

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Betaferon 250 microgramas/ml, pó e solvente para solução injetável

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

250 microgramas de interferão beta-1b\* recombinante (8,0 milhões UI) por ml quando reconstituído.

Betaferon contém 300 microgramas (9,6 milhões UI) de interferão beta-1b recombinante por frasco.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

\* produzido por engenharia genética a partir de uma estirpe de *Escherichia coli*.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

Pó estéril branco a esbranquiçado.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

O Betaferon é indicado no tratamento de

- doentes com um único acontecimento desmielinizante com processo inflamatório ativo suficientemente grave para justificar tratamento com corticosteroides intravenosos, caso os diagnósticos alternativos tenham sido excluídos e os doentes tenham sido considerados como estando em alto risco de desenvolverem esclerose múltipla clinicamente definitiva (ver secção 5.1).
- doentes com esclerose múltipla por surtos de exacerbação/remissão e que tiveram duas ou mais recidivas nos últimos dois anos.
- doentes com esclerose múltipla secundária progressiva com doença ativa, evidenciada pelas recidivas.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Betaferon deve ser iniciado sob controlo de um médico com experiência no tratamento desta doença.

#### Posologia

##### *Adultos*

A dose recomendada de Betaferon é de 250 microgramas (8,0 milhões UI), contidos em 1 ml de solução reconstituída (ver secção 6.6), injetada por via subcutânea, em dias alternados (dia sim, dia não).

##### *População pediátrica*

Não foram realizados ensaios clínicos formais ou estudos farmacocinéticos em crianças ou adolescentes. Contudo, dados limitados publicados sugerem que o perfil de segurança em adolescentes

dos 12 aos 16 anos de idade a receberem 8,0 milhões de UI de Betaferon por via subcutânea em dias alternados é similar ao verificado em adultos. Não existe informação sobre a utilização de Betaferon em crianças com menos de 12 anos de idade. Por conseguinte, Betaferon não deve ser utilizado nesta população.

Geralmente, recomenda-se titulação da dose no início do tratamento.

Os doentes devem iniciar com 62,5 microgramas (0,25 ml) por via subcutânea em dias alternados e aumentar lentamente para uma dose de 250 microgramas (1,0 ml) em dias alternados (ver Quadro A). O período de titulação pode ser ajustado se ocorrerem quaisquer reações adversas significativas. A fim de obter uma eficácia adequada, deve ser alcançada uma dose de 250 microgramas (1,0 ml) em dias alternados.

Encontra-se disponível uma embalagem de titulação composta por quatro embalagens triplas, para o período de titulação e tratamento inicial do doente com Betaferon. Esta embalagem satisfaz as necessidades do doente para as primeiras 12 injeções. As embalagens triplas estão marcadas com cores diferentes (ver secção 6.5).

Quadro A: Programação de titulação da dose\*

<b>dia do tratamento</b>	<b>dose</b>	<b>volume</b>
1, 3, 5	62,5 microgramas	0,25 ml
7, 9, 11	125 microgramas	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 microgramas	0,75 ml
19, 21, 23 e seguintes	250 microgramas	1,0 ml

\*O período de titulação pode ser ajustado se ocorrerem quaisquer reações adversas significativas.

A dose ótima ainda não se encontra completamente definida.

Até à data, não se sabe durante quanto tempo o doente deverá ser tratado. Existem dados de monitorização sob condições de ensaios clínicos controlados para doentes com EM por surtos de exacerbação/remissão até 5 anos e para doentes com EM secundária progressiva até 3 anos. Para a EM por surtos de exacerbação/remissão, foi demonstrada a eficácia da terapêutica durante os dois primeiros anos. Os dados disponíveis para os três anos adicionais são consistentes com a eficácia do tratamento contínuo de Betaferon durante todo o período de tempo.

Em doentes com um único acontecimento clínico sugestivo de esclerose múltipla, a progressão para a esclerose múltipla clinicamente definitiva foi significativamente retardada durante um período de cinco anos.

O tratamento não é recomendado em doentes com esclerose múltipla por surtos de exacerbação/remissão que sofreram menos de 2 recidivas durante os 2 anos anteriores ou em doentes com esclerose múltipla secundária progressiva cuja doença não se mostrou ativa nos últimos 2 anos.

No caso do doente não responder ao tratamento, por exemplo se apesar da terapêutica com Betaferon ocorrer uma progressão constante na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) durante 6 meses ou for necessário um tratamento de pelo menos 3 ciclos com ACTH ou corticosteroides durante um ano, a terapêutica com Betaferon deverá ser interrompida.

#### Modo de administração

Para injeção subcutânea.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

#### **4.3 Contraindicações**

- Doentes com história de hipersensibilidade ao interferão beta natural ou recombinante, albumina humana ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

- Doentes com depressão grave atual e/ou tendência suicida (ver secções 4.4 e 4.8).
- Doentes com doença hepática descompensada (ver secções 4.4, 4.5 e 4.8).

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

##### Doenças do sistema imunitário

A administração de citocinas a doentes com uma gamapatia monoclonal preexistente tem sido associada ao desenvolvimento da síndrome de transudação capilar sistémica com sintomas semelhantes ao choque e desfecho fatal.

##### Doenças gastrointestinais

Em casos raros observou-se pancreatite com a utilização de Betaferon, frequentemente associada a hipertrigliceridemia.

##### Doenças do sistema nervoso

O Betaferon deverá ser administrado com precaução em doentes com perturbações depressivas anteriores ou atuais, em particular nos que tenham antecedentes de tendência suicida (ver secção 4.3). Sabe-se que a depressão e tendência suicida ocorrem com maior frequência em doentes com esclerose múltipla e associado à utilização de interferão. Os doentes tratados com Betaferon devem ser avisados de que devem comunicar imediatamente ao médico assistente quaisquer sintomas de depressão e/ou tendência suicida. Os doentes com depressão devem ser cuidadosamente vigiados durante o tratamento com Betaferon e tratados de forma apropriada. Deverá ser considerada a descontinuação da terapia com Betaferon (ver também secções 4.3 e 4.8).

O Betaferon deverá ser administrado com precaução em doentes com história de convulsões e nos que recebam tratamento antiepilético, particularmente se a sua epilepsia não for adequadamente controlada com antiepiléticos (ver secções 4.5 e 4.8).

Este medicamento contém albumina humana e, por isso, acarreta um risco potencial de transmissão de doenças virais. O risco de transmissão da doença de Creutzfeld-Jacob (DCJ) não pode ser excluído.

##### Testes laboratoriais

São recomendados testes regulares à função tiroideia em doentes com história de disfunção da tiroide, ou como indicado clinicamente.

Para além dos testes laboratoriais normalmente necessários para a monitorização de doentes com esclerose múltipla, são recomendadas contagens completas do sangue e contagens diferenciais de leucócitos, contagens de plaquetas e análises bioquímicas do sangue, incluindo testes da função hepática (p. ex. AST (TGO), ALT (TGP) e Gama-GT), antes do início e em intervalos regulares a seguir à introdução da terapêutica com Betaferon, e de seguida periodicamente na ausência de sintomas clínicos.

Doentes com anemia, trombocitopenia, leucopenia (só ou em qualquer combinação) podem necessitar de uma monitorização mais intensiva das contagens completas do sangue, com contagem diferencial e contagem de plaquetas. Os doentes que desenvolvem neutropenia devem ser monitorizados atentamente quanto ao desenvolvimento de febre ou infeção. Existem notificações de trombocitopenia com diminuições profundas na contagem das plaquetas.

##### Afeções hepatobiliares

Nos ensaios clínicos, nos doentes tratados com Betaferon, ocorreu muito frequentemente elevação assintomática das transaminases séricas, na maior parte dos casos moderada e passageira. Tal como para os outros interferões beta, foram reportados raramente nos doentes tratados com Betaferon lesões hepáticas graves, incluindo casos de insuficiência hepática. Os acontecimentos mais graves ocorreram

muitas vezes em doentes expostos a outros fármacos ou substâncias cuja hepatotoxicidade é conhecida, ou na presença de comorbilidades (ex: doença maligna metastizada, infecção grave e sépsis, abuso de álcool).

Os doentes devem ser vigiados relativamente a sinais de lesão hepática. A ocorrência de subida das transaminases no soro deve determinar uma monitorização cuidadosa e investigação. A interrupção do tratamento com Betaferon deve ser considerada no caso dos níveis aumentarem significativamente ou se estiverem associados a sintomas clínicos, tais como icterícia. Na ausência de uma evidência clínica quanto a uma lesão hepática e após a normalização das enzimas hepáticas, pode ser considerado um reinício da terapêutica com uma monitorização apropriada das funções hepáticas.

#### Doenças renais e urinárias

Deve ter-se cuidado e considerar-se a monitorização atenta ao administrar interferão beta a doentes com insuficiência renal grave.

#### Síndrome nefrótica

Foram notificados casos de síndrome nefrótica com diferentes nefropatias subjacentes, incluindo glomeruloesclerose segmentar focal (GESF) colapsante, doença de lesão mínima (DLM), glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e glomerulopatia membranosa (GM), durante o tratamento com interferão beta. Os acontecimentos foram notificados em várias alturas durante o tratamento e podem ocorrer após vários anos de tratamento com interferão beta. Recomenda-se monitorização periódica de sinais ou sintomas precoces, como por exemplo edema, proteinúria e função renal alterada, especialmente em doentes com risco mais elevado de doença renal. É necessário o tratamento imediato da síndrome nefrótica e deve ser considerada a interrupção do tratamento com Betaferon.

#### Cardiopatias

Betaferon deve igualmente ser utilizado com cuidado em doentes com cardiopatias preexistentes. Os doentes com doença cardíaca significativa preexistente, tal como insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronária ou arritmia, devem ser monitorizados quanto ao agravamento da sua doença cardíaca, particularmente durante o início do tratamento com Betaferon.

Embora o Betaferon não tenha qualquer toxicidade cardíaca de ação direta conhecida, os sintomas da síndrome do tipo gripal associados aos interferões beta podem demonstrar-se difíceis para os doentes com doença cardíaca significativa preexistente. Durante o período de pós-comercialização foram recebidos muito raramente relatórios sobre o agravamento do estado cardíaco em doentes com uma doença cardíaca significativa preexistente, associada temporariamente ao início da terapêutica com Betaferon.

Foram notificados casos raros de cardiomiopatia. O tratamento deve ser suspenso caso ocorra esta situação e houver suspeita de uma relação com Betaferon.

#### Microangiopatia trombótica (MAT) e anemia hemolítica (AH)

Foram notificados casos de microangiopatia trombótica, manifestados como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) ou síndrome urémica hemolítica (SUH), incluindo casos fatais, durante o tratamento com medicamentos contendo interferão beta. As manifestações clínicas iniciais incluem trombocitopenia, aparecimento de hipertensão, febre, sintomas do sistema nervoso central (por exemplo, confusão, paresia) e função renal alterada. Os resultados laboratoriais sugestivos de MAT incluem uma diminuição da contagem plaquetária, aumento dos níveis séricos de lactato desidrogenase (LDH) devido a hemólise e esquizócitos (fragmentação eritrocitária) no esfregaço de sangue. Consequentemente, se forem observados sinais clínicos de MAT, recomenda-se que sejam feitos exames adicionais de contagem plaquetária, LDH sérica, esfregaço de sangue e função renal. Adicionalmente, casos de AH não associados com MAT, incluindo AH imune, têm sido notificados com medicamentos contendo interferão beta. Têm sido notificados casos com risco de vida e fatais. Têm sido notificados casos de MAT e/ou AH em vários momentos, durante o tratamento e podem ocorrer várias semanas a vários anos após o início do tratamento com interferão beta.

Caso seja diagnosticada a MAT e/ou AH, e houver suspeita de uma relação com Betaferon, é necessário tratamento imediato (considerar a transfusão plasmática no caso de MAT) e é recomendada a suspensão imediata de Betaferon.

#### Reações de hipersensibilidade

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade grave (reações agudas raras mas graves tais como broncoespasmo, anafilaxia e urticária). No caso das reações serem graves, o Betaferon deve ser suspenso e deve ser instituída uma intervenção médica adequada.

#### Reações no local de injeção

Reações no local de injeção, incluindo infecção no local de injeção e necrose no local da injeção, foram notificadas em doentes que utilizam Betaferon (ver secção 4.8). A necrose no local de injeção pode ser extensa e envolver a fáscia muscular, assim como a gordura e pode, por isso, resultar na formação de cicatrizes. Ocasionalmente são necessários desbridamentos e, com menor frequência, enxertos cutâneos, podendo a cicatrização levar até 6 meses.

Se o doente tiver gretas na pele que possam estar associadas ao inchaço ou à drenagem de fluido no local da injeção, o doente deve ser aconselhado a consultar o seu médico antes de prosseguir com as injeções de Betaferon.

Se o doente apresentar lesões múltiplas, o Betaferon deve ser suspenso até à sua cura. Doentes com lesões únicas podem continuar o tratamento com Betaferon, desde que a necrose não seja demasiadamente extensa, uma vez que em alguns doentes se verificou uma cicatrização da necrose no local da injeção durante o tratamento com Betaferon.

Para minimizar o risco de infecção no local da injeção e necrose no local da injeção, os doentes devem ser aconselhados a:

- utilizar uma técnica de injeção asséptica
- alternar o local da injeção em cada administração.

A incidência das reações no local da injeção pode ser reduzida através da utilização de um autoinjeter. No estudo principal de doentes com um único acontecimento clínico sugestivo de esclerose múltipla foi utilizado um autoinjeter na maioria dos doentes. As reações no local da injeção bem como as necroses no local da injeção foram observadas com menor frequência neste estudo do que em outros estudos principais.

O procedimento de autoadministração pelo doente deve ser revisto periodicamente, particularmente se ocorrerem reações no local da injeção.

#### Imunogenicidade

Como com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial para a imunogenicidade. Em ensaios clínicos controlados foram colhidas amostras de soro de 3 em 3 meses para a monitorização do desenvolvimento de anticorpos ao Betaferon.

Nos diferentes ensaios clínicos controlados em esclerose múltipla por surtos de exacerbação/remissão e em esclerose múltipla secundária progressiva, entre 23% e 41% dos doentes desenvolveram atividade sérica neutralizante do interferão beta-1b confirmada com, pelo menos, dois títulos positivos consecutivos; destes doentes, entre 43% e 55% converteram para um estado estável negativo de anticorpos (com base em dois títulos negativos consecutivos) durante o período de observação subsequente do respetivo estudo.

