

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Betaferon 250 mikrogram/ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Rekombinant interferon beta-1b* 250 mikrogram (8,0 millioner IE) /ml som ferdig oppløsning.

Betaferon inneholder 300 mikrogram (9,6 millioner IE) rekombinant interferon beta-1b per hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

* genteknologisk fremstilt stamme av *Escherichia coli*.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Sterilt hvitt til off-white pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Betaferon er indisert for behandling av

- pasienter med enkeltstående demyeliniserende hendelse med en aktiv inflammatorisk prosess, hvis den er alvorlig nok til å kreve behandling med kortikosteroider intravenøst, dersom alternativ diagnose er utelukket, og dersom det fastslås at det foreligger en høy risiko for at de vil utvikle klinisk definitiv multipel sklerose (se pkt. 5.1).
- pasienter med multipel sklerose (MS) med remitterende forløp og to eller flere eksaserbasjoner innenfor de to siste årene.
- pasienter med multipel sklerose med sekundært progressivt forløp med aktiv sykdom, tydelig gjort ved eksaserbasjoner.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Betaferon skal initieres av lege med erfaring fra behandling av MS.

Dosering

Voksne

Anbefalt dose av Betaferon er 250 mikrogram (8,0 millioner IE) i 1 ml av den ferdig tilberedte oppløsningen (se pkt. 6.6), og skal gis som subkutan injeksjon annenhver dag.

Pediatrik populasjon

Det er ikke utført kliniske studier eller farmakokinetiske studier hos barn og ungdom. Men begrensede publiserte data tyder på at sikkerhetsprofilen hos ungdom fra 12 til 16 år som får Betaferon 8,0 millioner IE subkutan annenhver dag, er tilsvarende den som man finner hos voksne. Det foreligger ikke informasjon om bruk av Betaferon hos barn under 12 år. Betaferon skal derfor ikke brukes hos denne populasjonen.

Generelt anbefales dosetitrering ved starten av behandlingen.

Pasienter bør starte med en subkutan dose på 62,5 mikrogram (0,25 ml) annenhver dag, og dette bør økes sakte til en dose på 250 mikrogram (1,0 ml) annenhver dag (se tabell A). Titreringsperioden kan

justeres, dersom det oppstår signifikante bivirkninger. Med henblikk på å oppnå en adekvat effekt, bør en dose på 250 mikrogram (1,0 ml) annenhver dag nås.

En titreringspakning (startpakning) sammensatt av fire trippelpakninger er tilgjengelig for titreringsperioden og pasientens oppstart av behandling med Betaferon. Pakningen fyller pasientens behov for de første 12 injeksjonene. Trippelpakningene er merket i forskjellige farger (se pkt. 6.5).

Tabell A: Skjema for dosetitrering*

behandlingsdag	dose	volum
1, 3, 5	62,5 mikrogram	0,25 ml
7, 9, 11	125 mikrogram	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 mikrogram	0,75 ml
19, 21, 23 sqq.	250 mikrogram	1,0 ml

* Titreringsperioden kan justeres, dersom det oppstår signifikante bivirkninger.

Optimal dosering er ikke fullstendig klarlagt.

Man kan på det nåværende tidspunkt ikke si hvor lenge pasienten bør behandles. Det finnes oppfølgingsdata fra kontrollerte kliniske studier på MS-pasienter med remitterende forløp i inntil 5 år, og i inntil 3 år for pasienter med sekundær progressiv MS. Hos pasienter med MS med remitterende forløp er det vist behandlingseffekt i de to første årene. Tilgjengelige data for de resterende tre årene tyder på at behandlingseffekten ved Betaferon holder seg i hele perioden.

Hos pasienter med en enkeltstående klinisk hendelse som hentyder til multipel sklerose, ble progresjonen mot klinisk definitiv multipel sklerose signifikant forsinket i en periode på fem år.

Behandling anbefales ikke for pasienter med remitterende MS som har hatt færre enn 2 eksaserbasjoner i løpet av de siste 2 årene eller hos pasienter med sekundær progressiv multipel sklerose som ikke har hatt aktiv sykdom i de siste 2 årene.

Dersom pasienten ikke responderer på behandlingen, f.eks. ved jevn forverring i henhold til EDSS-skalen (Expanded Disability Status Scale) gjennom 6 måneder, eller om det i tillegg til Betaferon-behandling kreves minst 3 behandlinger med ACTH (adrenokortikotropt hormon) eller kortikosteroidbehandling i løpet av en ettårsperiode, skal behandlingen med Betaferon seponeres.

Administrasjonsmåte

Til subkutan injeksjon.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Behandlingsstart under graviditet (se pkt. 4.6).
- Pasienter med sykehistorie med overfølsomhet overfor naturlig eller rekombinant interferon beta, humant albumin eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Pasienter med nåværende alvorlige depressive lidelser og/eller selvmordstanker (se pkt. 4.4 og 4.8).
- Pasienter med leversvikt (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forstyrrelser i immunsystemet

Administrasjon av cytokiner til pasienter med en tidligere konstatert monoklonal gammopati har vært satt i forbindelse med utvikling av systemisk kapillærlekkasjesyndrom med sjokklignende symptomer og dødelig utgang.

Gastrointestinale sykdommer

I sjeldne tilfeller er det blitt observert pankreatitt ved bruk av Betaferon, ofte i forbindelse med hypertriglyseridemi.

Nevrologiske sykdommer

Det skal utvises forsiktighet ved foreskriving av Betaferon til pasienter med tidligere eller nåværende depressive lidelser, og spesielt dem med selvmordstanker (se pkt. 4.3). Depresjoner og selvmordstanker forekommer oftere hos pasienter med multippel sklerose og i forbindelse med interferonbruk. Pasienter som behandles med Betaferon, skal rådes til å kontakte sin foreskrivende lege umiddelbart ved eventuelle symptomer på depresjon og eller selvmordstanker. Pasienter med depresjoner må følges nøye under behandling med Betaferon, og gis riktig behandling. Seponering av behandlingen med Betaferon bør overveies (se pkt. 4.3 og 4.8).

Man må være forsiktig med bruk av Betaferon hos pasienter med anfall i sykehistorien, og hos pasienter som behandles med antiepileptika, særlig hvis behandlingen med antiepileptika ikke gir adekvat kontroll (se pkt. 4.5 og 4.8).

Dette produktet inneholder humant albumin, og derfor innebærer det en potensiell risiko for overføring av virale sykdommer. En risiko for overføring av Creutzfeld-Jacobssykdom (CJD) kan heller ikke utelukkes.

Laboratorietester

Hos pasienter med kjent sykehistorie på tyreoideaforstyrrelser eller ved kliniske indikasjoner, anbefales det å ta regelmessige prøver av tyreoideafunksjon.

I tillegg til disse laboratorietestene som vanligvis kreves for overvåkning av pasienter med MS, anbefales det å ta fullstendige prøver for hematologisk status og differensieltellinger av hvite blodlegemer, blodplattetellinger og ta prøver for blodkjemi, herunder funksjonstester av leveren (f.eks. ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) og γ -GT) før behandlingsstart, og så regelmessig under behandlingen med Betaferon, samt senere med jevne mellomrom ved manglende kliniske symptomer.

Pasienter med anemi, trombocytopeni, leukopeni (alene eller i enhver kombinasjon) kan kreve mer intensiv overvåkning av komplette blodcelletellinger, med differensial- og blodplattetellinger. Pasienter som utvikler neutropeni, skal overvåkes nøye med hensyn til utvikling av feber eller infeksjoner. Det er observert trombocytopeni, med kraftig reduksjon i blodplateantallet.

