



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

INTERFERON BETA-1b  
BETAFERON 0,25 mg/mL POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE  
P.B.1.301.

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

SUBCUTANEA

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Inmunoestimulantes. Interferones.  
**Código ATC:** L03AB08.

### 3.1. Farmacodinamia

Los interferones pertenecen a la familia de las citocinas, que son proteínas naturales. Se ha demostrado que el interferón beta-1b posee actividades antivirales e inmunorreguladoras. 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. 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 en sangre periférica

Los mecanismos mediante los cuales ejerce sus acciones en la esclerosis múltiple (EM) aún no están totalmente aclarados.

### 3.2. Farmacocinética

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  $\mu$ g (16,0 millones de UI) de interferón beta-1b. Las tasas medias de aclaramiento sérico y los valores de las semividas de las fases de eliminación en suero se han estimado, a partir de varios estudios, en no más de 30 mL $\cdot$ min<sup>-1</sup> $\cdot$ kg<sup>-1</sup> y de 5 horas, respectivamente. Las inyecciones de Betaferon administradas en días alternos no dan lugar a elevación de la concentración sérica del fármaco y la farmacocinética no parece modificarse durante el tratamiento.

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

Después de la administración subcutánea de la dosis recomendada de 250  $\mu$ g de Betaferon, las concentraciones séricas de interferón beta-1b eran bajas o no



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

detectables. Por tanto, no está disponible la información farmacocinética en pacientes con EM tratados con la dosis recomendada de Betaferon.

### 3.3. Información preclínica 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 (prueba de Ames) no se observó efecto mutagénico. No se han realizado estudios de carcinogénesis. Un ensayo de transformación celular *in vitro* no mostró indicios de potencial tumorigeno.

## 4. INDICACIONES

Tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple remitente, recidivante y esclerosis múltiple secundaria progresiva.

Tratamiento del episodio desmielinizante único sugestivo de esclerosis múltiple.

## 5. POSOLOGIA

### 5.1. Dosis

#### Adultos

0,25 mg (8 millones UI) vía subcutánea cada dos días.

### 5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

### 5.3. Dosis en poblaciones especiales

#### Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)

No se han realizado ensayos clínicos ni estudios farmacocinéticos formales en niños o adolescentes. No se administre en menores de 18 años.

### 5.4. Modo de empleo o forma de administración

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

## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

La dosis recomendada de Betaferon es 250 µg (8 millones de UI), contenidos en 1 mL de la solución reconstituida, la cual se inyecta por vía subcutánea cada dos días. En general, se recomienda ajustar la dosis al iniciar el tratamiento. Los pacientes deben comenzar con 62,5 µg (0,25 mL) por vía subcutánea cada dos días e ir aumentándola poco a poco hasta una dosis de 250 µg (1 mL) cada dos días. El período de ajuste de la dosis puede realizarse conforme a la tolerabilidad individual.

Para el procedimiento de autoinyección debe aconsejarse al paciente utilizar una técnica de inyección aséptica y rotar los sitios de inyección con cada dosis. Este procedimiento debe ser revisado de manera periódica, especialmente si han aparecido reacciones en el sitio de inyección.

### 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso postcomercialización y en datos de laboratorio)

#### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Muy frecuentes: Disminución del recuento de linfocitos ( $< 1.500/\text{mm}^3$ )<sup>e</sup>, disminución en el recuento de glóbulos blancos ( $< 3.000/\text{mm}^3$ )<sup>e</sup>, disminución en el recuento absoluto de neutrófilos ( $< 1.500/\text{mm}^3$ )<sup>e</sup>.

Frecuentes: Linfadenopatía, anemia.

Poco frecuentes: Trombocitopenia.

Raras: Microangiopatía trombótica<sup>d</sup> que incluye púrpura trombótica trombocitopénica/síndrome urémico hemolítico<sup>b</sup>

Frecuencia desconocida: Anemia hemolítica<sup>a,d</sup>.