O desenvolvimento de atividade neutralizante nestes estudos está associado com uma redução na eficácia clínica apenas em relação à atividade recidivante. Algumas análises sugerem que este efeito pode ser maior em doentes com títulos mais elevados de atividade neutralizante.

No estudo de doentes com um único acontecimento clínico sugestivo de esclerose múltipla, a atividade neutralizante medida de 6 em 6 meses foi observada pelo menos uma vez em 32% (89) dos doentes

tratados de imediato com Betaferon; destes, 60% (53) voltaram ao estado negativo com base na última avaliação disponível no decurso do período de 5 anos. Durante este período, o desenvolvimento da atividade neutralizante foi associado a um aumento significativo de lesões ativas recentes e do volume de lesões em T2, na imagiologia por ressonância magnética. No entanto, tal não parece estar associado a redução na eficácia clínica (no que diz respeito ao tempo até à esclerose múltipla clinicamente definitiva (CDMS), tempo para progressão confirmada da EDSS e taxa de recidiva).

Não foram associados novos acontecimentos adversos ao desenvolvimento da atividade neutralizante.

Foi demonstrado *in vitro* que o Betaferon tem reação cruzada com o interferão beta natural. No entanto, este facto não foi investigado *in vivo* e o seu significado clínico é incerto.

Os dados em doentes que desenvolveram atividade neutralizante e que completaram o tratamento com Betaferon são escassos e inconclusivos.

A decisão de continuar ou interromper o tratamento deve ser baseada em todos os aspetos do estado da doença do doente e não apenas no estado da atividade neutralizante.

#### Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação.

Não é conhecido o efeito da administração, em dias alternados, de 250 microgramas (8,0 milhões UI) de Betaferon, no metabolismo dos medicamentos nos doentes com esclerose múltipla. A terapêutica com corticosteroides ou ACTH nas recidivas, durante períodos até 28 dias, foi bem tolerada nos doentes tratados com Betaferon.

Devido à falta de experiência clínica nos doentes com esclerose múltipla, não se recomenda o tratamento simultâneo com Betaferon e imunomoduladores, exceto corticosteroides ou ACTH.

Foi referido que os interferões provocam uma redução da atividade de enzimas dependentes do citocromo P450 hepático no ser humano e nos animais. O Betaferon deve ser administrado com cuidado, se associado a medicamentos com uma margem terapêutica estreita e que sejam largamente dependentes, para a depuração, do sistema citocrómico P450 hepático, p. ex., antiepilépticos. Adicionalmente deve ter-se precaução com qualquer medicação concomitante que possa exercer um efeito no sistema hematopoiético.

Não foram efetuados estudos de interação com medicamentos antiepilépticos.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Uma grande quantidade de dados (mais de 1000 resultados de gravidez) provenientes de registos com o interferão beta, registos nacionais e experiência pós-comercialização não indicam um risco acrescido de anomalias congénitas graves após exposição pré-conceção ou exposição durante o primeiro trimestre de gravidez. Contudo, a duração da exposição durante o primeiro trimestre é incerta, porque os dados foram recolhidos quando o uso de interferão beta era contra-indicado durante a gravidez e o tratamento foi provavelmente interrompido quando a gravidez foi detetada e/ou confirmada. A experiência com a exposição durante o segundo e terceiro trimestre é muito limitada.

Com base em dados animais (ver secção 5.3), existe um possível risco aumentado de aborto espontâneo. O risco de aborto espontâneo em mulheres grávidas expostas ao interferão beta não pode

ser avaliado adequadamente com base nos dados atualmente disponíveis, no entanto os dados não indicam um risco aumentado até agora.

Se clinicamente necessário, a utilização de Betaferon pode ser considerada durante a gravidez.

#### Amamentação

A informação limitada disponível sobre a excreção de interferão beta-1b no leite materno, em conjunto com as características químicas / fisiológicas do interferão beta, sugerem que os níveis de interferão beta-1b excretados no leite humano são negligenciáveis. Não se preveem efeitos nocivos para o recém-nascido/lactente amamentado.

O betaferon pode ser utilizado durante a amamentação.

#### Fertilidade

Não foram realizadas investigações sobre a fertilidade (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram realizados estudos sobre os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Os acontecimentos adversos relacionados com o sistema nervoso central e associados à administração de Betaferon, podem influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas em doentes suscetíveis.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

No início do tratamento é normal haver reações adversas mas, de um modo geral, passam com a continuação do tratamento. As reações adversas mais frequentemente observadas são um complexo de sintomas do tipo gripal (febre, arrepios, artralgia, mal-estar, sudação, cefaleia ou mialgia), que se deve principalmente aos efeitos farmacológicos do medicamento e reações no local da injeção. As reações no local da injeção ocorreram frequentemente após a administração de Betaferon. Vermelhidão, edema, descoloração, inflamação, dor, hipersensibilidade, infeção, necrose e reações não específicas foram significativamente associadas ao tratamento com 250 microgramas (8,0 milhões UI) de Betaferon.

As reações adversas mais graves notificadas incluem microangiopatia trombótica (MAT) e anemia hemolítica (HA).

Geralmente, a titulação da dose é recomendada no início do tratamento a fim de aumentar a tolerabilidade ao Betaferon (ver secção 4.2). Os sintomas do tipo gripal também podem ser reduzidos através da administração de fármacos anti-inflamatórios não esteroides. A incidência de reações no local da injeção pode ser reduzida pela utilização de um autoinjeter.

#### Lista tabelada de reações adversas

A listagem de acontecimentos adversos que se segue baseia-se em relatórios de ensaios clínicos e da vigilância pós-comercialização (*muito frequentes*  $\geq 1/10$ ; *frequentes*  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; *pouco frequentes*  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ , *raros*  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ , *muito raros*  $< 1/10.000$ ) do uso de Betaferon.


É utilizado o termo MedDRA mais adequado para descrever uma determinada reação e os seus sinónimos e condições relacionadas.

*Tabela 1: Reações adversas medicamentosas (RAM) com base em notificações de ensaios clínicos e identificadas durante a farmacovigilância após a comercialização (frequências – quando conhecidas – calculadas com base em dados de ensaios clínicos agrupados)*

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Frequência desconhecida
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	Contagem dos linfócitos reduzida (<1.500/mm <sup>3</sup> ) <sup>e</sup> , Contagem de glóbulos brancos reduzida (<3.000/mm <sup>3</sup> ) <sup>e</sup> , Contagem absoluta de neutrófilos reduzida (<1.500/mm <sup>3</sup> ) <sup>e</sup>	Linfadenopatia, Anemia	Trombocitopenia	Microangiopatia trombótica <sup>d</sup> incluindo púrpura trombocitopénica trombótica/ síndrome urémica hemolítica <sup>b</sup>	Anemia hemolítica <sup>a, d</sup>
<b>Doenças do sistema imunitário</b>				Reações anafiláticas	Síndrome de transudação capilar na gamapatia monoclonal preexistente <sup>a</sup>
<b>Doenças endócrinas</b>		Hipotiroidismo		Hipertiroidismo, Disfunção da tiroide	
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>		Peso aumentado, Peso reduzido	Triglicéridos sanguíneos aumentados	Anorexia <sup>a</sup>	
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>		Estado confusional	Tentativa de suicídio (ver também a secção 4.4), Labilidade emocional		Depressão, Ansiedade
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Cefaleia, Insónia		Convulsão		Tonturas
<b>Cardiopatias</b>		Taquicardia		Cardiomiopatia <sup>a</sup>	Palpitações
<b>Vasculopatias</b>		Hipertensão			Vasodilatação
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>		Dispneia		Broncospasmo <sup>a</sup>	Hipertensão arterial pulmonar <sup>c</sup>
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Dor abdominal			Pancreatite	Náuseas, Vómitos, Diarreia
<b>Afeções hepatobiliares</b>	Alanina aminotransferase aumentada (TGP > 5 vezes a linha de base) <sup>e</sup>	Aspartato aminotransferase aumentada (TGO > 5 vezes a linha de base) <sup>e</sup> , Bilirrubina sanguínea aumentada	Gama-glutamilttransferase aumentada, Hepatite	Lesão hepática, Insuficiência hepática <sup>a</sup>	
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Erupção cutânea, Perturbações cutâneas	Urticária, Prurido, Alopecia	Descoloração cutânea		

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Frequência desconhecida
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	Mialgia, Hipertonia, Artralgia				Lúpus eritematoso induzido por medicamentos
<b>Doenças renais e urinárias</b>	Urgência em urinar		Síndrome nefrótica, Glomerulosclerose (ver secção 4.4) <sup>a, b</sup>		
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>		Menorragia, Impotência, Metrorragia			Perturbações menstruais
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Reação no local da injeção (vários tipos <sup>f</sup> ), Sintomas do tipo gripal (complexo <sup>g</sup> ), Dor, Febre, Arrepios, Edema periférico, Astenia	Necrose no local da injeção, Dor torácica, Mal-estar			Transpiração

<sup>a</sup> RAM derivadas apenas durante a pós-comercialização.

<sup>b</sup> Efeito de classe para medicamentos contendo interferão beta (ver secção 4.4).

<sup>c</sup> Efeito de classe para medicamentos com interferão, consultar em Hipertensão arterial pulmonar.

<sup>d</sup> Têm sido notificados casos com risco de vida e/ou fatais.

<sup>e</sup> Anomalia laboratorial

<sup>f</sup> A reação no local de injeção (vários tipos) compreende todos os acontecimentos adversos que ocorrem no local de injeção (exceto necrose no local de injeção), i. e. os seguintes termos: atrofia no local de injeção, edema no local de injeção, hemorragia no local de injeção, hipersensibilidade no local de injeção, infeção no local de injeção, inflamação no local de injeção, massa no local de injeção, dor no local de injeção, reação no local de injeção.

<sup>g</sup> O “complexo de sintomas do tipo gripal” indica a síndrome da gripe e/ou uma combinação de pelo menos dois EAs de febre, arrepios, mialgia, mal-estar, transpiração.

#### Hipertensão arterial pulmonar

Foram notificados casos de hipertensão arterial pulmonar (HAP) com medicamentos contendo interferão beta. Os acontecimentos foram notificados em diferentes pontos temporais, incluindo até vários anos após o início do tratamento com o interferão beta.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

#### **4.9 Sobredosagem**

O interferão beta-1b foi administrado três vezes por semana por via intravenosa a doentes adultos com cancro, em doses individuais que atingiram 5.500 microgramas (176 milhões UI) sem que estes apresentassem acontecimentos adversos graves que pudessem comprometer as funções vitais.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

## 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Citocinas, Interferões,  
Código ATC: L03 AB 08

### Mecanismo de ação

Os interferões pertencem à família das citocinas que são proteínas naturais. Os interferões têm um peso molecular que varia entre 15.000 a 21.000 Daltons. Foram identificadas três classes principais de interferões: alfa, beta e gama. Os interferões alfa, interferão beta e interferão gama apresentam atividades biológicas sobreponíveis mas que são também distintas. As atividades do interferão beta-1b são restritas à espécie, pelo que a informação farmacológica mais pertinente sobre o interferão beta-1b deriva de estudos efetuados em culturas de células humanas ou de estudos humanos *in vivo*.

O interferão beta-1b mostrou possuir atividades antivirais e imunorreguladoras. Não se conhece bem o mecanismo pelo qual o interferão beta-1b exerce a sua ação na esclerose múltipla. Porém, sabe-se que as propriedades do interferão beta-1b, como modificador da resposta biológica, são mediadas através das suas interações com recetores celulares específicos encontrados à superfície de células humanas. A ligação do interferão beta-1b a estes recetores origina a expressão de um certo número de produtos de genes, que se pensa serem os mediadores das ações biológicas do interferão beta-1b. Alguns destes produtos foram medidos no soro e nas frações celulares do sangue colhido em doentes tratados com interferão beta-1b. O interferão beta-1b diminui a afinidade de ligação e aumenta a internalização e degradação do recetor do interferão gama. O interferão beta-1b aumenta também a atividade supressora das células mononucleares do sangue periférico.

Não foram efetuadas investigações separadas quanto à influência de Betaferon no sistema cardiovascular, no sistema respiratório e na função dos órgãos endócrinos.

### Eficácia e segurança clínicas

#### *Esclerose múltipla por surtos de exacerbação/remissão*

Foi realizado um ensaio clínico controlado com Betaferon em doentes com esclerose múltipla por surtos de exacerbação/remissão e capazes de andar sem assistência (EDSS de linha basal de 0 a 5,5). Os doentes que receberam Betaferon demonstraram uma redução na frequência (30%) e na gravidade das recidivas clínicas, bem como no número de hospitalizações devido à doença. Verificou-se, além disso, um prolongamento do intervalo de tempo sem exacerbações. Não há indícios de um efeito do Betaferon sobre a duração das exacerbações ou sobre os sintomas entre as exacerbações, não tendo sido observado qualquer efeito significativo sobre a progressão da doença na esclerose múltipla por surtos de exacerbação/remissão.

#### *Esclerose múltipla secundária progressiva*

Foram realizados dois ensaios clínicos controlados com Betaferon em que participaram no total 1.657 doentes com esclerose múltipla secundária progressiva (EDSS de linha basal de 3 a 6,5, i.e., os doentes conseguiam andar). Não fizeram parte do estudo os doentes com doença ligeira nem os que não conseguiam andar. Os dois estudos demonstraram resultados inconsistentes quanto ao tempo do marcador primário até à progressão confirmada, representando um atraso na progressão da incapacidade:

Um dos dois estudos demonstrou um atraso estatisticamente significativo no tempo até à progressão da incapacidade (Risco Relativo = 0,69, intervalo de confiança de 95% (0,55, 0,86),  $p=0,0010$ , correspondendo a uma redução do risco de 31% devido ao Betaferon) e no tempo até ficar confinado a uma cadeira de rodas (Risco Relativo = 0,61, intervalo de confiança de 95% (0,44, 0,85),  $p=0,0036$ , correspondendo a uma redução do risco de 39% devido ao Betaferon) em doentes que receberam Betaferon. Este efeito manteve-se ao longo do período de observação até 33 meses. O efeito do tratamento ocorreu em doentes a todos os níveis de incapacidade investigada e independentemente da atividade de recidiva.