Sykdommer i lever og galleveier

I kliniske studier ble forhøyede verdier av serumtransaminaser svært ofte observert hos pasienter behandlet med Betaferon. Men dette var i de fleste tilfeller mildt og forbigående. På samme måte som ved andre betainterferoner har det i sjeldne tilfeller vært rapportert om alvorlig leverskade, deriblant leversvikt, hos pasienter behandlet med Betaferon. De alvorligste tilfellene forekom vanligvis hos pasienter som ble behandlet med andre medikamenter eller substanser med kjent hepatotoksisk effekt, eller pasienter med komorbide medisinske tilstander (for eksempel metastaserende malign sykdom, alvorlige infeksjoner og sepsis, alkoholmisbruk).

Pasienter skal overvåkes med tanke på tegn på leverskade. Ved forhøyede verdier av serumtransaminaser skal nøye overvåking og undersøkelser foretas. Betaferonbehandling bør vurderes seponert dersom forhøyelsen er betydelig eller hvis den ses i forbindelse med kliniske symptomer f.eks. på gulsott. I fravær av kliniske tegn på leverskader og etter normalisering av leverenzymene, kan behandling med interferon beta-1b igjen vurderes under nøye oppfølging av leverfunksjonen.

Sykdommer i nyre og urinveier

Det skal utvises forsiktighet og gjennomføres nøye overvåking ved administrasjon av interferon beta til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nefrotisk syndrom

Tilfeller av nefrotisk syndrom med ulike underliggende nefropatier, inkludert fokal segmental glomerulosklerose (FSGS) variant med kollaps, sykdom med minimal endring ("minimal change disease", MCD), membranproliferativ glomerulonefritt (MPGN) og membranøs glomerulopati (MGN) er rapportert under behandling med interferon beta-preparater. Hendelser er rapportert på ulike tidspunkter i løpet av behandlingen og kan oppstå etter flere års behandling med interferon beta. Regelmessig kontroll av tidlige tegn eller symptomer, f.eks. ødem, proteinuri og nedsatt nyrefunksjon anbefales, spesielt hos pasienter med økt risiko for nyresykdom. Rask behandling av nefrotisk syndrom er nødvendig, og seponering av behandling med Betaferon bør vurderes.

Hjertesykdommer

Betaferon bør også brukes med forsiktighet hos pasienter med eksisterende hjertesykdommer. Pasienter med eksisterende signifikant hjertesykdom, for eksempel kongestiv hjertesvikt, sykdommer i koronararterien eller arytmi, skal overvåkes med tanke på en forverring av hjertetilstanden, særlig i startfasen av behandlingen med Betaferon.

Mens Betaferon ikke har noen kjent direktevirkende hjertetoksisitet, kan symptomene til det influensaliknende syndromet som assosieres med betainterferoner, vise seg å virke belastende for pasienter med eksisterende signifikant hjertesykdom. I perioden etter markedsføring er det mottatt svært sjeldne rapporter om forverret hjertestatus hos pasienter med eksisterende signifikant hjertesykdom. En slik forbigående forverret hjertestatus er assosiert med start av betaferonbehandling.

Sjeldne tilfeller av kardiomyopati har vært rapportert. Dersom dette oppstår, og det er mistanke om sammenheng med Betaferon, skal behandlingen avbrytes.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Det er rapportert tilfeller av trombotisk mikroangiopati, manifestert som trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) eller hemolytisk-uremisk syndrom (HUS), inkludert dødelige tilfeller, i forbindelse med bruk av interferon beta-preparater. Hendelser ble rapportert på ulike tidspunkter i løpet av behandlingen og kan oppstå flere uker til flere år etter oppstart av behandling med interferon beta. Tidlige kliniske tegn omfatter trombocytopeni, nyoppstått hypertensjon, feber, symptomer i sentralnervesystemet (f.eks. forvirring, parese) og nedsatt nyrefunksjon. Laboratoriefunn som tyder på TMA er redusert blodplattetall, økt laktatdehydrogenase (LDH) i serum på grunn av hemolyse og schistocytter (erytrocyttfragmentering) på blodutstryk. Dersom kliniske tegn på TMA blir observert, anbefales derfor ytterligere testing av blodplatenivåer, serum-LDH, blodutstryk og nyrefunksjon. Hvis TMA blir diagnostisert, er rask behandling nødvendig (plasmautskifting bør overveies), og umiddelbar seponering av Betaferon anbefales.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Det kan oppstå alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (sjeldne men alvorlige akutte reaksjoner, som for eksempel bronkospasme, anafylaktisk reaksjon og urticaria). I alvorlige tilfeller skal Betaferonbehandlingen avbrytes og egnet medisinsk behandling igangsettes.

Nekrose på injeksjonsstedet er rapportert hos pasienter som bruker Betaferon, se pkt. 4.8. Nekrosen kan være omfattende og involvere både muskelfascia og fett, og kan derfor føre til arrdannelse. I sjeldne tilfeller kreves fjerning av dødt vev, eller enda sjeldnere hudtransplantasjon og tilheling kan ta opptil 6 måneder.

Hvis pasienten får sprekker i huden, eventuelt sammen med hevelse eller sekresjon av væske fra injeksjonsstedet, bør pasienten rådes til å konsultere legen sin før han eller hun fortsetter med injeksjoner av Betaferon.

Dersom pasienten har flere lesjoner, skal Betaferon seponeres inntil tilheling har funnet sted. Pasienter med én lesjon kan fortsette med Betaferon, forutsatt at nekrosen ikke er for omfattende, da erfaring viser at hos noen pasienter har nekrosen på injeksjonsstedet blitt leget under behandling med Betaferon.

For å minske risikoen for nekroser på injeksjonsstedet skal pasientene rådes til å:

- bruke aseptisk injeksjonsteknikk
- variere injeksjonssted for hver dose.

Forekomsten av reaksjoner på injeksjonsstedet kan reduseres ved å bruke autoinjektor. I hovedstudien av pasienter med en enkeltstående klinisk hendelse som hentyder til multipel sklerose, ble det brukt autoinjektor hos et flertall av pasientene. Det ble observert både færre reaksjoner og nekroser på injeksjonsstedet i denne studien enn i de andre hovedstudiene.

Pasientens injeksjonsteknikk av legemidlet bør følges opp regelmessig, spesielt hvis reaksjoner på injeksjonsstedet har forekommet.

Immunogenisitet

Som for alle terapeutiske proteiner finnes det et potensiale for immunogenisitet. Det ble tatt serumprøver i kontrollerte kliniske studier hver 3. måned for å overvåke utviklingen av antistoffer mot Betaferon.

I de ulike kontrollerte kliniske studiene med multipel sklerose med remitterende forløp og sekundært progressivt forløp utviklet mellom 23 % og 41 % av pasientene nøytraliserende antistoffer mot interferon beta-1b i serum ved minst to påfølgende målinger. Av disse pasientene gikk mellom 43 % og 55 % over til en stabil negativ antistoffstatus (basert på to påfølgende negative målinger) under den påfølgende observasjonsperioden i respektive studier.

Utviklingen av nøytraliserende aktivitet i disse studiene er forbundet med en redusert klinisk effekt kun i forbindelse med anfall. Noen analyser antyder at denne effekten kan være stor hos pasienter med nøytraliserende aktivitet med høyere titernivåer.

