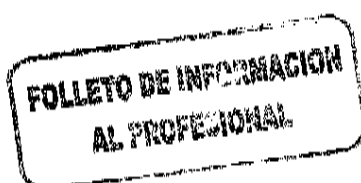
⁴⁴ EU: Clinical research report AA25, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 8: 2515-2516

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

⁴⁵ US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 6: 100 (ref. vvv)

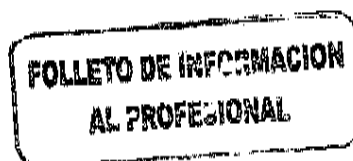
⁴⁶ EU: Second PSUR. Sept. 1996; 22

⁴⁷ Second PSUR. Sept. 1996; 18-19



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BETAFERON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE SUBCUTÁNEA
8.000.000 U.I. CON SOLVENTE**

-
- ⁴⁸ Second PSUR. Type II Variation. Sept. 1996: 22
- ⁴⁹ EU: Clinical research report AA25, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 8: 2499-2500
US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50: 055-057 (ref. eee)
- ⁵⁰ EU: Response to Consolidated List of Questions. Jan. 1995; Part IV, Vol. 7: 0036-0039
- ⁵¹ EU: Clinical research report AA25, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 8: 2518-2520
US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50, 083-85
- ⁵² US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 6: 101-102 (ref. eee)
- ⁵³ EU: Clinical research report AA25, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 8: 2524-2527
US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50: 093-094
- ⁵⁴ US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992, Vol. 6: 098 (ref. iii)
- ⁵⁵ Adverse events not otherwise flagged are derived from the RR-MS data
- ⁵⁶ Third PSUR, supplement. April, 1997: 4-7
- ⁵⁷ Second Annual Reassessment Report. Nov. 1997: 24
- ⁵⁸ EU: Fifth PSUR. March, 1998: 27-31, Type II Variation. May, 1998
US: Fifth PSUR. March, 1998: 27-31
- ⁵⁹ Third PSUR. April, 1997: 14
- ⁶⁰ EU: Clinical research report AA24, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 6: 1942-1943
US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50: 079-080
- ⁶¹ EU: Clinical research report AE25, Type II Variation SP-MS. May, 1998: 94-95
US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 6: 099 (ref. qqq)
- ⁶² Third PSUR, supplement. April, 1997: 1-4
- ⁶³ EU: Clinical research report AE25, Type II Variation SP-MS. May, 1998: 96-97
US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998; Vol. 010: 103
- ⁶⁴ 7th PSUR, chapter 10



Ref.: MT286844/11

Reg.ISP N° B-61/07

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

**BETA FERON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE SUBCUTÁNEA
8.000.000 U.I. CON SOLVENTE**

-
- ⁶⁵ EU: Clinical research report AA25, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol.8: 2514-2527
US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50: 077-78
- ⁶⁶ US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 6: 100 (ref. sss)
- ⁶⁷ EU: Clinical research report AE27, TSR in Type II Variation SP-MS. May, 1998; Vol. 1: 113-116
US: Sixth PSUR. Nov., 1998. 47
- ⁶⁸ EU: Sixth PSUR. Nov. 1998. submitted with Third Annual Reassessment Report. p. 47
- ⁶⁹ EU: Clinical research report AE25, Type II Variation SP-MS. May, 1998: 96
US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998; Vol. 010: 107-108
- ⁷⁰ Third PSUR. April, 1997: 17
- ⁷¹ Detering E. Justification document Undesirable effects - Update of the section, dated 31 March 2009
- ⁷² Walther EU; Hohlfeld R: Multiple sclerosis/ Side effects of interferon beta therapy and their management
Neurology 53: 1622-1627, 1999
- ⁷³ Galetta SL; Markowitz C: US FDA-approved disease-modifying treatments for multiple sclerosis: review of adverse effect profiles. CNS Drugs 19 (3): 239-52. 2005
- ⁷⁴ Terranova R, Luca S: Preliminary Results of Beta-Interferon Treatment in the Elderly. Controlled Clinical Trials 17,2: 123-129 (1996)
- ⁷⁵ Buraglio M, TrincharlLuggan I, Munafò 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)
- ⁷⁶ Taus C, Viti B, De Dominicis L, et al: IFNbeta tolerance in the therapy of multiple sclerosis. Rivista di Neurobiologia 13, 5: 379-384 (1997)
- ⁷⁷ 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)
- ⁷⁸ 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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