#### **Trastornos del sistema inmunológico**

Raras: Reacciones anafilácticas.

Frecuencia desconocida: Síndrome de extravasación capilar en gammapatía monoclonal preexistente<sup>a</sup>.

#### **Trastornos endocrinos**

Frecuentes: Hipotiroidismo.

Raras: Hipertiroidismo, trastornos tiroideos.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Frecuentes: Aumento de peso, pérdida de peso.

Poco frecuentes: Aumento de triglicéridos en sangre.

Raras: Anorexia<sup>a</sup>.

## **Trastornos psiquiátricos**

Muy frecuentes: Insomnio.

Frecuentes: Confusión, impotencia.

Poco frecuentes: Intento de suicidio, labilidad emocional.

Frecuencia desconocida: Depresión, ansiedad.

## **Trastornos del sistema nervioso**

Muy frecuentes: Cefalea.

Poco frecuentes: Convulsiones.

Frecuencia desconocida: Mareo.

## **Trastornos cardiacos**

Frecuentes: Taquicardia.

Raras: Cardiomiopatía<sup>a</sup>.

Frecuencia desconocida: Palpitación.

## **Trastornos vasculares**

Frecuentes: Hipertensión

Frecuencia desconocida: Vasodilatación.

## **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Frecuentes: Disnea.

Raras: Broncoespasmo<sup>a</sup>.

Frecuencia desconocida: Hipertensión arterial pulmonar<sup>c</sup>.

## **Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes: Dolor abdominal.

Raras: Pancreatitis.

Frecuencia desconocida: Náuseas, vómitos, diarrea.

## **Trastornos hepatobiliares**

Muy frecuentes: Aumento de ALT > 5 veces el valor basal<sup>e</sup>.

Frecuentes: Aumento de AST > 5 veces el valor basal<sup>e</sup>, aumento de bilirrubina sanguínea.

Poco frecuentes: Aumento de GGT, hepatitis.

Raras: Lesión hepática, Insuficiencia hepática<sup>a</sup>.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Muy frecuentes: Erupción cutánea, trastorno cutáneo.

Frecuentes: Urticaria, prurito, alopecia.

Poco frecuentes: Cambio de color de la piel.

## **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Muy frecuentes: Mialgia, hipertonía, artralgia.

Frecuencia desconocida: Lupus eritematoso inducido por medicamentos.

## **Trastornos renales y urinarios**

Muy frecuentes: Urgencia urinaria.

Poco frecuentes: Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis.

## **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

Frecuentes: Menorragia, metrorragia.

Frecuencia desconocida: Trastorno menstrual.

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

Muy frecuentes: Reacción en el sitio de inyección (varios tipos<sup>f</sup>), signos y síntomas pseudogripales (complejo<sup>g</sup>), dolor, fiebre, escalofríos, edema periférico, astenia.

Frecuentes: Necrosis en el sitio de inyección, Dolor torácico, malestar.

Frecuencia desconocida: Sudoración.

a RAM identificadas únicamente durante la postcomercialización.

b Efecto de clase para los medicamentos con interferón beta.

c Efecto de clase para los medicamentos con interferón beta relacionado con hipertensión arterial pulmonar.

d Se han notificado casos mortales y/o potencialmente mortales.

e Anomalía de laboratorio.

f Por ejemplo: atrofia, edema, hemorragia, hipersensibilidad, infección, inflamación, masa, dolor y reacción en el lugar de inyección (exceptuando necrosis en el lugar de inyección).

g Complejo de signos y síntomas pseudogripales denota síndrome gripal y/o una combinación de al menos dos acontecimientos adversos entre los siguientes: fiebre, escalofríos, mialgia, malestar, sudoración.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: [http://inhrr.gob.ve/?page\\_id=4493](http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493)”.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 7. INTERACCIONES

### 7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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

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

Se ha reportado que los interferones disminuyen la actividad de enzimas dependientes del citocromo hepático P-450 en animales y en seres humanos.