I studien av pasienter med en enkeltstående klinisk hendelse som hentyder til multipel sklerose, ble det ved måling hver sjette måned observert nøytraliserende effekt minst én gang hos 32 % (89) av pasientene som ble behandlet med Betaferon umiddelbart. Av disse gikk 60 % (53) tilbake til negativ status basert på siste tilgjengelige vurdering i løpet av femårsperioden. Innenfor denne perioden ble utviklingen av nøytraliserende aktivitet assosiert med en signifikant økning av nylig aktive lesjoner og volum av T2-lesjoner ved MR-undersøkelser. Dette så imidlertid ikke ut til å være forbundet med en reduksjon av den kliniske effekten (med henblikk på tiden til klinisk definitiv multipel sklerose (clinically definite multiple sclerosis - CDMS), tiden til konstatert EDSS-utvikling og anfallsfrekvens).

Ingen bivirkninger har vært assosiert med utviklingen av nøytraliserende aktivitet.

In vitro er det påvist at antistoffer mot Betaferon kryssreagerer med naturlig interferon beta. Dette er imidlertid ikke undersøkt *in vivo*, og den kliniske relevansen er uklar.

Det foreligger begrensede og uklare data på pasienter som har utviklet nøytraliserende aktivitet etter fullført behandling med Betaferon

Avgjørelsen om å fortsette eller avslutte behandlingen bør baseres på pasientens totale sykdomsstatus og ikke på statusen til den nøytraliserende aktiviteten alene.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ml, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Effekten på legemiddelmetabolismen av behandling annen hver dag med 250 mikrogram (8,0 millioner IE) Betaferon hos MS-pasienter er ikke kjent. Kortikosteroid- eller ACTH-behandling i opptil 28 dager under episoder med forverring, ble godt tolerert av pasienter som samtidig fikk Betaferon.

Da klinisk erfaring fra MS-pasienter og bruk av Betaferon sammen med immunmodulatorer er mangelfull, med unntak av kortikosteroider og ACTH, kan en slik kombinasjon ikke anbefales.

Det er rapportert at interferoner er årsak til reduksjon av aktiviteten av hepatisk cytokrom P450-enzymet både hos mennesker og dyr. Forsiktighet bør utvises når Betaferon brukes sammen med legemidler med en smal terapeutisk indeks, og som i stor grad er avhengig av cytokrom P450-systemet for utskillelse, f.eks. antiepileptika. Ytterligere forsiktighet bør utvises ved samtidig medisinerings som påvirker bloddannende organer.

Det er ikke utført interaksjonsstudier med antiepileptika.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger begrenset informasjon om bruk av Betaferon ved graviditet. Tilgjengelige data tyder på at det kan være økt risiko for spontanaborter. Innledning av behandling er derfor kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder bør bruke en sikker prevensjonsmetode. Hvis kvinnen blir gravid eller planlegger å bli gravid mens hun bruker Betaferon, skal hun informeres om de potensielle risikofaktorene, og det bør vurderes å avbryte behandlingen (se pkt. 5.3). Hos pasienter med hyppige eksaserbasjoner før oppstart av behandling bør risikoen for en alvorlig eksaserbasjon etter seponering av Betaferon ved graviditet veies opp mot en potensiell økt risiko for spontanabort.

Amming

Det er ukjent hvorvidt interferon beta-1b utskilles i morsmelk. På grunn av risikoen for alvorlige bivirkninger hos barn som ammes, bør det avgjøres om ammingen skal avsluttes eller betaferonbehandling skal avbrytes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Bivirkninger relatert til sentralnervesystemet i forbindelse med Betaferonbehandling kan påvirke evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner hos enkelte spesielt mottakelige pasienter.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I begynnelsen av behandlingen er bivirkninger vanlige, men de avtar vanligvis etter hvert. De hyppigst observerte bivirkningene er influensaliknende symptomer (feber, frysninger, leddsmerter, utilpasshet, svetting, hodepine eller myalgi), som hovedsakelig skyldes legemidlets farmakologiske virkninger og reaksjoner på injeksjonsstedet. Reaksjoner på injeksjonsstedet oppstår ofte etter administrasjon av Betaferon. Rødhet, hovenhet, misfarging, inflammasjon, smerte, overfølsomhet, nekrose og uspesifikke reaksjoner hadde en signifikant forbindelse med Betaferonbehandling med 250 mikrogram (8,0 millioner IE).

Generelt anbefales dosetitrering ved start av behandlingen for å øke toleransen overfor Betaferon (se pkt. 4.2). Influensaliknende symptomer kan også reduseres ved å gi ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler. Forekomsten av reaksjoner på injeksjonsstedet kan reduseres ved å bruke autoinjektor.

Bivirkninger i tabellform

Følgende tabeller med bivirkninger er basert på rapporter fra kliniske studier (*Tabell 1, bivirkninger og laboratorieavvik*) og fra overvåking etter markedsføring (*Tabell 2, frekvenser - der disse er kjente - er beregnet ut ifra samlede data fra kliniske studier (svært vanlige $\geq 1/10$, vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$, mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$, sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$, svært sjeldne $< 1/10\ 000$)*) ved bruk av Betaferon. Erfaring med Betaferon hos pasienter med multipl sklerose er begrenset, og som en følge av det, kan de bivirkningene som opptrer svært sjelden, ennå ikke være observert.

Tabell 1: Bivirkninger og laboratorieavvik med forekomst $\geq 10\%$ og den respektive prosentvise forekomst ved placebo; som er signifikant forbundet med bivirkninger $< 10\%$ basert på rapporter fra kliniske studier.

Organsystem Bivirkninger og laboratorieavvik	Enkeltstående hendelse som hentyder til multipl sklerose (BENEFIT)#	Sekundær progressiv multipl sklerose (Europeisk undersøkelse)	Sekundær progressiv multipl sklerose (Nord amerikansk undersøkelse)	Multipl sklerose med remitterende forløp
	Betaferon 250 mikrogram (placebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 mikrogram (placebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 mikrogram (placebo) n=317 (n=308)	Betaferon 250 mikrogram (placebo) n=124 (n=123)
Infeksiøse og parasittære sykdommer				
Infeksjon	6 % (3 %)	13 % (11 %)	11 % (10 %)	14 % (13 %)
Absess	0 % (1 %)	4 % (2 %)	4 % (5 %)	1 % (6 %)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
Redusert lymfocytantall ($< 1500/\text{mm}^3$) ^{×^Λ^◊}	79 % (45 %)	53 % (28 %)	88 % (68 %)	82 % (67 %)
Redusert Abs.Neutr.Count ($< 1500/\text{mm}^3$) ^{×^Λ^*^◊}	11 % (2 %)	18 % (5 %)	4 % (10 %)	18 % (5 %)
Redusert antall hvite blodceller($< 3000/\text{mm}^3$) ^{×^Λ^◊}	11 % (2 %)	13 % (4 %)	13 % (4 %)	16 % (4 %)
Lymfadenopati	1 % (1 %)	3 % (1 %)	11 % (5 %)	14 % (11 %)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				
Lavere glukoseverdi i blod ($< 55\ \text{mg/dl}$) [×]	3 % (5 %)	27 % (27 %)	5 % (3 %)	15 % (13 %)
Psykiatriske lidelser				
Depresjon	10 % (11 %)	24 % (31 %)	44 % (41 %)	25 % (24 %)
Angst	3 % (5 %)	6 % (5 %)	10 % (11 %)	15 % (13 %)
Nevrologiske sykdommer				