Appendix 7.1.A, Table 2.2. (Seroconversion rate)

⁷⁹ Clinical Research Reports

EU/1/95/003/001

EU/1/95/003/002

EU/1/95/003/003

EU/1/95/003/004

(September 15, 2000)

Neutralizing antibodies to Interferon beta-1b

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)

⁸⁰ Metzig C. Justification document Investigations / Immunogenicity (Neutralizing antibodies) / Update of the information, dated 31 March 2009

⁸¹ 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

⁸² EU: Clinical research report CSC 7984, RR-MS dossier. April, 1994; Part I, Vol. 3: 0461.0505-0506
US: Clinical research report CSC 7984, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 94: 002-153

⁸³ US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 9: 122 (ref. mmm)

⁸⁴ EU: Claret M, Blancer A, Calvas P et al. Interferons and multiple sclerosis. Biomed Pharmacother 1989; 43: 355-360
US: Preclinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 4: 094 (ref. j)

⁸⁵ EU: RR-MS dossier. April, 1994; Part I, Vol. 1: 0219-0233 and Part III, Vol. 7: 1929

⁸⁶ EU: CMC expert report, RR-MS dossier. April, 1994; Part I, Vol. 1: 0233
US: Preclinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 4: 013. 033 (ref. l)

⁸⁷ EU: Creasey et al. Preclinical investigations: in vitro biological characterization. Ob INT 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
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-β serine.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETA FERON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE SUBCUTÁNEA
8.000.000 U.I. CON SOLVENTE

J Nat Cancer Inst 1989; 81:1061-1068)

- ⁸⁸ EU: Bryan GT et al. Clinical research report TB01-06-1049
US: Preclinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 4: 095-096 (ref. m)
- ⁸⁹ 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
- ⁹⁰ 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
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)
- ⁹¹ 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
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-B serine. J Nat Cancer Inst 1989; 81:1061-1068
- ⁹² 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
- ⁹⁴ Preclinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 4: 013-015, 028-031 (ref. r)
- ⁹⁴ EU: Clinical research report AF25, Type II Variation SP-MS. May, 1998; Vol. 2: 66-69
US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998; Vol. 010: 083
- ⁹⁵ EU: Clinical research report AF25, Type II Variation SP-MS. May, 1998; Vol. 2: 69-71
US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998; Vol. 010: 084-085
- ⁹⁶ EU: Clinical research report AA24, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 6: 1931-1933
US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50: 066-067
- ⁹⁷ EU: Clinical research report AF25, Type II Variation SP-MS. May, 1998; Vol. 2: 72-73
US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 6: 080-081, 085-086 (ref. pp)
- ⁹⁸ US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998; Vol. 010: 086-094
- ⁹⁹ EU: Clinical research report AA24, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 6: 1949

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BETA FERÓN LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE SUBCUTÁNEA
8.000.000 U.I. CON SOLVENTE**