El uso concomitante con fármacos que interfieren con el metabolismo de las prostaglandinas (AINES), produce una reducción de la acción biológica de interferón.

Se debe tener precaución al administrar Betaferon en combinación con fármacos que tengan un estrecho índice terapéutico, y dependen en gran medida del sistema del citocromo P-450 hepático para su aclaramiento.

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

### 7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

#### Trastornos psiquiátricos

Se debe informar a los pacientes que van a ser tratados con Betaferon que los trastornos depresivos y la ideación suicida pueden ser efectos adversos del tratamiento y que deben reportar estos síntomas inmediatamente al médico que los indica. En casos raros, estos síntomas pueden ocasionar intentos de suicidio. Los pacientes con depresión e ideación suicida deben ser monitoreados estrechamente y considerarse la interrupción del tratamiento.

#### Trastornos del sistema nervioso

Betaferon debe ser administrado con precaución a pacientes con antecedentes de convulsiones y a aquellos que reciben tratamiento con anticonvulsivantes, particularmente si su epilepsia no está controlada adecuadamente con el tratamiento anticonvulsivante.

Además de aquellas pruebas de laboratorio normalmente requeridas para el monitoreo de pacientes con esclerosis múltiple, se recomienda realizar antes del inicio del tratamiento y a intervalos regulares después del inicio de la terapia con Betaferon, hemogramas completos con fórmula leucocitaria y recuento plaquetario y análisis bioquímicos de sangre, incluyendo pruebas de función hepática aun en ausencia de





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

Los pacientes con anemia, trombocitopenia o leucopenia (aislada o en cualquier combinación) pueden requerir un monitoreo más frecuente de los hemogramas completos, con fórmula leucocitaria y recuento plaquetario.

Realizar control estricto del equilibrio electrolítico y el perfil hematológico. En caso de valores bajos de leucocitos, plaquetas o hemoglobina, debe procederse a controles hematológicos 1 - 2 veces por semana. Si se observa un alargamiento del tiempo de protrombina, dicho parámetro debe controlarse diariamente.

Se detectaron muy frecuentemente aumentos asintomáticos de las transaminasas séricas, en la mayoría de los casos moderados y pasajeros, en pacientes tratados con Betaferon durante los estudios clínicos. Al igual que con otros interferones beta, se han reportado casos de lesión hepática grave, incluyendo insuficiencia hepática. Los eventos más graves ocurrieron a menudo en pacientes expuestos a otros medicamentos o sustancias conocidas por estar asociadas con hepatotoxicidad, o en presencia de enfermedades concomitantes (por ejemplo, neoplasias malignas con metástasis, infección grave y sepsis, alcoholismo). Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de lesión hepática mediante un control de funcionalismo hepático y del perfil lipídico. Si se detecta un aumento de las transaminasas en suero, debería llevarse a cabo monitoreo estrecho e investigación. Se debe considerar el retiro de Betaferon si los niveles se incrementan de manera significativa o si van acompañados de síntomas clínicos como ictericia. En ausencia de evidencia clínica de daño hepático y después de la normalización de las enzimas hepáticas, puede considerarse la reanudación del tratamiento con seguimiento apropiado de las funciones hepáticas.

Betaferon debe usarse con precaución en pacientes con cardiopatía significativa preexistente, como insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía coronaria o arritmias. Aunque no hay evidencia de un potencial cardiotóxico directo de Betaferon, estos pacientes deben monitorearse para detectar cualquier empeoramiento de su afección cardíaca. Esto aplica especialmente durante el inicio del tratamiento con Betaferon, cuando signos y síntomas pseudogripales, frecuentemente asociados con interferones beta, ejercen una sobrecarga cardíaca por fiebre, escalofrío y taquicardia. Esto puede agravar los síntomas cardíacos en pacientes con cardiopatía significativa preexistente. Se ha reportado casos de cardiomiopatía: si esto ocurriera y se sospechara alguna relación con Betaferon, debe interrumpirse el tratamiento.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

La administración concomitante de fármacos que posean cardiotoxicidad o su uso en pacientes cardiopatas requiere un control médico estricto.