Organsystem Bivirkninger og laboratorieavvik	Enkeltstående hendelse som hentyder til multipel sklerose (BENEFIT)#	Sekundær progressiv multipel sklerose (Europeisk undersøkelse)	Sekundær progressiv multipel sklerose (Nord amerikansk undersøkelse)	Multipel sklerose med remitterende forløp
	Betaferon 250 mikrogram (placebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 mikrogram (placebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 mikrogram (placebo) n=317 (n=308)	Betaferon 250 mikrogram (placebo) n=124 (n=123)
Hodepine [^]	27 % (17 %)	47 % (41 %)	55 % (46 %)	84 % (77 %)
Svimmelhet	3 % (4 %)	14 % (14 %)	28 % (26 %)	35 % (28 %)
Insomni	8 % (4 %)	12 % (8 %)	26 % (25 %)	31 % (33 %)
Migrene	2 % (2 %)	4 % (3 %)	5 % (4 %)	12 % (7 %)
Parestesi	16 % (17 %)	35 % (39 %)	40 % (43 %)	19 % (21 %)
Øyesykdommer				
Konjunktivitt	1 % (1 %)	2 % (3 %)	6 % (6 %)	12 % (10 %)
Abnormt syn [^]	3 % (1 %)	11 % (15 %)	11 % (11 %)	7 % (4 %)
Sykdommer i øre og labyrint				
Smerter i ørene	0 % (1 %)	<1 % (1 %)	6 % (8 %)	16 % (15 %)
Hjertesykdommer				
Palpitasjon *	1 % (1 %)	2 % (3 %)	5 % (2 %)	8 % (2 %)
Karsykdommer				
Vasodilatasjon	0 % (0 %)	6 % (4 %)	13 % (8 %)	18 % (17 %)
Hypertensjon ^o	2 % (0 %)	4 % (2 %)	9 % (8 %)	7 % (2 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
Infeksjon i de øvre luftveier	18 % (19 %)	3 % (2 %)		
Sinusitt	4 % (6 %)	6 % (6 %)	16 % (18 %)	36 % (26 %)
Økt hoste	2 % (2 %)	5 % (10 %)	11 % (15 %)	31 % (23 %)
Dyspné *	0 % (0 %)	3 % (2 %)	8 % (6 %)	8 % (2 %)
Gastrointestinale sykdommer				
Diaré	4 % (2 %)	7 % (10 %)	21 % (19 %)	35 % (29 %)
Forstoppelse	1 % (1 %)	12 % (12 %)	22 % (24 %)	24 % (18 %)
Kvalme	3 % (4 %)	13 % (13 %)	32 % (30 %)	48 % (49 %)
Oppkast [^]	5 % (1 %)	4 % (6 %)	10 % (12 %)	21 % (19 %)
Abdominal smerte ^o	5 % (3 %)	11 % (6 %)	18 % (16 %)	32 % (24 %)
Sykdommer i lever og galleveier				
Økt alaninaminotransferase (SGPT > 5 ganger baseline) ^x [^] * ^o	18 % (5 %)	14 % (5 %)	4 % (2 %)	19 % (6 %)
Økt aspartataminotransferase (SGOT (> 5 ganger baseline)) ^x [^] * ^o	6 % (1 %)	4 % (1 %)	2 % (1 %)	4 % (0 %)
Hud- og underhudssykdommer				
Hudlidelse	1 % (0 %)	4 % (4 %)	19 % (17 %)	6 % (8 %)
Utslett [^] ^o	11 % (3 %)	20 % (12 %)	26 % (20 %)	27 % (32 %)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				
Hypertoni ^o	2 % (1 %)	41 % (31 %)	57 % (57 %)	26 % (24 %)
Myalgi * ^o	8 % (8 %)	23 % (9 %)	19 % (29 %)	44 % (28 %)
Myasteni	2 % (2 %)	39 % (40 %)	57 % (60 %)	13 % (10 %)
Ryggsmerter	10 % (7 %)	26 % (24 %)	31 % (32 %)	36 % (37 %)
Smerter i ekstremiteter	6 % (3 %)	14 % (12 %)		0 % (0 %)
Sykdommer i nyre og urinveier				

Organsystem Bivirkninger og laboratorieavvik	Enkeltstående hendelse som hentyder til multipel sklerose (BENEFIT)#	Sekundær progressiv multipel sklerose (Europeisk undersøkelse)	Sekundær progressiv multipel sklerose (Nord amerikansk undersøkelse)	Multipel sklerose med remitterende forløp
	Betaferon 250 mikrogram (placebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 mikrogram (placebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 mikrogram (placebo) n=317 (n=308)	Betaferon 250 mikrogram (placebo) n=124 (n=123)
Urinretensjon	1 % (1 %)	4 % (6 %)	15 % (13 %)	
Urinprotein positivt (> 1+) [×]	25 % (26 %)	14 % (11 %)	5 % (5 %)	5 % (3 %)
Hyppig vannlating	1 % (1 %)	6 % (5 %)	12 % (11 %)	3 % (5 %)
Urininkontinens	1 % (1 %)	8 % (15 %)	20 % (19 %)	2 % (1 %)
Intens trang til vannlating	1 % (1 %)	8 % (7 %)	21 % (17 %)	4 % (2 %)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				
Dysmenoré	2 % (0 %)	<1 % (<1 %)	6 % (5 %)	18 % (11 %)
Menstruasjonsforstyrrelser *	1 % (2 %)	9 % (13 %)	10 % (8 %)	17 % (8 %)
Metroragi	2 % (0 %)	12 % (6 %)	10 % (10 %)	15 % (8 %)
Impotens	1 % (0 %)	7 % (4 %)	10 % (11 %)	2 % (1 %)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
Reaksjoner på injeksjonsstedet (ulike typer) [^] [*] [°] [§]	52 % (11 %)	78 % (20 %)	89 % (37 %)	85 % (37 %)
Nekrose på injeksjonsstedet [*] [°]	1 % (0 %)	5 % (0 %)	6 % (0 %)	5 % (0 %)
Influensaliknende symptomer ^{&} [^] [*] [°]	44 % (18 %)	61 % (40 %)	43 % (33 %)	52 % (48 %)
Feber [^] [*] [°]	13 % (5 %)	40 % (13 %)	29 % (24 %)	59 % (41 %)
Smerter	4 % (4 %)	31 % (25 %)	59 % (59 %)	52 % (48 %)
Brystmerter [°]	1 % (0 %)	5 % (4 %)	15 % (8 %)	15 % (15 %)
Perifere ødem	0 % (0 %)	7 % (7 %)	21 % (18 %)	7 % (8 %)
Asteni *	22 % (17 %)	63 % (58 %)	64 % (58 %)	49 % (35 %)
Frysninger [^] [*] [°]	5 % (1 %)	23 % (7 %)	22 % (12 %)	46 % (19 %)
Svetteing *	2 % (1 %)	6 % (6 %)	10 % (10 %)	23 % (11 %)
Utilpasshet *	0 % (1 %)	8 % (5 %)	6 % (2 %)	15 % (3 %)

[×] Laboratorieavvik

[^] Signifikant assosiert med behandling med Betaferon for pasienter med første hendelse som hentyder til MS, p < 0,05

* Signifikant assosiert med Betaferonbehandling for RRMS(Relapsing Remitting MS), p < 0,05

[°] Signifikant assosiert med Betaferonbehandling for SPMS(Secondary Progressive MS), p < 0,05

[§] Reaksjoner på injeksjonsstedet (ulike typer) inkluderer alle bivirkninger som oppstår på injeksjonsstedet, dvs. følgende tilfeller: blødninger på injeksjonsstedet, overfølsomhet på injeksjonsstedet, betennelse på injeksjonsstedet, klumper på injeksjonsstedet, nekrose på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, reaksjoner på injeksjonsstedet, ødem på injeksjonsstedet og atrofi på injeksjonsstedet

& "Influensaliknende symptomkompleks" betegner influensasyndrom og/eller en kombinasjon av minst to bivirkninger fra feber, frysninger, myalgi, utilpasshet, svetteing.