No segundo ensaio do Betaferon na esclerose múltipla secundária progressiva, não foi observado qualquer atraso no tempo até à progressão da incapacidade. Existem indícios de que os doentes

incluídos neste estudo tinham de um modo geral a doença menos ativa do que no outro estudo sobre esclerose múltipla secundária progressiva.

Em meta-análises retrospectivas incluindo os dados de ambos os estudos, foi observado um efeito geral do tratamento que foi estatisticamente significativo ( $p=0,0076$ ; 8,0 milhões de UI de Betaferon contra todos os doentes tratados com placebo).

As análises retrospectivas realizadas em subgrupos demonstraram que é mais provável obter um efeito do tratamento sobre a progressão da incapacidade em doentes com doença ativa antes do início do tratamento (Risco Relativo 0,72, intervalo de confiança de 95% (0,59, 0,88),  $p=0,0011$ , correspondente a uma redução do risco de 28% devido ao Betaferon em doentes com recidivas ou com progressão acentuada de EDSS, 8,0 milhões de UI de Betaferon contra todos os doentes tratados com placebo).

Destas análises retrospectivas de subgrupos obtiveram-se indícios que sugerem que as recidivas bem como a progressão acentuada de EDSS (EDSS > 1 ponto ou > 0,5 pontos para EDSS  $\geq 6$  nos últimos dois anos) pode ajudar a identificar os doentes com doença ativa.

Em ambos os ensaios, os doentes com esclerose múltipla secundária progressiva que receberam Betaferon demonstraram uma redução na frequência (30%) das recidivas clínicas. Não existem quaisquer indícios de que o Betaferon tenha um efeito sobre a duração das recidivas.

#### *Acontecimento único sugestivo de esclerose múltipla*

Foi conduzido um ensaio clínico controlado com Betaferon em doentes com um único acontecimento clínico e com características de imagiologia por ressonância magnética sugestivas de esclerose múltipla (pelo menos duas lesões clinicamente silenciosas na imagiologia por ressonância magnética ponderada em T2). Foram incluídos os doentes com início monofocal ou multifocal da doença (i. e. doentes com evidências clínicas de uma única ou de pelo menos duas lesões, respetivamente, do sistema nervoso central). Qualquer doença diferente da esclerose múltipla que pudesse explicar melhor os sinais e os sintomas do doente tinha de ser excluída. Este estudo consistiu em duas fases, uma fase controlada por placebo seguida por uma fase pré-planeada de acompanhamento. A fase controlada por placebo decorreu ao longo de 2 anos ou até o doente desenvolver esclerose múltipla clinicamente definitiva (CDMS), fosse qual fosse que viesse primeiro. Após a fase controlada por placebo, os doentes entraram numa fase pré-planeada de acompanhamento com Betaferon para avaliar os efeitos do início imediato versus atrasado do tratamento com Betaferon, comparando os doentes inicialmente aleatorizados a Betaferon (“grupo de tratamento imediato”) ou a placebo (“grupo de tratamento atrasado”). Os doentes e os investigadores permaneceram cegos à alocação inicial ao tratamento.

*Tabela 2: Resultados de eficácia primária do estudo BENEFIT e do estudo de seguimento BENEFIT*

	Resultados no Ano 2 Fase controlada com placebo		Resultados no Ano 3 Seguimento aberto		Resultados no Ano 5 Seguimento aberto	
	Betaferon 250 mcg  n=292	Placebo  n=176	Betaferon imediato 250 mcg  n=292	Betaferon atrasado 250 mcg  n=176	Betaferon imediato 250 mcg  n=292	Betaferon atrasado 250 mcg  n=176
Número de doentes que completaram a fase do ensaio	271 (93%)	166 (94%)	249 (85%)	143 (81%)	235 (80%)	123 (70%)
<b>Variáveis de eficácia primária</b>						
<b>Tempo até à CDMS</b>						
<b>Estimativas de Kaplan-Meier</b>	28%	45%	37%	51%	46%	57%

<b>Redução do risco</b>	47% <i>versus</i> placebo	41% <i>versus</i> Betaferon atrasado	37% <i>versus</i> Betaferon atrasado		
<b>Índice de Risco relativo (HR) com intervalo de confiança de 95%</b>	HR = 0,53 [0,39; 0,73]	HR = 0,59 [0,42; 0,83]	HR = 0,63 [0,48; 0,83]		
<b>Teste de <i>log-rank</i></b>	p < 0,0001	p = 0,0011	p = 0,0027		
Betaferon prolongou o tempo até à CDMS em 363 dias, de 255 dias no grupo do placebo a 618 dias no grupo de Betaferon (com base no percentil 25)					
<b>Tempo até à EM de McDonald</b>					
<b>Estimativas de Kaplan-Meier</b>	69%	85%	Nenhum critério de avaliação primário		
<b>Redução do risco</b>	43% <i>versus</i> placebo				
<b>Índice de Risco relativo (HR) com intervalo de confiança de 95%</b>	HR = 0,57 [0,46; 0,71]				
<b>Teste de <i>log-rank</i></b>	p < 0,00001				
<b>Tempo até à progressão confirmada da EDSS</b>					
<b>Estimativas de Kaplan-Meier</b>	Nenhum critério de avaliação primário	16%	24%	25%	29%
<b>Redução do risco</b>		40% <i>versus</i> Betaferon atrasado	24% <i>versus</i> Betaferon atrasado		
<b>Índice de Risco relativo (HR) com intervalo de confiança de 95%</b>		HR = 0,60 [0,39; 0,92]	HR = 0,76 [0,52; 1,11]		
<b>Teste de <i>log-rank</i></b>		p = 0,022	p=0,177		

Na fase controlada por placebo, Betaferon atrasou a progressão desde o primeiro acontecimento clínico até à CDMS com significância estatística e relevância clínica. A robustez do efeito do tratamento também foi demonstrada pelo atraso na progressão para a esclerose múltipla, de acordo com os critérios de McDonald (Tabela 2).

As análises de subgrupos de acordo com os fatores de início de estudo, demonstraram evidência de eficácia na progressão para CDMS em todos os subgrupos avaliados. O risco de progressão para a CDMS num prazo de 2 anos foi mais elevado em doentes monofocais com pelo menos 9 lesões em T2 ou com intensificação por Gd em imagiologia de ressonância magnética cerebral no início do estudo. Em doentes multifocais, o risco de CDMS foi independente dos resultados de imagiologia por ressonância magnética no início do estudo, indicando um elevado risco de CDMS devido à disseminação da doença baseada nos achados clínicos. Por enquanto não existe uma definição bem estabelecida de um doente de alto risco, embora uma abordagem mais conservadora seja aceitar pelo menos nove lesões em T2 hiperintensas no exame inicial e pelo menos uma nova lesão em T2 ou uma nova lesão com intensificação por Gd num exame de seguimento pelo menos 1 mês após o exame inicial. De qualquer modo, o tratamento só deve ser considerado em doentes classificados como sendo de alto risco.

A terapêutica com Betaferon foi bem aceite tal como indicado por uma taxa elevada de finalização do ensaio (93% no grupo de Betaferon). Para aumentar a tolerabilidade de Betaferon foi aplicada

titulação da dose e foram administrados fármacos anti-inflamatórios não esteroides no início da terapêutica. Para além disso, a maioria dos doentes utilizou um autoinjeter ao longo do estudo.

Na fase de seguimento aberto, o efeito do tratamento na CDMS ainda era evidente após 3 e 5 anos (Tabela 2), apesar da maior parte dos doentes do grupo de placebo ter sido tratada com Betaferon pelo menos a partir do segundo ano. A progressão da EDSS (aumento confirmado da EDSS de, pelo menos, um ponto em comparação com o valor inicial) foi inferior no grupo de tratamento imediato (Tabela 2, efeito significativo após 3 anos, nenhum efeito significativo após 5 anos). A maior parte dos doentes dos dois grupos de tratamento não teve progressão da incapacidade durante o período de 5 anos. Não foi possível demonstrar uma evidência robusta de benefício do tratamento “imediato” sobre este parâmetro de evolução. Não foi perceptível qualquer benefício para a qualidade de vida (medida através de FAMS – *Functional Assessment of MS: Treatment Outcomed Index*), atribuível ao Betaferon imediato.

*Esclerose múltipla por surtos de exacerbação/remissão, esclerose múltipla secundária progressiva e acontecimento único sugestivo de esclerose múltipla*

O Betaferon foi eficaz em todos os estudos de esclerose múltipla na redução da atividade da doença (inflamação aguda do sistema nervoso central e alterações permanentes nos tecidos) conforme medição feita por imagiologia por ressonância magnética. A relação da atividade da doença de esclerose múltipla conforme medida por imagiologia por ressonância magnética e o resultado clínico ainda não foi totalmente esclarecida.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os níveis séricos de Betaferon foram avaliados em doentes e voluntários, através de ensaios biológicos não completamente específicos. Níveis séricos máximos de aproximadamente 40 UI/ml foram medidos 1 a 8 horas após injeção subcutânea de 500 microgramas (16,0 milhões UI) de interferão beta-1b. Através dos ensaios efetuados, estimou-se que a depuração média e as semividas das fases de eliminação do soro seriam, no máximo, de  $30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$  e de 5 horas, respetivamente.

As injeções de Betaferon administradas em dias alternados não originaram aumento do nível sérico e a farmacocinética parece não sofrer alteração durante a terapêutica.

A biodisponibilidade absoluta do interferão beta-1b administrado por via subcutânea foi de aproximadamente 50%.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram efetuados estudos de toxicidade aguda. Uma vez que os roedores não reagem ao interferão beta humano, efetuaram-se ensaios com doses repetidas em macacos rhesus. Observou-se uma hipertermia transitória, bem como um aumento significativo dos linfócitos e uma descida significativa dos trombócitos e neutrófilos segmentados.

Não foram realizados ensaios de longa duração. Os ensaios de reprodução realizados em macacos rhesus revelaram toxicidade materna e um aumento da taxa de aborto, resultando em mortalidade pré-natal. Não se observaram malformações nos animais sobreviventes.

Não foram realizadas investigações sobre a fertilidade. Não se observou no macaco uma influência no ciclo estro. A experiência com outros interferões sugere uma potencial diminuição na fertilidade masculina e feminina.

Num ensaio único sobre a genotoxicidade (teste de Ames) não se observou um efeito mutagénico. Não se efetuaram ensaios de carcinogenicidade. Um teste *in vitro* de transformação celular não evidenciou um potencial tumorigénico.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

## 6.1. Lista dos excipientes

### Frasco para injetáveis (com pó para solução injetável):

Albumina humana  
Manitol

### Solvente (solução de cloreto de sódio 5,4 mg/ml (0,54% p/v)):

Cloreto de sódio  
Água para preparações injetáveis

## 6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto com o solvente fornecido mencionado na secção 6.6.

## 6.3 Prazo de validade

2 anos.

Após reconstituição, recomenda-se que seja usado imediatamente. Contudo, foi demonstrada a estabilidade em condições de utilização durante 3 horas a 2–8 °C.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.  
Não congelar.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

### Frasco para injetáveis (com pó para solução injetável):

Frasco para injetáveis incolor (de vidro tipo I) de 3 ml, com rolha de borracha butilo (tipo I) e cápsula de alumínio e

### Solvente (com solução de cloreto de sódio 5,4 mg/ml (0,54% p/v)):

seringa pré-cheia (de vidro tipo I) de 2,25 ml com 1,2 ml de solvente.

### Tamanhos de embalagens

- Embalagem com 5 embalagens unitárias, cada uma contendo 1 frasco para injetáveis com pó, 1 seringa pré-cheia com solvente, 1 adaptador de frasco com agulha, 2 toalhetes de álcool ou
- Embalagem com 15 embalagens unitárias, cada uma contendo 1 frasco para injetáveis com pó, 1 seringa pré-cheia com solvente, 1 adaptador de frasco com agulha, 2 toalhetes de álcool ou
- Embalagem com 14 embalagens unitárias, cada uma contendo 1 frasco para injetáveis com pó, 1 seringa pré-cheia com solvente, 1 adaptador de frasco com agulha, 2 toalhetes de álcool ou
- Embalagem com 12 embalagens unitárias, cada uma contendo 1 frasco para injetáveis com pó, 1 seringa pré-cheia com solvente, 1 adaptador de frasco com agulha, 2 toalhetes de álcool ou
- Embalagem de 2 meses com 2 x 14 embalagens unitárias, cada uma contendo 1 frasco para injetáveis com pó, 1 seringa pré-cheia com solvente, 1 adaptador de frasco para injetáveis com agulha, 2 toalhetes de álcool ou
- Embalagem de 3 meses com 3 x 14 embalagens unitárias, cada uma contendo 1 frasco para injetáveis com pó, 1 seringa pré-cheia com solvente, 1 adaptador de frasco para injetáveis com agulha, 2 toalhetes de álcool ou
- Embalagem de 3 meses com 3 x 15 embalagens unitárias, cada uma contendo 1 frasco para injetáveis com pó, 1 seringa pré-cheia com solvente, 1 adaptador de frasco para injetáveis com agulha, 2 toalhetes de álcool ou

- Embalagem de titulação para titulação de dose com 4 embalagens triplas, com numeração e cor diferentes:
    - amarela, com o número “1” (dias de tratamento 1,3 e 5; marcações na seringa de 0,25 ml),
    - vermelha, com o número “2” (dias de tratamento 7, 9 e 11; marcações na seringa de 0,5 ml)
    - verde, com o número “3” (dias de tratamento 13, 15 e 17; marcações na seringa de 0,75 ml)
    - azul, com o número “4” (dias de tratamento 19, 21 e 23; marcações na seringa de 0,25, 0,5, 0,75 e 1 ml)
- Cada embalagem tripla contém 3 frascos para injetáveis com pó, 3 seringas pré-cheias com solvente, 3 adaptadores de frascos para injetáveis com agulha pré-conectada e 6 toalhetes de álcool.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

### Reconstituição:

Para a reconstituição do interferão beta-1b liofilizado injetável, ligar o adaptador do frasco para injetáveis com a agulha, ao frasco para injetáveis. Ligar a seringa pré-cheia com solvente ao adaptador do frasco para injetáveis e injetar os 1,2 ml do solvente (solução de cloreto de sódio 5,4 mg/ml, (0,54% p/v)) no frasco para injetáveis do Betaferon. Dissolver completamente o pó sem agitar. Após a reconstituição, extrair 1,0 ml do frasco para injetáveis para a seringa, para a administração de 250 microgramas de Betaferon. Para a titulação da dose no início do tratamento, extrair o volume correspondente, como indicado na secção 4.2.