## **Trastornos gastrointestinales**

Se reportaron casos de pancreatitis con el uso de Betaferon, a menudo asociados con hipertrigliceridemia.

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe una posibilidad de generar inmunogenicidad. 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 gammopatía monoclonal preexistente se ha asociado con el desarrollo del síndrome de extravasación capilar sistémica con signos clínicos parecidos al estado de choque y con desenlace mortal.

Pueden presentarse reacciones graves de hipersensibilidad (reacciones agudas graves como broncoespasmo, anafilaxia y urticaria). Se ha reportado necrosis en el sitio de inyección (NSI) en pacientes que utilizan Betaferon. Puede ser extensa y podría involucrar fascia muscular, así como el tejido adiposo y, por tanto, pudiendo dar lugar a la formación de cicatrices. Se ha requerido desbridamiento y, con menor frecuencia, un injerto de piel, pudiendo tardar la curación hasta 6 meses. Si el paciente presenta múltiples lesiones debe interrumpirse el tratamiento con Betaferon hasta su curación. Los pacientes con lesiones únicas pueden continuar con Betaferon siempre que la necrosis no sea demasiado extensa, ya que en algunos pacientes han experimentado curación de la necrosis en el sitio de inyección mientras continuaban con el tratamiento de Betaferon.

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

- Utilizar una técnica de inyección aséptica
- Rotar los sitios de inyección con cada dosis.

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

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





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Los casos se han reportado varias semanas hasta años después de iniciar los productos de interferón beta.

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

Precaución en pacientes con depresión de la médula ósea, neumopatía de tipo infecciosa.

En caso de fiebre superior a 40° C con escalofríos intensos, vómito y alteraciones de la tensión arterial, debe interrumpirse el tratamiento o reducirse la dosis, según criterio médico.

No es aconsejable la asociación con cortisona.

### 8.2. Embarazo

Los datos de registros de embarazo y la experiencia posterior a la comercialización sobre el uso de Betaferon en mujeres embarazadas (exposiciones principalmente durante el primer trimestre) sugieren que las frecuencias de abortos espontáneos y anomalías congénitas en sus hijos fueron comparables con los antecedentes de riesgo estimado en la población general. Se han notificado abortos espontáneos en sujetos con EM en ensayos clínicos controlados con tasas de incidencia que no exceden las de la población general. En estudios con interferón beta-1b humano recombinante con monos Rhesus se ha observado un incremento en la tasa de abortos con dosis más altas. No se observaron malformaciones en animales supervivientes o en tejidos recuperados posteriores al aborto. Si la paciente planea quedar embarazada, se recomienda ponderar los beneficios y posibles riesgos de continuar la terapia con Betaferon. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con Betaferon, la gravedad de la enfermedad individual y los posibles efectos perjudiciales que podrían ocurrir si se suspende el medicamento deben discutirse con la paciente.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

### 8.3. 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.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 8.4. Fertilidad

Se recomienda una consulta para las mujeres en edad fértil sobre el tratamiento con Betaferon con respecto a la necesidad de medidas anticonceptivas apropiadas.

## 8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al interferón beta-1b o a otros interferones.

Insuficiencia cardíaca, hepática o renal grave, trombocitopenia menor a 50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>.

Pacientes con enfermedad depresiva severa.

Embarazo.

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

El interferón beta-1b ha sido administrado sin eventos adversos graves que comprometieran funciones vitales a pacientes adultos con cáncer, en dosis individuales de hasta 5,5 mg por vía intravenosa, tres veces a la semana.

### 10.2. Tratamiento

No descrito.

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Vía subcutánea.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Agosto de 2022