I løpet av BENEFIT oppfølgingsstudien ble det ikke observert noen endring i den kjente risikoprofilen til Betaferon.

Den mest passende MedDRA-termin brukes for å beskrive en viss reaksjon og dens synonymer og beslektede tilstander.

Tabell 2: Bivirkninger som er sett under overvåking etter markedsføring (frekvenser - der disse er kjente - er beregnet ut ifra samlede data fra kliniske studier N=1093)

Organklassesystem	Svært vanlige (≥1/10)¹	Vanlige (≥1/100 til <1/10)¹	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)¹	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)¹	Ikke kjent frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi	Trombocytopeni	Trombotisk mikroangiopati inkludert trombotisk trombocytopenisk purpura/hemolytisk-uremisk syndrom ³	
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaktiske reaksjoner	Kapillær-lekkasjesyndrom ved eksisterende monoklonal gammopati ²
Endokrine sykdommer		Hypotyreoidisme		Hypertyreoidisme, tyreoidforstyrrelser	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Vektøkning, vekttap	Økte nivåer av triglyserider i blodet	Anoreksi ²	
Psykiatriske lidelser		Forvirring	Selvmoordsforsøk, (se også pkt. 4.4), emosjonell labilitet		
Nevrologiske sykdommer			Kramper		
Hjertesykdommer		Takykardi		Kardiomyopati ²	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				Bronkospasme ²	Pulmonal arteriell hypertensjon ⁴
Gastrointestinale sykdommer				Pankreatitt	
Sykdommer i lever og galleveier		Økt nivå av bilirubin i blodet	Økt nivå av gammaglutamyltransferase, hepatitt	Lever-skade (inkludert hepatitt), leversvikt ²	
Hud- og underhudsykdommer		Urtikaria, pruritus, alopesi	Misfarging av huden		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi				Legemiddel-indusert lupus erythematosus

Organklassesystem	Svært vanlige (≥1/10) ¹	Vanlige (≥1/100 til <1/10) ¹	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100) ¹	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000) ¹	Ikke kjent frekvens
Sykdommer i nyre og urinveier			Nefrotisk syndrom, glomerulosklerose (se pkt. 4.4) ^{2,3}		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Menoragi			

¹ Frekvenser basert på data fra samlede kliniske studier (svært vanlige ≥1/10, vanlige ≥1/100 til <1/10, mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100, sjeldne ≥1/10 000 til <1/1000, svært sjeldne <1/10 000).

² Bivirkninger som kun er observert etter markedsføring

³ Klasseeffekt for interferon beta-preparater (se pkt. 4.4)

⁴ Klasseeffekt for interferonpreparater, se Pulmonal arteriell hypertensjon nedenfor.

Den mest passende MedDRA-termen brukes for å beskrive en viss reaksjon og dens synonymer og beslektede tilstander.

Pulmonal arteriell hypertensjon

Tilfeller av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) har blitt rapportert med interferon beta-preparater. Hendelsene ble rapportert ved ulike tidspunkt, inkludert opptil flere år etter oppstart med interferon beta.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Interferon beta-1b er gitt til voksne kreftpasienter i enkeltdoser på inntil 5,500 mikrogram (176 millioner IE) intravenøst 3 ganger i uken uten at det er sett alvorlige bivirkninger som påvirker vitale funksjoner.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Cytokiner, interferoner
ATC-kode: L03 AB 08

Virkningsmekanisme

Interferoner tilhører gruppen cytokiner, som er naturlig forekommende proteiner. Interferoner har en molekylvekt på mellom 15 000 og 21 000 Dalton. Det er identifisert 3 hovedgrupper interferoner: alfa, beta og gamma. Interferon-alfa, interferon-beta og interferon-gamma har overlappende, men likevel atskilt biologisk aktivitet. Aktivitetene til interferon beta-1b er artspesifikke og derfor er den mest relevante farmakologiske informasjon om interferon beta-1b utledet fra undersøkelser på humane cellekulturer og fra humane *in vivo* studier.

Interferon beta-1b har både antivirale og immunregulerende egenskaper. Virkningsmekanismen ved behandling av multippel sklerose er ikke klarlagt. Det er imidlertid kjent at de biologiske responsmodifiserende egenskaper til interferon beta-1b formidles gjennom interaksjon med spesifikke reseptorer på overflaten av humane celler. Bindingen av interferon beta -1b til disse reseptorene starter ekspresjon av en rekke genprodukter som man tror er mediatorer av den biologiske effekten av interferon beta-1b. En del av disse genproduktene er målt i serum og i cellulære blodfraksjoner fra pasienter som er behandlet med interferon beta-1b. Interferon beta -1b nedsetter bindingsaffiniteten og øker samtidig internaliseringen og nedbrytningen av interferon-gamma-reseptor. Interferon beta-1b øker også supressoraktiviteten hos mononukleære celler i perifert blod.

Det er ikke utført spesielle studier på Betaferons påvirkning av kretsløpet, luftveissystemet eller på funksjonen av endokrine organer.

Klinisk effekt og sikkerhet

RRMS

En kontrollert klinisk studie av Betaferon hos pasienter med multippel sklerose med remitterende forløp, som kunne gå uten hjelpemidler (baseline EDSS 0 til 5,5) ble utført. Pasienter som fikk Betaferon viste en reduksjon i frekvensen (30 %) og alvorlighetsgraden av de kliniske eksaserbasjonene, samt i antallet sykehusinnleggelses på grunn av sykdommen. I tillegg ble det eksaserbasjonsfrie intervallet forlenget. Det er ingen tegn på at Betaferon har en effekt på varigheten av eksaserbasjonene eller på symptomene mellom eksaserbasjonene, og ingen signifikant effekt ble sett på utviklingen av sykdommen hos pasienter med multippel sklerose med remitterende forløp.

SPMS

To kontrollerte kliniske studier av Betaferon som omfattet totalt 1657 pasienter med multippel sklerose med sekundært progressivt forløp (baseline EDSS 3 til 6,5, dvs. pasienter som kunne gå), ble utført. Pasienter med mildt utslag av sykdommen og pasienter som ikke kunne gå, ble ikke tatt med i studien. De to studiene viste inkonsekvente resultater for primært sluttidspunkt for bekreftet fremskritt, noe som tilsier en forsinkelse i sykdomsutviklingen.

En av de to studiene viste en statistisk signifikant forsinkelse i sykdomsutviklingen (Hazard ratio= 0,69, 95 % konfidensintervall (0,55, 0,86), $p=0,0010$, noe som tilsvarer en risikoreduksjon på 31 % på grunn av Betaferon) og i tiden før rullestolavhengighet (Hazard ratio = 0,61, 95 % konfidensintervall (0,44, 0,85), $p=0,0036$, noe som tilsvarer en risikoreduksjon på 39 % på grunn av Betaferon) hos pasienter som fikk Betaferon. Denne effekten fortsatte gjennom observasjonsperioden på opptil 33 måneder. Behandlingseffekten oppstod hos pasienter på alle uferhetsnivåer som ble undersøkt, og uavhengig av eksaserbasjonsaktivitet.

Ved den andre studien av Betaferon hos pasienter med multippel sklerose med sekundært progressivt forløp, ble det ikke observert noen forsinkelse i tiden før uferhet. Det er påvist at pasientene som var med i denne studien hadde generelt mindre aktiv sykdom enn i den andre studien av multippel sklerose med sekundært progressivt forløp.