Remover o frasco para injetáveis com o adaptador da seringa pré-cheia antes da injeção. Betaferon também pode ser administrado com um autoinjeter adequado.

### Inspeção antes da utilização

Inspeccionar, visualmente, o produto reconstituído antes da sua utilização. O produto reconstituído é incolor a amarelo claro e ligeiramente opalescente a opalescente.

Rejeitar o produto antes de utilizar, caso este contenha partículas ou esteja descolorado.

### Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemanha

## **8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/95/003/005  
EU/1/95/003/006  
EU/1/95/003/007  
EU/1/95/003/008  
EU/1/95/003/009  
EU/1/95/003/010  
EU/1/95/003/011  
EU/1/95/003/012

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 30 novembro 1995

Data da última renovação: 31 janeiro 2006

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

12/2022

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Dr.-Boehringer-Gasse 5-11  
A-1121 Viena  
Áustria

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Bayer AG  
Müllerstraße 178  
13353 Berlin  
Alemanha

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

### EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO BLUEBOX)

#### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Betaferon 250 microgramas/ml, pó e solvente para solução injetável  
interferão beta-1b

#### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml contém 250 microgramas (8,0 milhões UI) de interferão beta-1b quando reconstituído.

#### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Albumina humana, manitol

#### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

**Embalagem múltipla com 15 embalagens unitárias, cada uma contendo:**

**Embalagem múltipla com 5 embalagens unitárias, cada uma contendo:**

**Embalagem múltipla com 14 embalagens unitárias, cada uma contendo:**

**Embalagem múltipla com 12 embalagens unitárias, cada uma contendo:**

**I. 1 frasco para injetáveis com pó para solução injetável** contém 300 microgramas (9,6 milhões UI). Após a reconstituição, 1 ml contém 250 microgramas (8,0 milhões UI) de interferão beta-1b\*.

**II. 1 seringa pré-cheia com 1,2 ml de solvente para reconstituição** contém solução de cloreto de sódio 5,4 mg/ml.

**III: 1 adaptador de frasco para injetáveis com agulha + 2 toalhetes de álcool**

\* Betaferon é formulado de maneira a conter um excedente calculado de 20 %.

#### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para injeção subcutânea depois de reconstituição com 1,2 ml de solvente.  
Administração única.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

#### 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

Após reconstituição, recomenda-se que seja usado imediatamente. Foi demonstrada estabilidade em condições de utilização durante 3 horas a 2–8 °C.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.

Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemanha

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/95/003/005  
EU/1/95/003/006  
EU/1/95/003/009  
EU/1/95/003/011

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Betaferon

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM PARA VÁRIOS MESES (INCLUINDO BLUEBOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Betaferon 250 microgramas/ml, pó e solvente para solução injetável  
interferão beta-1b

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 ml contém 250 microgramas (8,0 milhões UI) de interferão beta-1b quando reconstituído.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: Albumina humana, manitol

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

**Embalagem de 3 meses constituída por 45 (3x15) embalagens unitárias, cada uma contendo:**

**Embalagem de 3 meses constituída por 42 (3x14) embalagens unitárias, cada uma contendo:**

**Embalagem de 2 meses constituída por 28 (2x14) embalagens unitárias, cada uma contendo:**

- I. 1 frasco para injetáveis com pó para solução injetável** contém 300 microgramas (9,6 milhões UI). Após reconstituição, 1 ml contém 250 microgramas (8,0 milhões UI) de interferão beta-1b\*.
- II. 1 seringa pré-cheia com 1,2 ml de solvente para reconstituição** contém solução de cloreto de sódio 5,4 mg/ml.
- III. 1 adaptador de frasco para injetáveis com agulha + 2 toalhetes de álcool**

\*Betaferon é formulado de maneira a conter um excedente calculado de 20 %.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para injeção subcutânea após reconstituição com 1,2 ml de solvente.  
Administração única.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

Após reconstituição, recomenda-se que seja usado imediatamente. Foi demonstrada estabilidade em condições de utilização durante 3 horas a 2°C-8°C.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.

Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemanha

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/95/003/007  
EU/1/95/003/010  
EU/1/95/003/012

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Betaferon

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

### EMBALAGEM EXTERIOR DE EMBALAGEM MÚLTIPLA COMO UMA EMBALAGEM INTERMÉDIA DE EMBALAGEM PARA VÁRIOS MESES (SEM BLUEBOX)

#### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Betaferon 250 microgramas/ml, pó e solvente para solução injetável  
interferão beta-1b

#### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml contém 250 microgramas (8,0 milhões UI) de interferão beta-1b quando reconstituído.

#### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Albumina humana, manitol

#### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

**Embalagem constituída por 15 embalagens unitárias, parte de uma embalagem de 3 meses contendo 45 (3 x 15) embalagens unitárias. Não é permitida a venda individual de embalagens unitárias.**

**Embalagem constituída por 14 embalagens unitárias, parte de uma embalagem de 3 meses contendo 42 (3 x 14) embalagens unitárias. Não é permitida a venda individual de embalagens unitárias.**

**Embalagem constituída por 14 embalagens unitárias, parte de uma embalagem de 2 meses contendo 28 (2 x 14) embalagens unitárias. Não é permitida a venda individual de embalagens unitárias.**

**Cada embalagem unitária contém:**

- I. 1 frasco para injetáveis com pó para solução injetável** contém 300 microgramas (9,6 milhões UI). Após reconstituição, 1 ml contém 250 microgramas (8,0 milhões UI) de interferão beta-1b\*.
- II. 1 seringa pré-cheia com 1,2 ml de solvente para reconstituição** contém solução de cloreto de sódio 5,4 mg/ml.
- III. 1 adaptador de frasco para injetáveis com agulha + 2 toalhetes de álcool**

\*Betaferon é formulado de maneira a conter um excedente calculado de 20 %.

#### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para injeção subcutânea após reconstituição com 1,2 ml de solvente.  
Administração única.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

Após reconstituição, recomenda-se que seja usado imediatamente. Foi demonstrada a estabilidade em condições de utilização durante 3 horas a 2°C-8°C.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.  
Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemanha

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/95/003/007  
EU/1/95/003/010  
EU/1/95/003/012

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Betaferon

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM UNITÁRIA COMO UMA EMBALAGEM INTERMÉDIA DE EMBALAGENS MÚLTIPLAS OU DE EMBALAGENS PARA VÁRIOS MESES (SEM BLUEBOX)**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Betaferon 250 microgramas/ml, pó e solvente para solução injetável  
interferão beta-1b

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 ml contém 250 microgramas (8,0 milhões UI) de interferão beta-1b quando reconstituído.

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: Albumina humana, manitol

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

**Parte de uma embalagem múltipla contendo 15 embalagens unitárias. Não é permitida a venda individual de embalagens unitárias.**

**Parte de uma embalagem múltipla contendo 5 embalagens unitárias. Não é permitida a venda individual de embalagens unitárias.**

**Parte de uma embalagem contendo 15 embalagens unitárias numa embalagem de 3 meses com 3 x 15 embalagens unitárias. Não é permitida a venda individual de embalagens unitárias.**

**Parte de uma embalagem múltipla contendo 14 embalagens unitárias. Não é permitida a venda individual de embalagens unitárias.**

**Parte de uma embalagem contendo 14 embalagens unitárias numa embalagem de 3 meses com 3 x 14 embalagens unitárias. Não é permitida a venda individual de embalagens unitárias.**

**Parte de uma embalagem múltipla contendo 12 embalagens unitárias. Não é permitida a venda individual de embalagens unitárias.**

**Parte de uma embalagem contendo 14 embalagens unitárias numa embalagem de 2 meses com 2 x 14 embalagens unitárias. Não é permitida a venda individual de embalagens unitárias.**

1 frasco para injetáveis com pó: 300 microgramas (9,6 milhões UI) por frasco para injetáveis. Quando reconstituído, 250 microgramas/ml (8,0 milhões UI/ml) de interferão beta-1b.

1 seringa pré-cheia com 1,2 ml de solvente: solução de cloreto de sódio 5,4 mg/ml,

1 adaptador de frasco para injetáveis com agulha + 2 toalhetes de álcool

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para injeção subcutânea após reconstituição com 1,2 ml de solvente.

Administração única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

Após reconstituição, recomenda-se que seja usado imediatamente. Foi demonstrada a estabilidade em condições de utilização durante 3 horas a 2°C-8°C.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.  
Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemanha

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/95/003/005  
EU/1/95/003/006  
EU/1/95/003/007  
EU/1/95/003/009  
EU/1/95/003/010  
EU/1/95/003/011  
EU/1/95/003/012

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Betaferon

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM DE TITULAÇÃO COM 4x1 EMBALAGENS TRIPLAS (3 FRASCOS PARA INJETÁVEIS/3 SERINGAS PRÉ-CHEIAS) PARA AS(OS) PRIMEIRAS(OS) 12 INJEÇÕES/DIAS DE TRATAMENTO (INCLUINDO BLUEBOX)**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Betaferon 250 microgramas/ml, pó e solvente para solução injetável  
interferão beta-1b

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 ml contém 250 microgramas (8,0 milhões UI) de interferão beta-1b quando reconstituído.

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: Albumina humana, manitol

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

**Embalagem de titulação  
com 4 embalagens triplas, cada uma contendo:**

- I. 3 frascos para injetáveis com pó para solução injetável**, cada um contendo 300 microgramas (9,6 milhões UI). Após reconstituição, 1 ml contém 250 microgramas (8,0 milhões UI) de interferão beta-1b\*.
- II. 3 seringas pré-cheias com solvente para reconstituição**, cada uma contendo 1,2 ml de solução de cloreto de sódio 5,4 mg/ml.
- III. 3 adaptadores de frascos para injetáveis com agulhas + 6 toalhetes de álcool**

\* Betaferon é formulado de maneira a conter um excedente de 20 %.

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para injeção subcutânea depois de reconstituição com 1,2 ml de solvente.  
Administração única.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

Após reconstituição, recomenda-se que seja usado imediatamente. Foi demonstrada estabilidade em condições de utilização durante 3 horas a 2–8 °C.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.  
Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemanha

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/95/003/008

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

Utilize a embalagem tripla amarela N° 1 para os dias de tratamento 1, 3 e 5  
Utilize a embalagem tripla vermelha N° 2 para os dias de tratamento 7, 9 e 11  
Utilize a embalagem tripla verde N° 3 para os dias de tratamento 13, 15 e 17  
Utilize a embalagem tripla azul N° 4 para os dias de tratamento 19, 21 e 23

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Betaferon

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM DA EMBALAGEM TRIPLA (3 FRASCOS PARA INJETÁVEIS/3 SPC) COMO EMBALAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM DE TITULAÇÃO (SEM BLUEBOX)**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Betaferon 250 microgramas/ml, pó e solvente para solução injetável  
interferão beta-1b

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 ml contém 250 microgramas (8,0 milhões UI) de interferão beta-1b quando reconstituído.

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: Albumina humana, manitol

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Embalagem tripla 1

1ª fase de dosagem (0,25 ml) para os dias de tratamento 1, 3, 5

Embalagem tripla 2

2ª fase de dosagem (0,5 ml) para os dias de tratamento 7, 9, 11

Embalagem tripla 3

3ª fase de dosagem (0,75 ml) para os dias de tratamento 13, 15, 17

Embalagem tripla 4

4ª fase de dosagem (1,0 ml) para os dias de tratamento 19, 21, 23

Parte de uma embalagem de titulação. Não vender individualmente.

3 frascos para injetáveis com pó: 300 microgramas (9,6 MUI) por frasco. Quando reconstituído, 250 microgramas/ml (8,0 MUI/ml) de interferão beta-1b.

3 seringas pré-cheias com 1,2 ml de solvente: solução de cloreto de sódio 5,4 mg/ml,

3 adaptadores de frascos para injetáveis com agulhas + 6 toalhetes de álcool

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para injeção subcutânea depois de reconstituição com 1,2 ml de solvente.

Administração única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

Após reconstituição, recomenda-se que seja usado imediatamente. Foi demonstrada estabilidade em condições de utilização durante 3 horas a 2–8 °C.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.  
Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemanha

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/95/003/008

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO (texto para o interior da tampa)**

**Caro doente,**

A embalagem tripla 1 foi concebida para o ajudar a preparar as 3 primeiras injeções (dias 1, 3 e 5). Utilize **todo** o solvente da seringa para dissolver o pó de Betaferon do frasco para injetáveis.

Depois aspire a solução **até à marca na seringa:**  
**0,25 ml** para as primeiras três injeções (no dia 1, 3 e 5 do tratamento).  
**Elimine o frasco com a restante solução.**

**Caro doente,**

A embalagem tripla 2 foi concebida para o ajudar a preparar as próximas 3 injeções (dias 7, 9 e 11).  
Utilize **todo** o solvente da seringa para dissolver o pó de Betaferon do frasco para injetáveis.  
Depois aspire a solução **até à marca na seringa:**  
**0,5 ml** para as injeções no dia 7, 9 e 11 do tratamento).

**Elimine o frasco com a restante solução.**

**Caro doente,**

A embalagem tripla 3 foi concebida para o ajudar a preparar as próximas 3 injeções (dias 13, 15 e 17).  
Utilize **todo** o solvente da seringa para dissolver o pó de Betaferon do frasco para injetáveis.  
Depois aspire a solução **até à marca na seringa:**  
**0,75 ml** para as injeções no dia 13, 15 e 17 do tratamento).

**Elimine o frasco com a restante solução.**

**Caro doente,**

A embalagem tripla 4 foi concebida para o ajudar a preparar as próximas 3 injeções (dias 19, 21 e 23).  
Utilize **todo** o solvente da seringa para dissolver o pó de Betaferon do frasco para injetáveis.  
Depois aspire a solução **até à marca na seringa:**  
**1,0 ml** para as injeções no dia 19, 21 e 23 do tratamento).