-
- US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50: 91
- ¹⁰⁰ EU: Clinical research report AE25, Type II Variation SP-MS. May, 1998; Vol. 2: 80
- ¹⁰¹ EU: Clinical research report AA24, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 6: 1923-1924
US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50: 56-57
- ¹⁰² EU: Clinical research report AE25, Type II Variation SP-MS. May 1998; Vol. 2: 80
US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998; Vol. 010: 094
- ¹⁰³ EU: Clinical research report AA24, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 6: 1936-1939
US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50: 071-073
- ¹⁰⁴ EU: Clinical research report AY76 (supplemental SP-MS dataset), Third Annual Reassessment Report. Nov. 1998; Vol. 3: 63-66
US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 6: 080-081, 090 (ref. ii)
- ¹⁰⁵ US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998; Vol. 010: 084-085
- ¹⁰⁶ EU: Clinical research report AA24, RR-MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 6: 1962-1965
US: Clinical research report TB01-35686/35886, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 50: 074
- ¹⁰⁷ EU: Clinical research report AY76, Third Annual Reassessment Report. Nov. 1998; Vol. 3: 63-66
US: Clinical summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 6: 091 (ref. jj)
- ¹⁰⁸ US: Clinical research report AW31, Supplemental Biologics License Application. June, 1998; Vol. 010: 085-086
- ¹⁰⁹ McDonald et al., Recommended diagnostic criteria for MS. Guidelines for the international panel of the diagnosis of MS. *Ann Neurol*, 2001; 50: 121-127
- ¹¹⁰ EU: Goldstein D, Sialaff 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-β serine. *J Nat Cancer Inst* 1989; 81:1061-1068, RR MS dossier. April, 1994; Part IV, Vol. 13: 4528-4535
US: Goldstein D, Sialaff 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-β serine. *J Nat Cancer Inst* 1989; 81:1061-1068

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT286844/11

Reg.ISP N° B-61/07

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

-
- ¹¹¹ US: Pharmacokinetics summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 5: 057-058, 273-292 (ref. p)
- ¹¹² EU: Clinical research report TB01-1102, TSR in RR-MS dossier. April, 1994; Part I, Vol. 3: 0415-0416
US: Clinical research report TB01-1102, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 37: 002-157
- ¹¹³ US: Pharmacokinetics summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 5: 029-030, 043, 140-143
- ¹¹⁴ EU: Pharmacokinetic reports, TSRs in RR-MS dossier. April, 1994; Part I, Vol. 3: 0412-0422
US: Pharmacokinetics summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 5: 028-029, 042-049, 050-051, 139-172 (ref. y)
- ¹¹⁵ EU: Clinical research report AG86
- ¹¹⁶ EU: Nonclinical research report TBT01-22/23, RR-MS dossier. April, 1994; Part III, Vol. 2: 0253-0544
US: Nonclinical research report TBT01-22/23, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 27: 061
- ¹¹⁷ EU: Nonclinical research report TBP01-30/31, RR-MS dossier. April, 1994; Part III, Vol. 3: 0741-0884
US: Nonclinical research report TBP01-30/31, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 33: 255-288
- ¹¹⁸ EU: Nonclinical research report TBP01-32, RR-MS dossier. April, 1994; Part III, Vol. 3: 0546-739
US: Nonclinical research report TBP01-32, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 33: 289-315
- ¹¹⁹ EU: Nonclinical research report TBT01-28, RR-MS dossier. April, 1994; Part III, Vol. 3: 0886-928
US: Nonclinical research report TBT01-28, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 30: 002-043
- ¹²⁰ US: Preclinical summary, RR MS PLA. May, 1992; Vol. 4: 020, 055, 067, 181-183 (ref. ggg)
- ¹²¹ EU: Nonclinical research report TBT01-29, RR-MS dossier. April, 1994; Part III, Vol. 3: 0930-951
US: Nonclinical research report TBT01-29, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 30: 044-064
- ¹²² Master Formula SO 054/01
- ¹²³ EU: EU-Variation 30.05.00. Change of excipient and appendix
- ¹²⁴ EU: CMC expert report, RR-MS dossier. April, 1994; Part I, Vol. 1: 0167
US: CMC summary, RR-MS PLA. May, 1992; Vol. 3: 178, 188-208 (ref. uuuu)
- ¹²⁵ 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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

**BETA FERON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE SUBCUTÁNEA
8.000.000 U.I. CON SOLVENTE**

¹²⁶ Carlo Tornatore & Denise Bartlett, J Neurol 2002; 249 (Suppl 1):1-205. P814.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