I retrospektive metaanalyser som omfattet data fra begge studiene, ble det funnet en generell behandlingseffekt som var statistisk signifikant ($p=0,0076$; 8,0 millioner IE Betaferon kontra alle placebopasientene).

Retrospektive analyser i undergrupper viste at en behandlingseffekt på sykdomsutviklingen er mest sannsynlig hos pasienter med aktiv sykdom før behandlingen starter [Hazard Ratio 0,72, 95 % konfidensintervall (0,59, 0,88), $p=0,0011$, tilsvarende en risikoreduksjon på 28 % på grunn av Betaferon hos pasienter med eksaserbasjoner eller uttalt EDSS-utvikling, 8,0 millioner IE Betaferon kontra alle placebopasienter]. Fra disse retrospektive undergruppeanalysene fant en bevis som antyder at både eksaserbasjoner og uttalt EDSS-utvikling (EDSS > 1 poeng eller > 0,5 poeng for EDSS ≥ 6 i de to foregående årene) kan bidra til å identifisere pasientene med aktiv sykdom.

Ved begge studiene viste pasienter med multippel sklerose med sekundært progressivt forløp som fikk Betaferon, en reduksjon i hyppigheten (30 %) av kliniske eksaserbasjoner. Det er ikke påvist om Betaferon har en effekt på varigheten av eksaserbasjonene.

Enkeltstående kliniske hendelse som hentyder til MS

Det ble utført en klinisk studie med Betaferon hos pasienter med en enkeltstående klinisk hendelse og MR-resultater som hentyder til multippel sklerose (minst to klinisk stille lesjoner på T2-vektet MR). Pasienter med monofokal eller multifokal start av sykdommen ble inkludert (dvs. pasienter med klinisk bevis for henholdsvis en enkelt eller minst to lesjoner i det sentrale nervesystemet). Enhver annen sykdom enn MS som ville gi en bedre forklaring av pasientens tegn og symptomer, må utelukkes. Denne studien gikk over to faser; én placebo-kontrollert fase etterfulgt av en forhåndsbestemt oppfølgingsfase. Den placebo-kontrollerte fasen varte i to år eller inntil pasienten utviklet klinisk definitiv multippel sklerose (CDMS), alt ettersom hva som inntraff først. Etter den placebo-kontrollerte fasen gikk pasientene over i en forhåndsbestemt oppfølgingsfase med Betaferon-behandling, hvor pasienter som initialt ble randomisert til Betaferon („umiddelbar behandlingsgruppe“) eller til placebo („utsatt behandlingsgruppe“) ble sammenlignet. Verken pasientene eller utprøverne visste hvilken gruppe pasientene ble plassert i.

Tabell 3: Primære effektresultat fra BENEFIT og BENEFIT oppfølgingsstudie

	Resultater etter 2 år Placebokontrollert fase		Resultater etter 3 år Åpen oppfølging		Resultater etter 5 år Åpen oppfølging	
	Betaferon 250 mikrogram n=292	Placebo n=176	Umiddel-bar Betaferon 250 mikrogram n=292	Utsatt Betaferon 250 mikrogram n=176	Umiddel-bar Betaferon 250 mikrogram n=292	Utsatt Betaferon 250 mikrogram n=176
Antall pasienter som fullførte studien	271 (93 %)	166 (94 %)	249 (85 %)	143 (81 %)	235 (80 %)	123 (70 %)
Primære effektparametre						
Tid til CDMS						
Kaplan-Meier - estimat	28 %	45 %	37 %	51 %	46 %	57 %
Risikoreduksjon	47 % vs. placebo		41 % vs. utsatt Betaferon-behandling		37 % vs. utsatt Betaferon- behandling	
Hasardratio med 95 % konfidensintervall	HR = 0,53 [0,39, 0,73]		HR = 0,59 [0,42, 0,83]		HR = 0,63 [0,48, 0,83]	
log-rank-test	p < 0,0001		p = 0,0011		p = 0,0027	
	Betaferon forlenget tiden til CMDS med 363 dager, fra 255 dager i placebogruppen til 618 dager i Betaferon-gruppen (basert på den 25. persentilen)					
Tid til MS iht. McDonald						
Kaplan-Meier - estimat	69 %	85 %	Ingen primære endepunkt		Ingen primære endepunkt	

Risikoreduksjon	43 % vs. placebo				
Hasardratio med 95 % konfidensintervall	HR = 0,57 [0,46, 0,71]				
log-rank-test	p < 0,00001				
Tid til bekreftet progresjon iht. EDSS					
Kaplan-Meier-estimat	Ingen primære endepunkt	16 %	24 %	25 %	29 %
Risikoreduksjon		40 % mot utsatt Betaferonbehandling		24 % mot utsatt Betaferonbehandling	
Hasardratio med 95 % konfidensintervall		HR = 0,60 [0,39, 0,92]		HR = 0,76 [0,52, 1,11]	
log-rank-test		p = 0,022		p = 0,177	

I den placebo-kontrollerte fasen forsinket Betaferon progresjonen fra første kliniske hendelse til CDMS på en statistisk signifikant og klinisk meningsfylt måte.

Styrken i behandlingseffekten ble også vist ved forsinket progresjon til multipel sklerose i henhold til McDonalds kriterier (Tabell 3).

Undergruppeanalyser basert på baselinefaktorer viste effekt på progresjon til CDMS hos alle evaluerte undergrupper. Risikoen for progresjon til CDMS innen 2 år var høyere hos monofokale pasienter med minst 9 T2-lesjoner eller Gd-forsterkning ved MR-undersøkelse av hjernen ved baseline. Hos multifokale pasienter var risikoen for CDMS uavhengig av MR-resultatene ved baseline, noe som indikerer en høy risiko for CDMS på grunn av disseminering av sykdommen basert på de kliniske resultatene. Per i dag finnes ingen veletablert definisjon av en høyrisikopasient, selv om en konservativ vurdering tilsier minst ni T2-lesjoner ved første MR og minst én ny T2-lesjon eller én ny Gd-forsterkning ved en oppfølgende MR-undersøkelse som tas minst 1 måned etter første MR-undersøkelse. I alle tilfeller bør behandlingen bare vurderes for pasienter som klassifiseres som høyrisikopasienter.

Behandling med Betaferon ble godt mottatt, hvilket indikeres av den høye andelen av pasienter som fullførte studien (93 % i Betaferongruppen). For å øke toleransen overfor Betaferon ble det anvendt en dosetitrering, og det ble administrert ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler i starten av behandlingen. Videre brukte flertallet av pasientene autoinjektor gjennom hele studien.

I den åpne oppfølgingsfasen var behandlingseffekten på CDMS fortsatt tilstede etter 3 og 5 år (Tabell 3), selv om de fleste pasientene fra placebogruppen ble behandlet med Betaferon i hvert fall fra det andre året og fremover. EDSS-progresjon (økning i EDSS ble bekreftet ved minst ett punkt sammenlignet med baseline) var lavere i pasientgruppen som ble behandlet umiddelbart (Tabell 3, signifikant effekt etter 3 år, ingen signifikant effekt etter 5 år). De fleste pasientene i begge behandlingsgruppene fikk ingen økt funksjonsnedsettelse i løpet av 5-årsperioden. Det ble ikke vist noen tydelig fordel mht. denne parameteren ved umiddelbar behandling. Det ble ikke sett noen bedring i livskvalitet som kan tilskrives umiddelbar Betaferon-behandling (målt vha. FAMS - Functional Assessment of MS: Treatment Outcomes Index).