**Elimine o frasco com a restante solução.**

## 16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Betaferon

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**ROTULAGEM DE SERINGA PRÉ-CHEIA (SOLVENTE)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Solvente para a reconstituição de Betaferon  
1,2 ml solução de cloreto de sódio 5,4 mg/ml

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1,2 ml

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**ROTULAGEM DE FRASCO PARA INJETÁVEL (BETA FERON)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Betaferon 250 microgramas/ml, pó para solução injetável  
interferão beta-1b Via subcutânea

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

Após reconstituição, recomenda-se que seja usado imediatamente. Foi demonstrada estabilidade em condições de utilização durante 3 horas a 2–8 °C.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

250 mcg (8 MUI) por ml após reconstituição

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Betaferon 250 microgramas/ml, pó e solvente para solução injetável interferão beta-1b

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode precisar de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Betaferon e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Betaferon
3. Como utilizar Betaferon
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Betaferon
6. Conteúdo da embalagem e outras informações  
Anexo – procedimento de autoinjeção

#### **1. O que é Betaferon e para que é utilizado**

##### **O que é Betaferon**

Betaferon é um tipo de medicamento conhecido como interferão, utilizado para tratar a esclerose múltipla. Os interferões são proteínas produzidas pelo organismo que o ajudam a combater ataques ao sistema imunitário como, por exemplo, infeções virais.

##### **Como atua Betaferon**

A **esclerose múltipla (EM)** é uma doença de longa duração que afeta o sistema nervoso central (SNC), especialmente o funcionamento do cérebro e da espinal medula. Na EM, a inflamação destrói a bainha protetora (chamada *mielina*) que envolve os nervos do SNC, impedindo os nervos de funcionarem devidamente. Este processo é chamado *desmielinização*.

A causa exata da EM é desconhecida. Pensa-se que uma resposta anormal do sistema imunitário do corpo tem um papel importante no processo que danifica o SNC.

A **lesão do SNC** pode ocorrer durante uma crise de EM (*recidiva*). Pode causar uma incapacidade temporária, como dificuldade em andar. Os sintomas podem desaparecer completa ou parcialmente. Demonstrou-se que o interferão beta-1b modifica a resposta do sistema imunitário e ajuda a diminuir a atividade da doença.

##### **Como é que Betaferon ajuda a combater a sua doença**

**Acontecimento clínico único indicando um elevado risco de desenvolvimento de esclerose múltipla:** demonstrou-se que Betaferon atrasou a progressão para esclerose múltipla definitiva.

**Esclerose múltipla por surtos de exacerbação-remissão:** as pessoas com EM por surtos de exacerbação-remissão têm crises ocasionais ou recidivas durante as quais os sintomas sofrem um agravamento evidente. Demonstrou-se que Betaferon reduz o número de crises e torna-as menos graves. Reduz também o número de hospitalizações causadas pela doença e prolonga o intervalo de tempo entre recidivas.

**Esclerose múltipla secundária progressiva:** em alguns casos, as pessoas com EM por surtos de exacerbação-remissão notam que os seus sintomas aumentam e que progridem para uma outra forma de EM denominada EM secundária progressiva. Com esta forma da doença, as pessoas notam um aumento crescente da sua incapacidade, quer tenham ou não recidivas. Betaferon pode diminuir o número e a gravidade das crises e atrasar a progressão da incapacidade.

### Para que é utilizado Betaferon

#### Betaferon está indicado para a utilização em doentes

- ▶ **que tiveram pela primeira vez sintomas que indicam um alto risco de desenvolvimento de esclerose múltipla.** O seu médico irá excluir todos os outros motivos que possam explicar estes sintomas antes de ser tratado.
- ▶ **que têm esclerose múltipla por surtos de exacerbação-remissão, com pelo menos duas recidivas nos últimos dois anos.**
- ▶ **que têm esclerose múltipla secundária progressiva com doença ativa evidenciada por recidivas.**

## 2. O que precisa de saber antes de utilizar Betaferon

### Não utilize Betaferon

- **se tem alergia (*hipersensibilidade*)** ao interferão beta natural ou recombinante, à albumina humana ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- **se sofre presentemente de uma depressão grave e/ou pensamentos suicidas** (ver “Advertências e precauções” e secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”).
- **se tem uma doença hepática grave** (ver “Advertências e precauções”, “Outros medicamentos e Betaferon” e secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”).
  - ▶ **Informe o seu médico** no caso de alguma das situações acima indicadas se aplicar a si.

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Betaferon:

- **Se tem uma *gamapatia monoclonal*.** Esta é uma doença do sistema imunitário na qual é detetada uma proteína anormal no sangue. Podem desenvolver-se problemas ao nível dos vasos sanguíneos pequenos (*capilares*) durante a utilização de medicamentos como Betaferon (*síndrome de transudação capilar sistémica*). Esta síndrome pode causar choque (*colapso*) e ser mesmo fatal.
- **Se já sofreu de depressão ou está deprimido, ou se teve anteriormente pensamentos suicidas.** O seu médico monitorizá-lo-á cuidadosamente durante o tratamento. Se a sua depressão e/ou pensamentos suicidas forem graves, não lhe será receitado Betaferon (ver também “Não utilize Betaferon”).
- **Se alguma vez teve convulsões ou se está a tomar medicamentos para tratar a epilepsia (*antiepiléticos*),** o seu médico monitorizará cuidadosamente o seu tratamento (ver também “Outros medicamentos e Betaferon” e secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”).
- **Se tem problemas renais graves,** o seu médico pode monitorizar a sua função renal durante o tratamento.

O seu médico também necessita de saber o seguinte enquanto estiver a utilizar Betaferon:

- **Se tiver sintomas como comichão em todo o corpo, inchaço da face e/ou da língua ou falta de ar súbita.** Estes podem ser sintomas de uma reação alérgica grave (*hipersensibilidade*) que podem pôr a vida em risco.
- **No caso de se sentir visivelmente mais triste ou desesperado do que antes do tratamento com Betaferon, ou se desenvolver pensamentos suicidas.** Se começar a sentir-se deprimido enquanto está a utilizar Betaferon, pode necessitar de um tratamento especial, o seu médico vigiá-lo-á com frequência e pode também considerar parar o seu tratamento. Se sofrer de uma depressão grave e/ou tiver pensamentos suicidas, não será tratado com Betaferon (ver também “Não utilize Betaferon”).
- **No caso de detetar nódos negros anormais, uma hemorragia excessiva depois de um ferimento ou se lhe parece que está a ter muitas infeções.** Estes podem ser sintomas de uma diminuição da contagem das suas células sanguíneas ou do número de plaquetas no seu sangue (células que ajudam o sangue a coagular). Pode ter necessidade de uma monitorização adicional por parte do seu médico.
- **Se tiver perda de apetite, cansaço, sensação de enjoos (*náuseas*), vômitos repetidos e, especialmente, se tiver comichão generalizada, amarelecimento da pele ou do branco dos olhos, ou se lhe aparecem nódos negros com facilidade.** Estes sintomas podem sugerir problemas com o seu fígado. Durante os estudos clínicos ocorreram alterações dos valores da função hepática em doentes tratados com Betaferon. Como com os outros interferões beta, foi comunicada raramente lesão hepática grave, incluindo casos de insuficiência hepática, em doentes medicados com Betaferon. Os casos mais graves foram comunicados em doentes que estavam a tomar outros medicamentos ou que sofriam de doenças que afetam o fígado (p. ex., alcoolismo, infeção grave).
- **Se tiver sintomas como batimento cardíaco irregular, inchaço dos tornozelos ou pernas ou falta de ar.** Estes podem sugerir uma doença do músculo cardíaco (*cardiomiopatia*) que foi comunicada raramente em doentes que estavam a utilizar Betaferon.
- **Se tiver uma dor no abdómen que irradia para as costas e/ou sentir enjoos ou tiver febre.** Estes podem sugerir uma inflamação do pâncreas (*pancreatite*), que foi comunicada com a utilização de Betaferon. Esta está muitas vezes associada a um aumento de certas gorduras no sangue (*triglicéridos*).
  - ▶ **Pare de utilizar Betaferon e informe imediatamente o seu médico** se qualquer um destes sintomas se manifestar.

#### **Outros aspetos a considerar enquanto estiver a utilizar Betaferon**

- **Vai necessitar de fazer análises ao sangue** para determinar o número de células sanguíneas, os valores bioquímicos do sangue e as enzimas hepáticas. Estas serão feitas **antes de começar a utilizar Betaferon, com regularidade depois de ser iniciado o tratamento com Betaferon e periodicamente durante o tratamento**, mesmo que não tenha sintomas especiais. Estas análises ao sangue serão efetuadas como complemento das análises que faz habitualmente para monitorizar a EM.
- **Se tiver uma doença cardíaca, os sintomas de tipo gripal que ocorrem com frequência no início do tratamento, poderão ser mais debilitantes.** Betaferon deve ser utilizado com precaução e o seu médico vigiá-lo-á para detetar qualquer agravamento da sua doença cardíaca, especialmente no início do tratamento. Betaferon por si só não afeta diretamente o coração.
- **Efetuará um controlo da função da glândula tiroide** com regularidade ou sempre que o seu médico o considerar necessário por outras razões.

- **Betaferon contém albumina humana e constitui, portanto, um risco potencial de transmissão de doenças virais.** Não se pode excluir um risco de transmissão da doença de Creutzfeld-Jacob (DCJ).
- **Durante o tratamento com Betaferon o seu organismo pode produzir substâncias denominadas anticorpos neutralizantes,** que podem reagir com Betaferon (*atividade neutralizante*). Ainda não é claro se estes anticorpos neutralizantes diminuem a eficácia do tratamento. Os anticorpos neutralizantes não são produzidos em todos os doentes. Presentemente não é possível prever quais são os doentes que pertencem a este grupo.
- **Durante o tratamento com Betaferon podem ocorrer problemas renais, incluindo cicatrização (glomerulosclerose), que podem reduzir a sua função renal.** O seu médico pode efetuar testes para verificar o funcionamento dos seus rins.
- **Podem ocorrer coágulos sanguíneos em vasos sanguíneos pequenos durante o seu tratamento.** Estes coágulos sanguíneos podem afetar os seus rins. Isto pode ocorrer várias semanas a vários anos após iniciar Betaferon. O seu médico pode querer avaliar a sua tensão arterial, sangue (contagem de plaquetas) e a função dos seus rins.
- **Durante o seu tratamento pode ocorrer palidez, pele amarela ou urina de cor escura, possivelmente acompanhada por tonturas anormais, cansaço ou falta de ar.** Estes podem ser sintomas de uma degradação dos glóbulos vermelhos. Isto pode ocorrer várias semanas a vários anos após iniciar Betaferon. O seu médico pode efetuar análises ao sangue. Informe o seu médico sobre outros medicamentos que está a tomar ao mesmo tempo que Betaferon.

### Reações no local de injeção

**Durante o tratamento com Betaferon é provável que tenha reações no local de injeção.** Os sintomas incluem vermelhidão, edema, alteração da cor da pele, inflamação, dor e hipersensibilidade. A infeção à volta do local de injeção e a rutura da pele e a lesão dos tecidos (*necrose*) foram comunicadas com menos frequência. As reações no local de injeção normalmente tornam-se menos frequentes com o decorrer do tempo.

A rutura da pele e dos tecidos no local de injeção pode dar origem à formação de cicatrizes. Se esta for grave, o médico poderá ter de remover matéria estranha e o tecido morto (*desbridamento*) e, com menor frequência, são necessários enxertos de pele e a cicatrização pode demorar até 6 meses.

**Para diminuir o risco de ter uma reação no local de injeção, tais como infeção ou necrose, deve:**

- utilizar uma técnica de injeção estéril (*assética*),
- alternar os locais de injeções em cada injeção (ver Anexo “Procedimento de autoinjeção”, Parte II, na segunda parte deste folheto).

As reações no local de injeção podem ocorrer com menor frequência se utilizar um dispositivo autoinjeter e alternando os locais de injeção. O seu médico ou enfermeiro pode dar-lhe mais informações sobre este tipo de dispositivo.

**Se tiver gretas na pele que possam estar associadas a inchaço ou a derrame de fluido no local da injeção:**

- ▶ **Pare as injeções de Betaferon** e fale com o seu médico.
- ▶ **Se tiver apenas um local de injeção dorido (*lesão*) e a lesão dos tecidos (*necrose*) não for muito extensa, pode continuar a utilizar Betaferon.**
- ▶ **Se tiver mais do que um local de injeção dorido (*lesões múltiplas*)** deve parar de utilizar Betaferon até a sua pele cicatrizar.

**O seu médico verificará regularmente o modo como se autoinjeta**, especialmente se tiver tido reações no local de injeção.

### **Crianças e adolescentes**

Não foram realizados ensaios clínicos formais em crianças e adolescentes.

Contudo, existem alguns dados disponíveis em crianças e adolescentes dos 12 aos 16 anos. Estes dados sugerem que o perfil de segurança a partir desta idade é o mesmo que em adultos relativamente à utilização de Betaferon na dose de 8,0 milhões de UI sob a pele em dias alternados. Não existe qualquer informação sobre a utilização de Betaferon em crianças com menos de 12 anos de idade. Portanto, Betaferon não deve ser utilizado nesta população.

### **Outros medicamentos e Betaferon**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Não foram realizados estudos de interação formais para verificar se Betaferon afeta outros medicamentos ou se é afetado por eles.

Não se recomenda a utilização de Betaferon com outros medicamentos que modificam a resposta do sistema imunitário, exceto com medicamentos anti-inflamatórios chamados *corticosteroides* ou com a *hormona adrenocorticotrópica (ACTH)*.

Betaferon deve ser utilizado com precaução com:

- **medicamentos que necessitam de um determinado sistema enzimático do fígado** (conhecido por *sistema do citocromo P450*) para serem removidos do organismo, por exemplo, medicamentos utilizados para tratar a epilepsia (como a fenitoína).
- **medicamentos que afetam a produção das células sanguíneas.**

### **Betaferon com alimentos e bebidas**

Como Betaferon é injetado sob a pele, considera-se que os alimentos ou bebidas que consome não têm qualquer efeito sobre Betaferon.

### **Gravidez e amamentação**

#### **Gravidez**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não se preveem efeitos nocivos para o recém-nascido/lactente amamentado. Betaferon pode ser utilizado durante a amamentação.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Betaferon pode causar efeitos indesejáveis ao nível do sistema nervoso central (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”). Se for especialmente suscetível, este medicamento pode influenciar a sua capacidade de conduzir e de utilizar máquinas.

### **Betaferon contém manitol, albumina humana e sódio**

Os componentes inativos do Betaferon incluem

- pequenas quantidades de manitol, um açúcar que ocorre naturalmente, e de albumina humana, uma proteína.

- Sódio - este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Se sabe que é alérgico (*hipersensível*) a qualquer dos componentes ou se desenvolver alergia a qualquer um dos componentes não pode utilizar Betaferon.

### 3. Como utilizar Betaferon

O tratamento com Betaferon deve ser iniciado sob a vigilância de um médico experiente no tratamento da esclerose múltipla.

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

#### A dose recomendada é:

**Em dias alternados** (uma vez dia sim, dia não), 1,0 ml da solução preparada de Betaferon (ver Anexo “Procedimento de autoinjeção” na segunda parte deste folheto informativo), injetada sob a pele (*via subcutânea*). Esta dose equivale a 250 microgramas (8,0 milhões de UI) de interferão beta-1b.

O início do tratamento com Betaferon é melhor tolerado se se aumentar a dose gradualmente, i.e., começar apenas com 0,25 ml do medicamento e depois aumentar, após cada 3<sup>a</sup> injeção, primeiro para 0,5 ml, depois para 0,75 ml e depois, finalmente, para a dose total (1 ml) de Betaferon.

O seu médico pode decidir, em conjunto consigo, alterar o intervalo de tempo entre cada aumento na dose, dependendo dos efeitos indesejáveis que possa sentir no início do tratamento. Para facilmente ir aumentando a dose durante as primeiras 12 injeções, pode-lhe ser fornecida uma **embalagem de titulação** especial, contendo quatro embalagens triplas com cores diferentes, com seringas com marcações especiais e com instruções detalhadas no folheto informativo introdutório em separado, para a embalagem de titulação.

#### Preparação da injeção

**Antes da injeção, a solução de Betaferon tem de ser preparada** utilizando um frasco para injetáveis com Betaferon em pó e 1,2 ml de líquido da seringa pré-cheia com solvente. Este processo pode ser realizado pelo seu médico, pelo enfermeiro ou por si próprio, depois de ter recebido treino cuidadoso. Para detalhes sobre como a solução injetável de Betaferon é preparada, ver o Anexo “Procedimento de autoinjeção”, Parte I.

Na Parte IE do Anexo “Procedimento de autoinjeção” são fornecidas **instruções detalhadas sobre a autoinjeção de Betaferon sob a pele.**

**O local da injeção tem que ser mudado regularmente.** Ver secção 2 "Advertências e precauções" e siga as instruções na Parte II "Alternância dos locais de injeção" e na Parte III (Registo de Medicação de Betaferon) do Anexo “Procedimento de Autoinjeção”

#### Duração do tratamento

Até ao momento, não se sabe quanto tempo deve durar o tratamento com Betaferon. **O seu médico decidirá consigo qual deverá ser a duração do tratamento.**

#### Se utilizar mais Betaferon do que deveria

A administração de doses muito superiores à dose de Betaferon recomendada para o tratamento da esclerose múltipla não originou situações de perigo de vida.

- **Informe o seu médico** se injetar uma dose excessiva de Betaferon ou com demasiada frequência.

### **Caso se tenha esquecido de utilizar o Betaferon**

No caso de se ter esquecido de administrar uma injeção na altura correta, faça-o logo que se lembrar e depois administre a seguinte 48 horas mais tarde.

Não injete uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de administrar.

### **Se parar de utilizar o Betaferon**

Fale com o seu médico se parar ou quiser parar o tratamento. De acordo com o que se sabe, parar o tratamento com Betaferon não causa sintomas agudos de privação.

- ▶ Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Betaferon pode causar efeitos indesejáveis graves. Se algum dos efeitos indesejáveis se agravar ou se detetar quaisquer efeitos indesejáveis não mencionados neste folheto, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

### **▶ Informe imediatamente o seu médico e pare de utilizar Betaferon:**

- se tiver sintomas como **comichão em todo o corpo, inchaço da face e/ou da língua ou falta de ar súbita.**
- se se sentir **visivelmente mais triste ou desesperado do que antes do tratamento com Betaferon, ou se desenvolver pensamentos suicidas.**
- se detetar **nódoas negras anormais, uma hemorragia excessiva depois de um ferimento ou se lhe parece que está a ter muitas infeções.**
- se tiver **perda de apetite, cansaço, sensação de enjoo, vômitos repetidos e, especialmente, se tiver comichão generalizada, amarelecimento da pele ou do branco dos olhos, ou lhe aparecem nódoas negras com facilidade.**
- se tiver sintomas como **batimento cardíaco irregular, inchaço dos tornozelos ou pernas, ou falta de ar.**
- se tiver uma **dor no abdómen que irradia para as costas e/ou enjoos ou tiver febre.**

### **▶ Informe imediatamente o seu médico:**

- Se tiver todos ou algum dos seguintes sintomas: **urina espumosa, cansaço, inchaço, especialmente nos tornozelos e nas pálpebras, e ganho de peso**, uma vez que podem ser sinais de um possível problema nos rins.

No início do tratamento os efeitos indesejáveis são frequentes mas, de um modo geral, diminuem com a continuação do tratamento.

Os efeitos indesejáveis mais frequentes são:

- ▶ **Sintomas do tipo gripal** como febre, arrepios, dores nas articulações, mal-estar, transpiração, dor de cabeça ou dores musculares. Estes sintomas podem ser diminuídos tomando paracetamol ou medicamentos anti-inflamatórios não esteroides como o ibuprofeno.

- ▶ **Reações no local de injeção.** Os sintomas podem ser vermelhidão, inchaço, descoloração, inflamação, infecção, dor, hipersensibilidade, lesão dos tecidos (*necrose*). Ver “Advertências e precauções” na secção 2 para mais informações e sobre o que fazer, se tiver uma reação no local de injeção. Estas podem ser diminuídas utilizando um dispositivo autoinjeter e alternando os locais de injeção. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro para mais informações.

Para diminuir os efeitos indesejáveis no início do tratamento, o seu médico iniciará o tratamento com uma dose baixa de Betaferon que aumentará gradualmente (ver secção 3 “Como utilizar Betaferon”).

### **A listagem de efeitos indesejáveis que se segue baseia-se em relatórios de ensaios clínicos com Betaferon e nos efeitos indesejáveis notificados com o medicamento comercializado.**

#### ▶ **Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 utilizadores):**

- diminuição do número dos **glóbulos sanguíneos** brancos
- **dores de cabeça**
- perturbações do sono (*insónias*)
- dor abdominal
- uma enzima hepática específica (alanina aminotransferase ou ALAT) pode aumentar (revela-se nas análises ao sangue)
- erupção cutânea
- perturbações **cutâneas**
- dores musculares (*mialgias*)
- rigidez **muscular** (*hipertonía*)
- dores nas articulações (*artralgia*)
- urgência urinária
- reações no **local de injeção** (incluindo vermelhidão, inchaço, descoloração da pele, inflamação, dor, infecção, reações alérgicas (*hipersensibilidade*))
- sintomas do **tipo gripal**, dor, febre, arrepios, acumulação de fluidos nos braços ou pernas (edema periférico), falta/perda de força (*astenia*)

#### ▶ **Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 utilizadores):**

- inchaço dos **gânglios linfáticos** (linfadenopatia)
- o número de glóbulos vermelhos do sangue pode diminuir (*anemia*)
- a glândula tiroide não funciona devidamente (produção diminuída de hormonas) (*hipotiroidismo*)
- aumento ou perda de peso
- confusão
- batimentos cardíacos anormalmente rápidos (*taquicardia*)
- aumento da **tensão arterial** (*hipertensão*)
- uma enzima hepática específica (aspartato aminotransferase ou ASAT) pode aumentar (revela-se nas análises ao sangue)
- **falta de ar** (*dispneia*)
- um pigmento amarelo avermelhado (*bilirrubina*) que é produzido pelo fígado, pode aumentar (revela-se nas análises ao sangue)
- manchas na pele e membranas mucosas inchadas e geralmente com comichão (*urticária*)
- comichão (*prurido*)
- queda de cabelo (*alopecia*)
- perturbações menstruais (*menorragia*)
- hemorragia uterina abundante (*metrorragia*) especialmente entre os períodos menstruais
- **impotência**
- rutura da pele e lesão dos tecidos (*necrose*) no local de injeção (ver secção 2 “Advertências e precauções”)
- dor torácica
- mal-estar

► **Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 utilizadores):**

- o número de plaquetas (que ajudam o sangue a coagular) pode diminuir (*trombocitopenia*)
- pode aumentar um determinado tipo de gorduras do sangue (*triglicéridos*) (revela-se nas análises ao sangue), ver secção 2 “Advertências e precauções”
- tentativa de suicídio
- alterações do humor
- convulsões
- uma enzima específica do fígado (*gama-GT*) que é produzida pelo fígado pode aumentar (revela-se nas análises ao sangue)
- inflamação do fígado (*hepatite*)
- descoloração da pele
- problemas renais, incluindo cicatrização (*glomerulosclerose*), que podem reduzir a sua função renal

► **Raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 utilizadores):**

- coágulos sanguíneos em vasos sanguíneos pequenos podem afetar os seus rins (púrpura trombocitopénica trombótica ou síndrome urémica hemolítica). Os sintomas podem incluir hematomas (nódos negros), hemorragias, febre, fraqueza extrema, dor de cabeça, tontura ou sensação de vertigens. O seu médico poderá encontrar alterações no seu sangue e na função dos seus rins.
- reações alérgicas graves (*anafiláticas*)
- a glândula tiroide não funciona devidamente (*doenças da tiroide*), produção aumentada de hormonas (*hipertiroidismo*)
- perda intensa do apetite causando perda de peso (*anorexia*)
- doença do músculo cardíaco (*cardiomiopatia*)
- falta de ar súbita (*broncoespasmo*)
- inflamação do pâncreas (*pancreatite*), ver secção 2 “Advertências e precauções”
- o fígado não funciona devidamente (*lesão hepática incluindo hepatite, insuficiência hepática*)

► **Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):**

- degradação de glóbulos sanguíneos vermelhos (*anemia hemolítica*)
- podem desenvolver-se problemas com os vasos sanguíneos pequenos (*capilares*) quando se utilizam medicamentos como Betaferon (*síndrome de transudação capilar sistémica*)
- **depressão, ansiedade**
- tonturas
- pulsação ou batimentos irregulares e rápidos do coração (*palpitações*)
- vermelhidão e/ou rubor facial devido a dilatação de vasos sanguíneos (*vasodilatação*)
- estreitamento grave dos vasos sanguíneos nos pulmões, o que resulta em tensão arterial alta nos vasos sanguíneos que levam o sangue do coração para os pulmões (*hipertensão arterial pulmonar*). A hipertensão arterial pulmonar tem sido observada em diversos pontos temporais durante o tratamento, incluindo vários anos após o início do tratamento com Betaferon.
- náuseas
- vômitos
- diarreia
- erupção na pele, vermelhidão no rosto, dor nas articulações, febre, fraqueza e outros causados pelo medicamento (lúpus eritematoso induzido por medicamentos)
- **perturbações menstruais**
- transpiração

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos

indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Betaferon

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C. Não congelar.

Depois de preparar a solução deve utilizá-la imediatamente. Contudo, se não for possível fazê-lo, será adequada para utilização durante 3 horas, se conservada a 2–8 °C (no frigorífico).

Não utilize o Betaferon se verificar que contém partículas ou está descolorado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Betaferon

A substância ativa é o interferão beta-1b, 250 microgramas por mililitro quando reconstituído.

#### Os outros componentes são

- no pó: manitol e albumina humana,
- no solvente (solução de cloreto de sódio a 5,4 mg/ml (0,54% p/v)): cloreto de sódio, água para preparações injetáveis.

O pó de Betaferon é fornecido num frasco para injetáveis de 3 mililitros, contendo 300 microgramas (9,6 milhões UI) de interferão beta-1b por frasco para injetáveis. Após a reconstituição cada mililitro contém 250 microgramas (8,0 milhões UI) de interferão beta-1b.

O solvente de Betaferon é fornecido numa seringa pré-cheia de 2,25 ml e contém 1,2 ml de solução de cloreto de sódio a 5,4 mg/ml (0,54% p/v).

### Qual o aspeto de Betaferon e conteúdo da embalagem

Betaferon é um pó branco a esbranquiçado estéril para solução injetável.

Betaferon é apresentado em tamanhos de embalagens de:

- embalagens múltiplas com 5 embalagens unitárias, cada uma contendo 1 frasco para injetáveis com pó, 1 seringa pré-cheia com solvente, 1 adaptador de frasco com agulha, 2 toalhetes de álcool ou
- embalagens múltiplas com 12 embalagens unitárias, cada uma contendo 1 frasco para injetáveis com pó, 1 seringa pré-cheia com solvente, 1 adaptador de frasco com agulha, 2 toalhetes de álcool ou
- embalagens múltiplas com 14 embalagens unitárias, cada uma contendo 1 frasco para injetáveis com pó, 1 seringa pré-cheia com solvente, 1 adaptador de frasco com agulha, 2 toalhetes de álcool ou

- embalagens múltiplas com 15 embalagens unitárias, cada uma contendo 1 frasco para injetáveis com pó, 1 seringa pré-cheia com solvente, 1 adaptador de frasco com agulha, 2 toalhetes de álcool ou
- embalagem de 2 meses com 2 x 14 embalagens unitárias, cada uma contendo 1 frasco para injetáveis com pó, 1 seringa pré-cheia com solvente, 1 adaptador de frasco para injetáveis com agulha, 2 toalhetes de álcool ou
- embalagem de 3 meses com 3 x 15 embalagens unitárias, cada uma contendo 1 frasco para injetáveis com pó, 1 seringa pré-cheia com solvente, 1 adaptador de frasco para injetáveis com agulha, 2 toalhetes de álcool ou
- embalagem de 3 meses com 3 x 14 embalagens unitárias, cada uma contendo 1 frasco para injetáveis com pó, 1 seringa pré-cheia com solvente, 1 adaptador de frasco para injetáveis com agulha, 2 toalhetes de álcool ou
- embalagem de titulação para as primeiras 12 injeções com 4 embalagens triplas, cada uma contendo 3 frascos para injetáveis com pó, 3 seringas pré-cheias com solvente, 3 adaptadores de frascos para injetáveis com agulha, 6 toalhetes de álcool.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Titular da Autorização de Introdução no Mercado  
Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemanha

Fabricante  
Bayer AG  
Müllerstraße 178  
13353 Berlin  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД

Тел. +359 02 4247280

**Česká republika**

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S

Tlf: +45-45 23 50 00

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH

Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ

Tel: +372 655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ:+30 210 618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33 (0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.