RRMS, SPMS og enkeltstående kliniske hendelse som hentyder til MS

I alle studier av multipel sklerose reduserte Betaferon effektivt sykdomsaktiviteten (akutt inflammasjon i sentralnervesystemet og permanente vevsendringer) som målt ved nukleær magnetisk resonans (MRI). Forholdet mellom sykdomsaktiviteten ved multipel sklerose som målt med MRI og klinisk resultat er ennå ikke helt klart.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Serumkonsentrasjonen av Betaferon ble fulgt hos pasienter og friske forsøkspersoner ved hjelp av en delvis spesifikk analysemetode (bioassay). Maksimal serumkonsentrasjon på ca. 40 IE/ml nås 1-8 timer etter subkutan injeksjon av 500 mikrogram (16,0 millioner IE) interferon beta-1b. Fra flere studier ble det beregnet en gjennomsnittlig clearance på maksimalt 30 ml/min⁻¹/kg⁻¹ og en halveringstid på maksimalt 5 timer.

Betaferoninjeksjoner som gis annen hver dag, fører ikke til forhøyet serumkonsentrasjon, og farmakokinetikken ser ikke ut til å endres under behandling.

Den absolutte biotilgjengeligheten etter subkutan injeksjon av interferon-beta-1b er ca. 50 %.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke utført akutte toksisitetstudier. Studier med gjentatt dosering ble utført på Rhesus-aper siden gnagere ikke reagerer på humant interferon-beta. Forbigående hypertermi ble observert, likeledes en betydelig økning av antall lymfocytter og en reduksjon av antall trombocytter og segmenterte neutrofiler. Det er ikke utført langtidsstudier.

Reproduksjonsstudier utført på Rhesus-aper viste toksisk effekt på mor og en økt aborthyppighet som resulterte i prenatal mortalitet. Ingen misdannelser ble observert hos de overlevende dyrene. Det er ikke utført fertilitetsstudier. Ingen påvirkning av apers østrogensyklus ble observert. Erfaringer med andre interferoner antyder et potensial for svekkelse av mannlig og kvinnelig fertilitet.

Det ble ikke påvist mutagen effekt i den ene genotoksisitetstesten som ble utført (Ames test). Karsinogenisitetstudier er ikke utført. En *in vitro* transformasjonstest ga ingen indikasjon på karsinogent potensial.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Hetteglass (med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning):

Humant albumin
Mannitol

Væske (natriumkloridoppløsning 5,4 mg/ml (0,54 % w/v)):

Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler, enn oppløsningsvæsken som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Bør brukes umiddelbart etter rekonstituering. Stabiliteten er imidlertid påvist for 3 timer ved 2 – 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

Oppbevaringsbetingelser for rekonstituert legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass (med pulver til injeksjonsoppløsning):

3 ml hetteglass (type I-glass) med propp av butylgummi (type I) og med aluminiumskapsel.

Væske (med natriumkloridoppløsning 5,4 mg/ml (0,54 % w/v)):

2,25 ml ferdigfylt sprøyte (type I-glass) med 1,2 ml væske.

Pakningsstørrelser:

- Pakning med 5 enkeltpakninger, hver med 1 hetteglass med pulver, 1 ferdigfylt sprøyte med væske, 1 hetteglassadapter med kanyler, 2 spritkompresser, eller
- Pakning med 15 enkeltpakninger, hver med 1 hetteglass med pulver, 1 ferdigfylt sprøyte med væske, 1 hetteglassadapter med kanyler, 2 spritkompresser, eller
- Pakning med 14 enkeltpakninger, hver med 1 hetteglass med pulver, 1 ferdigfylt sprøyte med væske, 1 hetteglassadapter med kanyler, 2 spritkompresser, eller
- Pakning med 12 enkeltpakninger, hver med 1 hetteglass med pulver, 1 ferdigfylt sprøyte med væske, 1 hetteglassadapter med kanyler, 2 spritkompresser, eller
- 2-månederspakning med 2x14 enkeltpakninger, hver med 1 hetteglass med pulver, 1 ferdigfylt sprøyte med væske, 1 hetteglassadapter med kanyler, 2 spritkompresser, eller
- 3-månederspakning med 3x15 enkeltpakninger, hver med 1 hetteglass med pulver, 1 ferdigfylt sprøyte med væske, 1 hetteglassadapter med kanyler, 2 spritkompresser, eller
- 3-månederspakning med 3x14 enkeltpakninger, hver med 1 hetteglass med pulver, 1 ferdigfylt sprøyte med væske, 1 hetteglassadapter med kanyler, 2 spritkompresser, eller
- Titreringspakning (startpakning) for dosetitrering med 4 forskjellig fargede og nummererte trippelpakninger:
 - gul, med nummer "1" (behandlingsdag 1, 3 og 5; 0,25 ml markering på sprøyten)
 - rød, med nummer "2" (behandlingsdag 7, 9 og 11; 0,5 ml markering på sprøyten)
 - grønn, med nummer "3" (behandlingsdag 13, 15 og 17; 0,75 ml markering på sprøyten)
 - blå, med nummer "4" (behandlingsdag 19, 21 og 23; 1 ml markering på sprøyten)Hver trippelpakning inneholder 3 hetteglass med pulver, 3 ferdigfylte sprøyter med væske, 3 hetteglassadaptere med påsatte kanyler og 6 spritkompresser for vasking av hud og hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Rekonstituering

For å rekonstituere lyofilisert interferon beta-1b til injeksjon, må du sette hetteglassadapteren med kanylen på hetteglasset. Fest den ferdigfylte sprøyten med væsken til hetteglassadapteren og injiser 1,2 ml oppløsningsvæske (natriumkloridoppløsning 5,4 mg/ml (0,54 % w/v)) til hetteglasset med Betaferonpulver. Pulveret skal oppløses helt uten at hetteglasset ristes.

Etter rekonstitueringen trekkes 1,0 ml opp i sprøyten fra hetteglasset for å administrere 250 mikrogram Betaferon. For dosetitrering ved behandlingsstart skal de respektive volum som angitt under pkt. 4.2, trekkes opp.

Fjern hetteglasset med hetteglassadapteren fra den ferdigfylte sprøyten før injeksjon. Betaferon kan også administreres med en passende autoinjektor.

Kontroll før bruk

Undersøk deretter oppløsningen visuelt før den tas i bruk. Ferdig tilberedt oppløsning skal være fargeløs til lys gul og lett blakket til blakket.

Dersom oppløsningen inneholder partikler eller er misfarget, skal den ikke brukes.

Destruering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. november 1995
Dato for siste fornyelse: 31. januar 2006

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr.-Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Wien
Østerrike

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Betaferon 250 mikrogram/ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
interferon beta-1b

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml inneholder 250 mikrogram (8,0 millioner IE) interferon beta-1b etter rekonstituering.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Humant albumin, mannitol

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning med 15 enkeltpakninger som hver inneholder:

Multipakning med 5 enkeltpakninger som hver inneholder:

Multipakning med 14 enkeltpakninger som hver inneholder:

Multipakning med 12 enkeltpakninger som hver inneholder:

- I. 1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning** inneholder 300 mikrogram (9,6 millioner IE). Etter rekonstituering inneholder 1 ml 250 mikrogram (8,0 millioner IE) interferon beta-1b*.
- II. 1 ferdigfylt sprøyte med 1,2 ml væske til rekonstituering** inneholder natriumkloridoppløsning 5,4 mg/ml.
- III. 1 hetteglassadapter med kanyle + 2 spritkompresser**

*Betaferon har et beregnet overskudd på 20 %.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Til subkutan injeksjon etter rekonstituering med 1,2 ml væske.
Til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato (MM/ÅÅÅÅ)

Bør brukes umiddelbart etter rekonstituering. Stabiliteten er påvist for 3 timer ved 2-8 °C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

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

13. PRODUKSJOSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Betaferon

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR FLERMÅNEDERSPAKNING (MED BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Betaferon 250 mikrogram/ml pulver og væske til injeksjoner, oppløsning
interferon beta-1b

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml inneholder 250 mikrogram (8,0 millioner IE) interferon beta-1b etter rekonstituering.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Humant albumin, mannitol

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

3-månederspakning med 45 (3 x 15) enkeltpakninger som hver inneholder:

3-månederspakning med 42 (3 x 14) enkeltpakninger som hver inneholder:

2-månederspakning med 28 (2 x 14) enkeltpakninger som hver inneholder:

I. 1 hetteglass med pulver for injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 300 mikrogram (9,6 millioner IE) Etter rekonstituering inneholder 1 ml 250 mikrogram (8,0 millioner IE) interferon beta-1b*.