Tel: +385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

**Ísland**

Icerpharma hf.

Sími: +354 540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer

Tel. +370 5 23 36 868

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária Kft.

Tel.:+36-14 87-41 00

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)23 799 1000

**Norge**

Bayer AS

Tlf. +47 23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.

Tel.: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-20 785 21

**Sverige**

Bayer AB

Tel: +46-(0)8-580 223 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Bayer AG

Tel: +44-(0)118 206 3000

**Este folheto foi revisto pela última vez em 12/2022.**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Anexo: PROCEDIMENTO DE AUTOINJEÇÃO**

O seu médico receitou-lhe Betaferon para tratar a sua EM. Tolerará melhor o Betaferon no início se começar com uma dose baixa e aumentar gradualmente para a dose padrão total (ver a primeira parte deste folheto informativo, secção 3 “Como utilizar Betaferon”). Para facilmente aumentar a dose durante as primeiras 12 injeções, pode-lhe ser fornecida uma embalagem de titulação especial, contendo quatro embalagens triplas com cores diferentes, com seringas com marcações especiais e com instruções detalhadas no folheto informativo introdutório em separado, para a embalagem de titulação. As seringas nesta embalagem de titulação estão marcadas de acordo com as doses adequadas (0,25; 0,5; 0,75 ou 1,0 ml)

As instruções e imagens seguintes destinam-se a explicar como se deve preparar Betaferon para administração e como o deve injetar em si próprio. Leia atentamente as instruções e siga-as passo a passo. O seu médico ou o enfermeiro ajudá-lo-ão a aprender o processo de autoadministração. Não tente injetar-se a si próprio até ter a certeza de que compreendeu como preparar a injeção e administrá-la a si próprio.

### **PARTE I: INSTRUÇÕES PASSO A PASSO**

As instruções incluem os seguintes passos principais:

- A) Conselhos gerais**
- B) Prepare-se para a sua injeção**
- C) Reconstituição da solução, passo a passo**
- D) Preparação da injeção**
- E) Administração da injeção**
- F) Breve recapitulação do procedimento**

#### **A) Conselhos gerais**

##### **► Tenha um bom começo!**

Verá que dentro de algumas semanas o seu tratamento passará a ser uma parte natural da sua rotina. Ao começar, pode considerar úteis as seguintes sugestões:

- Prepare um local de armazenamento permanente num sítio apropriado fora da vista e do alcance das crianças, de modo a que o seu Betaferon e o restante material sejam sempre fáceis de encontrar.  
Para pormenores sobre as condições de conservação, consulte a secção 5 “Como conservar Betaferon” na primeira parte deste folheto informativo.
- Tente administrar a sua injeção na mesma altura do dia. Deste modo será mais fácil lembrar-se e planear uma altura do dia em que não será interrompido.
- Prepare cada dose apenas quando estiver pronto para a injeção. Após a mistura de Betaferon, deve administrar a injeção imediatamente (se o Betaferon não for utilizado imediatamente, ver secção 5 “Como conservar Betaferon” na primeira parte deste folheto informativo).

##### **► Sugestões importantes a ter em mente**

- Seja consistente – utilize Betaferon de acordo com o descrito na secção 3 “Como utilizar Betaferon” na primeira parte deste folheto informativo. Verifique sempre a sua dosagem.
- Mantenha as suas seringas e o recipiente para eliminação de seringas fora da vista e do alcance das crianças; se possível, feche este material.
- Nunca reutilize seringas nem agulhas.
- Utilize sempre uma técnica estéril (*assética*), conforme o aqui descrito.
- Coloque sempre as seringas utilizadas no recipiente adequado para eliminação.

## B) Prepare-se para a sua injeção

### ► Escolha de um local de injeção

Antes de preparar a sua injeção, escolha qual o local de injeção que vai utilizar. Deve injetar Betaferon na camada de gordura entre a pele e o músculo (isto é, subcutaneamente a cerca de 8 a 12 mm sob a pele). Os melhores locais para administração de injeções são aqueles em que a pele está relaxada e macia e que estejam afastados de articulações, nervos e ossos, como, por exemplo, o abdómen, o braço, a coxa ou as nádegas.

**Importante:** nunca use uma zona onde sinta nódulos, inchaços, caroços firmes, dor ou uma zona da pele que esteja descolorada, com concavidades, crostas ou fissuras. Fale com o seu médico ou com o enfermeiro sobre estas ou quaisquer outras situações anormais que possa detetar.

O local de injeção deve ser alternado em cada injeção. Se algumas áreas forem demasiado difíceis de alcançar, pode necessitar que um membro da família ou um amigo o ajude com as injeções. Siga a sequência descrita no esquema no fim do Anexo (ver Parte II. “Alternância dos locais de injeção”) e voltará ao seu primeiro local de injeção após 8 injeções (16 dias). Isto dará a cada local de injeção a possibilidade de recuperar totalmente antes de voltar a receber uma injeção.

Consulte o esquema de rotação no final deste Anexo para saber como escolher um local para a injeção. Está igualmente incluído um exemplo de um registo de medicação (ver Parte III do Anexo). Este dar-lhe-á uma ideia de como controlar os seus locais de injeção e as respetivas datas.

### ► Verificação do conteúdo da embalagem

Na embalagem de Betaferon encontra:

- 1 frasco para injetáveis de Betaferon (com pó para solução injetável),
- 1 seringa pré-cheia de solvente para Betaferon (solução de cloreto de sódio a 5,4 mg/ml (0,54% p/v)),
- 1 adaptador de frasco para injetáveis com uma agulha previamente conectada,
- 2 toalhetes de álcool.

Necessitará, ainda, de um recipiente adequado para eliminação de seringas e agulhas usadas.

Para a desinfeção da pele utilize um desinfetante adequado.

Se tiver uma embalagem de titulação de Betaferon, vai encontrar 4 embalagens triplas com diferentes cores e numeração, cada uma contendo:

- 3 frascos para injetáveis de Betaferon (com pó para solução injetável),
- 3 seringas pré-cheias com solvente para o pó de Betaferon (solução de cloreto de sódio 5,4 mg/ml (0,54% p/v)),
- 3 adaptadores de frascos para injetáveis com uma agulha previamente conectada,
- 6 toalhetes de álcool.

Necessitará, ainda, de um recipiente adequado para eliminação de seringas e agulhas usadas.

Para a desinfeção da pele utilize um desinfetante adequado.

Comece com a **embalagem tripla 1 amarela** contendo 3 seringas com marcação 0,25 ml, para os dias de tratamento 1, 3 e 5.

Utilize depois a **embalagem tripla 2 vermelha** contendo 3 seringas com marcação 0,5 ml, para os dias de tratamento 7, 9 e 11.

Continue com a **embalagem tripla 3 verde** contendo 3 seringas com marcação 0,75 ml, para os dias de tratamento 13, 15 e 17.

Utilize a **embalagem tripla 4 azul** contendo 3 seringas com marcação 0,25; 0,5; 0,75 e 1,0 ml, para os dias de tratamento 19, 21 e 23.

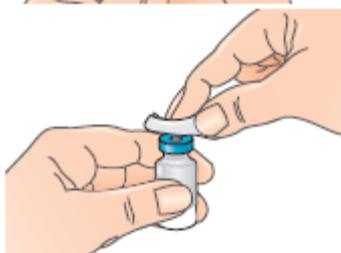
### C) Reconstituição da solução, passo a passo



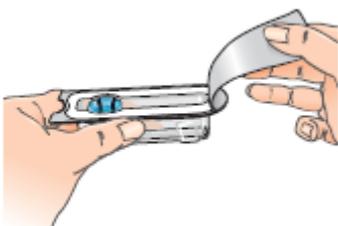
1 - Lave muito bem as mãos com água e sabão antes de iniciar este procedimento.



2 - Abra o frasco para injetáveis de Betaferon e coloque-o sobre a mesa. É melhor usar o polegar em vez da unha, porque pode parti-la.



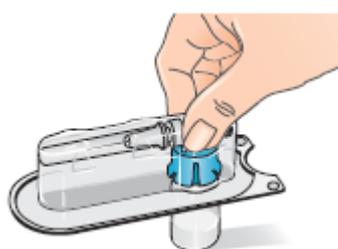
3 - Limpe o topo do frasco para injetáveis com um toalhete com álcool, movendo-o apenas numa direção. Deixe o toalhete sobre o topo do frasco.



4 - Abra a embalagem blister que contém o adaptador do frasco para injetáveis, mas deixe-o ficar dentro da embalagem.

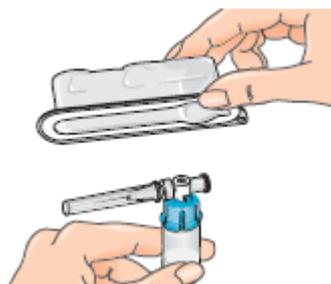
**Não remova o adaptador do frasco para injetáveis da embalagem blister nesta altura.**

Não toque no adaptador do frasco para injetáveis. Este deve permanecer estéril.



5 - Antes de conectar o adaptador, remova e elimine o toalhete de álcool e repouse o frasco para injetáveis numa superfície plana.

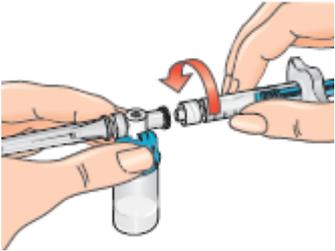
6 - Segure a embalagem blister no exterior e coloque-a sobre o topo do frasco para injetáveis. Prima firmemente para baixo até sentir que encaixou no frasco.



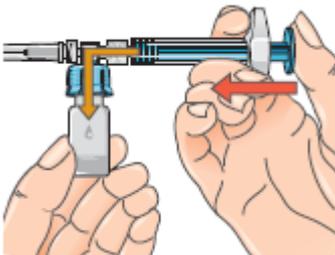
7 - Remova a embalagem blister do adaptador do frasco para injetáveis, segurando nos bordos do blister. Agora está pronto para ligar a seringa pré-cheia com solvente ao adaptador do frasco para injetáveis.



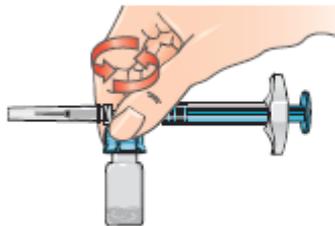
8 – Pegue na seringa. Assegure-se de que a ponta cor de laranja está firmemente conectada à seringa com solvente! Remova a tampa da ponta, desenroscando-a. Elimine a tampa da ponta.



9 - Ligue a seringa à abertura lateral do adaptador do frasco para injetáveis introduzindo a extremidade da seringa e apertando-a cuidadosamente com um movimento de pressão e rotação no sentido dos ponteiros de um relógio (ver seta). Deste modo fica montado o conjunto da seringa.

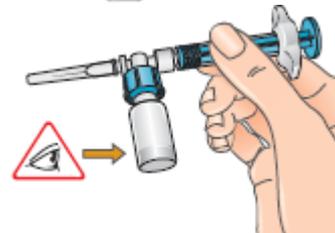


10 - Segure no conjunto da seringa pela base do frasco para injetáveis. Prima o êmbolo da seringa lenta e completamente para transferir todo o solvente para o frasco para injetáveis. Liberte o êmbolo que pode voltar à sua posição original. Isto também se aplica à embalagem de titulação.



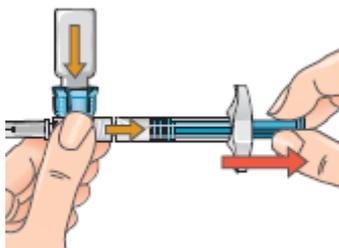
11 - Com o conjunto da seringa ainda ligado, rode o frasco para injetáveis suavemente para dissolver completamente o pó seco de Betaferon.

**Não agite o frasco para injetáveis.**



12 - Examine cuidadosamente a solução. Esta deve estar límpida e sem partículas. Se a solução tiver uma cor alterada ou contiver partículas, elimine-a e recomece com seringa e frasco para injetáveis novos retirados de uma embalagem. No caso de presença de espuma – o que pode acontecer se o frasco for agitado ou rodado muito energicamente - deixe o frasco repousar até que a espuma se dissipe.

## D) Preparação da injeção



13 - No caso do êmbolo ter voltado à sua posição original, prima-o de novo e mantenha-o em posição. Para preparar a sua injeção, vire o conjunto ao contrário, de modo que o frasco para injetáveis fique em cima, com a tampa a apontar para baixo. Deste modo permite que a solução corra para dentro da seringa.

**Mantenha a seringa na horizontal.**

Puxe o êmbolo lentamente para trás para extrair toda a solução do frasco para injetáveis para dentro da seringa.

Com a embalagem de titulação, retire solução **apenas até à marca na seringa:**

**0,25 ml** para as primeiras três injeções (no dia 1, 3 e 5 do tratamento), **ou**

**0,5 ml** para as injeções no dia 7, 9 e 11 do tratamento, **ou**

**0,75 ml** para as injeções no dia 13, 15 e 17 do tratamento.

**Elimine o frasco para injetáveis com qualquer solução remanescente.**

A partir do dia 19 estará injetando a **dose total de 1,0 ml.**

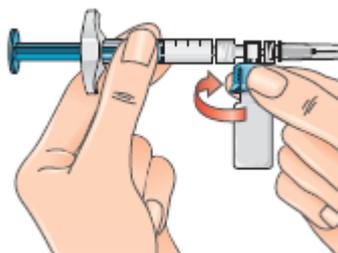


14 – Depois de retirar a solução, vire o conjunto da seringa de modo que a agulha fique a apontar para cima. Isto permite que as bolhas de ar subam para o topo da solução.

15 - Remova as bolhas de ar batendo ligeiramente na seringa e premindo o êmbolo até à marcação de 1 ml, ou até ao volume prescrito pelo seu médico.

Se está a injetar menos de 1 ml com a embalagem de titulação, podem não existir bolhas de ar. No entanto, para a injeção da dose total, podem surgir algumas bolhas de ar. Remova-as batendo ligeiramente na seringa e premindo o êmbolo até à marcação respetiva na seringa.

Se entrar demasiada solução no frasco para injetáveis juntamente com as bolhas de ar, volte à posição horizontal (ver fig. 13) e puxe ligeiramente o êmbolo para retirar a solução de volta à seringa.



16 – A seguir, segure no adaptador azul do frasco para injetáveis mantendo o frasco ligado e remova-o da seringa rodando e puxando-o depois para baixo, separando-o da seringa.

**Segure no adaptador de plástico azul apenas ao remover. Mantenha a seringa na posição horizontal e o frasco para injetáveis por baixo da seringa.**



Ao remover o frasco para injetáveis e o adaptador da seringa assegura que a solução sairá pela agulha ao ser injetada.

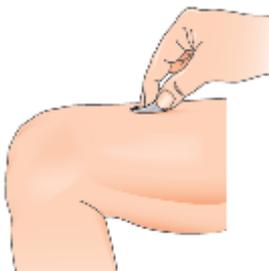
17 - Elimine o frasco para injetáveis e a porção restante não utilizada da solução no recipiente para eliminação.

18 - Está agora pronto para administrar a injeção.

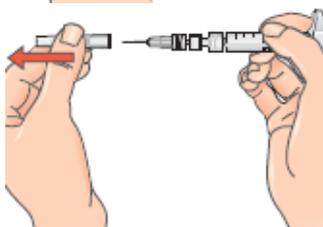
Se, por qualquer motivo, não for possível injetar o Betaferon imediatamente, pode conservar a solução reconstituída na seringa num frigorífico durante 3 horas antes de a utilizar. Não congele a solução e não espere mais de 3 horas para a administrar. Se passarem mais de 3 horas, elimine a solução reconstituída de Betaferon e prepare uma nova injeção. Quando for utilizar a solução, aqueça-a entre as mãos antes de a injetar para evitar dores.

## E) Administração da injeção

1 – Escolha um local para a injeção (ver os conselhos no início e os diagramas no final deste Anexo) e anote este local no seu registo de medicação.



2 – Utilize um toalhete embebido em álcool para limpar a pele no local da injeção. Deixe a pele secar ao ar. Elimine o toalhete. Para a desinfecção da pele utilize um desinfetante apropriado.



3 – Destape a agulha, puxando a tampa sem rodar.



4 – Aperte suavemente a pele em redor do local desinfetado (de modo a elevá-la ligeiramente).

5 – Segurando na seringa como se fosse um lápis ou um dardo, introduza a agulha na pele num ângulo de 90°, com um movimento rápido e firme. Por favor note: o Betaferon também pode ser administrado com um autoinjeter.

6 - Injete o medicamento premindo o êmbolo lenta e continuamente (Prima completamente o êmbolo até a seringa ficar vazia).

7- Elimine a seringa no recipiente adequado para eliminação.

## F) Breve recapitulação do procedimento

- Retire da embalagem o conteúdo necessário para uma injeção.
- Ligue o adaptador ao frasco para injetáveis.
- Ligue a seringa ao adaptador do frasco para injetáveis.
- Prima o êmbolo da seringa para transferir todo o solvente para o frasco para injetáveis.
- Vire o conjunto da seringa ao contrário e depois retire a quantidade de solução prescrita.
- Remova o frasco para injetáveis da seringa — está agora pronto para administrar a injeção.

NOTA: A injeção deve ser administrada imediatamente após a mistura (se houver um atraso na injeção, deve manter-se a solução no frigorífico e injetá-la num período máximo de 3 horas). Não congelar.

## PARTE II: ALTERNÂNCIA DOS LOCAIS DE INJEÇÃO

Tem de escolher um novo local para cada injeção para permitir que o local recupere e para ajudar a prevenir infeções. Os conselhos sobre as melhores zonas a escolher são dados na primeira parte deste Anexo. É aconselhável saber qual o local onde planeia administrar a injeção antes de preparar a sua seringa. O esquema indicado no diagrama que se segue ajudá-lo-á a alternar adequadamente os locais. Por exemplo, se administrar a primeira injeção no lado direito do abdómen, escolha, para a segunda injeção, o lado esquerdo. Depois passe para a coxa direita para a terceira injeção, continuando através do diagrama até ter usado todas as zonas adequadas do corpo. Mantenha um registo do local e da data da última injeção dada. Uma maneira de o fazer é anotar esta informação na ficha de registo de medicação inclusa.

Seguindo este esquema chegará novamente ao primeiro local de injeção (p. ex.: o lado direito do abdómen) após 8 injeções (16 dias). A isto chama-se um Ciclo de Rotação. No nosso esquema de exemplificação, cada zona é novamente dividida em 6 locais de injeção (que no total perfazem 48 locais de injeção), parte esquerda e direita: superior, média e inferior de cada zona. Se voltar a uma zona após um Ciclo de Rotação, escolha o local de injeção mais distante dentro desta zona. Se uma zona ficar dorida, fale com o seu médico ou enfermeira(o) sobre a escolha de outros locais de injeção.

### Esquema de Rotação:

Para o ajudar a alternar devidamente os locais de injeção, recomendamos que mantenha um registo da data e do local da injeção. Pode utilizar o seguinte esquema de rotação.

Efetue cada ciclo de rotação em sequência. Cada ciclo é constituído por 8 injeções (16 dias), que são administradas por ordem da zona 1 até à zona 8. Seguindo esta sequência, dará a cada zona a possibilidade de recuperar antes de receber nova injeção.

**Ciclo de Rotação 1:** Parte superior esquerda de cada zona

**Ciclo de Rotação 2:** Parte inferior direita de cada zona

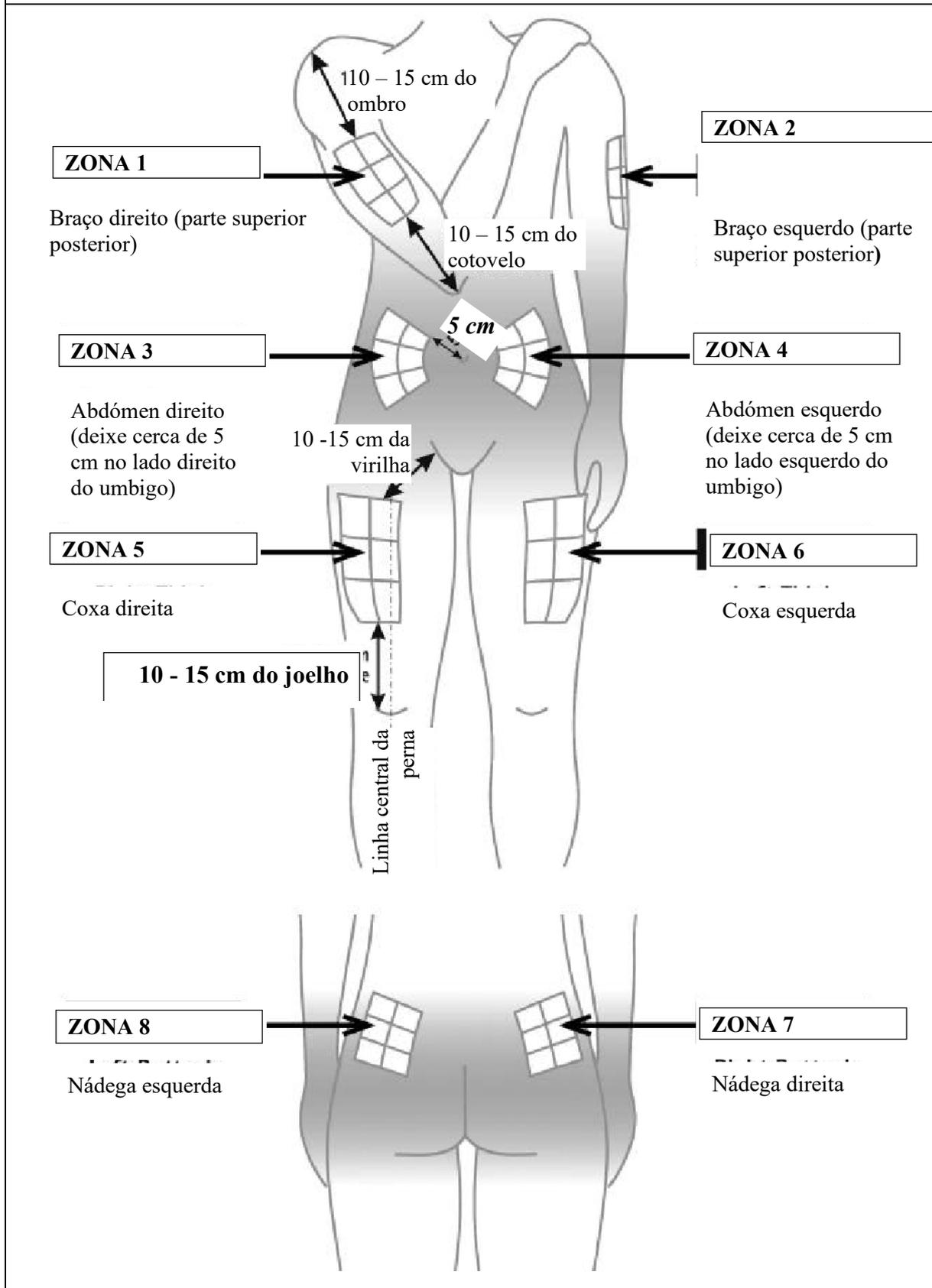
**Ciclo de Rotação 3:** Parte média esquerda de cada zona

**Ciclo de Rotação 4:** Parte superior direita de cada zona

**Ciclo de Rotação 5:** Parte inferior esquerda de cada zona

**Ciclo de Rotação 6:** Parte média direita de cada zona

## ESQUEMA DE ROTAÇÃO:



### **PARTE III: REGISTO DE MEDICAÇÃO DE BETA FERON**

#### **Instruções para controlar os seus locais de injeção e respetivas datas**

- Selecione um local para administrar a sua primeira injeção
- Limpe o local de injeção com um toalhete com álcool e deixe-o secar ao ar.
- Após a injeção, preencha a tabela no registo de medicação com o local de injeção usado e a respetiva data da administração (Consulte o exemplo: “Controlo dos locais de injeção e respetivas datas”).

**EXEMPLO DE UM REGISTO DE MEDICAÇÃO:**

**Controlo dos locais de injeção e respetivas datas**

Diagram illustrating the control of injection sites and their respective dates. The diagram shows a human figure with various injection sites marked and labeled with measurements and dates.

**Measurement Guidelines:**

- 10 - 15 cm do ombro
- 10 - 15 cm do cotovelo
- 5 cm
- 10 - 15 cm da virilha
- 10 - 15 cm do joelho
- Linha central da perna

**Injection Sites and Dates:**

<b>Braço direito</b>	04/12	
		20/12
<b>Abdómen direito</b>	08/12	
<b>Coxa direita</b>	12/12	
<b>Braço esquerdo</b>	06/12	
<b>Abdómen esquerdo</b>	10/12	
<b>Coxa esquerda</b>	14/12	
<b>Nádega esquerda</b>	18/12	
<b>Nádega direita</b>	16/12	

## **Anexo separado: FOLHETO INFORMATIVO INTRODUTÓRIO PARA A EMBALAGEM DE TITULAÇÃO**

O seu médico receitou-lhe Betaferon para tratar a sua EM. Tolerará melhor o Betaferon no início se começar com uma dose baixa e aumentar gradualmente para a dose padrão total (ver a primeira parte do folheto informativo, secção 3 “Como utilizar Betaferon”). As seringas da embalagem de titulação estão marcadas de acordo com as doses adequadas (0,25; 0,5; 0,75 ou 1,0 ml).

### **► Verificação do conteúdo da embalagem**

Vai encontrar na embalagem de titulação de Betaferon 4 embalagens triplas com diferentes cores e numeração, cada uma contendo:

- 3 frascos para injetáveis de Betaferon (com pó para solução injetável),
- 3 seringas pré-cheias com solvente para o pó de Betaferon (solução de cloreto de sódio 5,4 mg/ml (0,54% p/v)),
- 3 adaptadores de frascos para injetáveis com uma agulha previamente conectada,
- 6 toalhetes de álcool.

Cada embalagem tripla contém as seringas que vai necessitar para preparar cada dose. As seringas têm marcações especiais para esta dose. Por favor siga minuciosamente as instruções de utilização descritas em baixo. Em cada passo de titulação, utilize toda a quantidade de solvente para a reconstituição do pó de Betaferon, depois extraia a dose necessária para a seringa.

Comece por utilizar a **embalagem tripla amarela** que está claramente marcada com “1” no lado superior direito da caixa

Esta primeira embalagem tripla deve ser usada para o tratamento nos dias 1, 3 e 5.

Contém seringas especiais marcadas com **0,25 ml**. Tal ajudá-lo-á a injetar apenas a dose pretendida.

Depois de terminar a embalagem amarela, comece a utilizar a **embalagem tripla vermelha**, a qual está claramente marcada com um “2” no lado superior direito da caixa.

Esta segunda embalagem tripla deve ser usada para o tratamento nos dias 7, 9 e 11.

Contém seringas especiais marcadas com **0,50 ml**. Tal ajudá-lo-á a injetar apenas a dose pretendida.

Depois de terminar a embalagem vermelha, comece a utilizar a **embalagem tripla verde**, a qual está claramente marcada com um “3” no lado superior direito da caixa.

Esta terceira embalagem tripla deve ser usada para o tratamento nos dias 13, 15 e 17.

Contém seringas especiais marcadas com **0,75 ml**. Tal ajudá-lo-á a injetar apenas a dose pretendida.

Finalmente, depois de terminar a embalagem verde, comece a utilizar a **embalagem tripla azul**, a qual está claramente marcada com um “4” no lado superior direito da caixa.

Esta última embalagem tripla deve ser usada para o tratamento nos dias 19, 21 e 23.

Contém seringas com as marcações **0,25, 0,5, 0,75 e 1,0 ml**. Com a embalagem tripla “4” pode injetar a dose total de 1,0 ml.

Para uma descrição de como preparar e utilizar o pó de Betaferon, veja por favor a secção 3 “Como utilizar Betaferon” na primeira parte do folheto informativo e o Anexo “Procedimento de autoinjeção”, na segunda parte deste folheto informativo.

Necessitará, ainda, de um recipiente adequado para eliminação de seringas e agulhas usadas.