II. 1 ferdigfylt sprøyte med 1,2 ml væske for rekonstituering, inneholder natriumkloridoppløsning 5,4 mg/ml.

III. 1 hetteglassadapter med kanyle + 2 spritkompresser

*Betaferon har et beregnet overskudd på 20 %.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til subkutan injeksjon etter rekonstituering med 1,2 ml væske.

Til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato: {MM/ÅÅÅÅ}

Bør brukes umiddelbart etter rekonstituering. Stabiliteten er påvist for 3 timer ved 2 – 8 °C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/95/003/007

EU/1/95/003/010

EU/1/95/003/012

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Betaferon

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR MULTIPAKNING, DEL AV EN FLERMÅNEDERSPAKNING (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Betaferon 250 mikrogram/ml pulver og væske til injeksjoner, oppløsning interferon beta-1b

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml inneholder 250 mikrogram (8,0 millioner IE) interferon beta-1b etter rekonstituering.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Humant albumin, mannitol

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pakning med 15 enkeltpakninger, del av en 3-månederspakning med 45 (3 x 15) enkeltpakninger. Enkeltpakninger selges ikke separat.

Pakning med 14 enkeltpakninger, del av en 3-månederspakning med 42 (3 x 14) enkeltpakninger. Enkeltpakninger selges ikke separat.

Pakning med 14 enkeltpakninger, del av en 2-månederspakning med 28 (2 x 14) enkeltpakninger. Enkeltpakninger selges ikke separat.

Hver enkeltpakning inneholder:

I. 1 hetteglass med pulver for injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 300 mikrogram (9,6 millioner IE). Etter rekonstituering inneholder 1 ml 250 mikrogram (8,0 millioner IE) interferon beta-1b*.

II. 1 ferdigfylt sprøyte med 1,2 ml væske for rekonstituering, inneholder natriumkloridoppløsning 5,4 mg/ml.

III. 1 hetteglassadapter med kanyle + 2 spritkompresser

*Betaferon har et beregnet overskudd på 20 %.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til subkutan injeksjon etter rekonstituering med 1,2 ml væske.

Til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato {MM/ÅÅÅÅ}

Bør brukes umiddelbart etter rekonstituering. Stabiliteten er påvist for 3 timer ved 2 – 8 °C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MT-NUMMER

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Betaferon

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR ENKELTPAKNING, DEL AV EN MULTIPAKNING ELLER FLERMÅNEDERSPAKNING (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Betaferon 250 mikrogram/ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
interferon beta-1b

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml inneholder 250 mikrogram (8,0 millioner IE) interferon beta-1b etter rekonstituering.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Humant albumin, mannitol

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Del av en multipakning med 15 enkeltpakninger. Enkeltpakninger selges ikke separat.
Del av en multipakning med 5 enkeltpakninger. Enkeltpakninger selges ikke separat.
Del av en pakning med 15 enkeltpakninger i en 3-månederspakning med 3 x 15 enkeltpakninger. Enkeltpakninger selges ikke separat.
Del av en multipakning med 14 enkeltpakninger. Enkeltpakninger selges ikke separat.
Del av en pakning med 14 enkeltpakninger i en 3-månederspakning med 3 x 14 enkeltpakninger. Enkeltpakninger selges ikke separat.
Del av en multipakning med 12 enkeltpakninger. Enkeltpakninger selges ikke separat.
Del av en pakning med 14 enkeltpakninger i en 2-månederspakning med 2 x 14 enkeltpakninger. Enkeltpakninger selges ikke separat.

1 hetteglass med pulver: 300 mikrogram (9,6 millioner IE) per hetteglass. Etter rekonstituering 250 mikrogram/ml (8,0 millioner IE/ml) interferon beta-1b.

1 ferdigfylt sprøyte med 1,2 ml væske: natriumkloridoppløsning 5,4 mg/ml,

1 hetteglassadapter med kanyle + 2 spritkompresser

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til subkutan injeksjon etter rekonstituering med 1,2 ml væske.

Til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato {MM/ÅÅÅÅ}

Bør brukes umiddelbart etter rekonstituering. Stabiliteten er påvist for 3 timer ved 2 – 8 °C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MT-NUMMER

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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Betaferon

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

TITRERINGSPAKNING MED 4 x 1 TRIPPELPAKNINGER (3 HETTEGLASS / 3 FERDIGFYLTE SPRØYTER), FOR DE FØRSTE 12 INJEKSJONENE/BEHANDLINGS DAGENE (MED BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Betaferon 250 mikrogram/ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
interferon beta-1b

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml inneholder 250 mikrogram (8,0 millioner IE) interferon beta-1b etter rekonstituering.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Humant albumin, mannitol

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

**Titreringspakning
bestående av 4 trippelpakninger som hver inneholder:**

I. 3 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning som hver inneholder 300 mikrogram (9,6 millioner IE). Etter rekonstituering inneholder 1 ml 250 mikrogram (8,0 millioner IE) interferon beta-1b*.

II. 3 ferdigfylte sprøyter med væske til rekonstituering som hver inneholder 1,2 ml natriumkloridoppløsning 5,4 mg/ml.

III. 3 hetteglassadaptere med kanyler + 6 spritkompresser

*Betaferon inneholder et beregnet overskudd på 20 %.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til subkutan injeksjon etter rekonstituering med 1,2 ml væske.
Til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato {MM/ÅÅÅÅ}

Bør brukes umiddelbart etter rekonstituering. Stabiliteten er påvist for 3 timer ved 2 – 8 °C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MT-NUMMER

EU/1/95/003/008

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING**

Bruk gul trippelpakning nr. 1 for behandlingsdag 1, 3 og 5
Bruk rød trippelpakning nr. 2 for behandlingsdag 7, 9 og 11
Bruk grønn trippelpakning nr. 3 for behandlingsdag 13, 15 og 17
Bruk blå trippelpakning nr. 4 for behandlingsdag 19, 21 og 23

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Betaferon

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR TRIPPELPAKNING (3 HETTEGLASS / 3 FERDIGFYLTE SPRØYTER), DEL AV EN TITRERINGSPAKNING (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Betaferon 250 mikrogram/ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
interferon beta-1b

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml inneholder 250 mikrogram (8,0 millioner IE) interferon beta-1b etter rekonstituering.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Humant albumin, mannitol

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Trippelpakning 1

1. dosetrinn (0,25 ml) for behandling på dag 1, 3 og 5

Trippelpakning 2

2. dosetrinn (0,5 ml) for behandling på dag 7, 9 og 11

Trippelpakning 3

3. dosetrinn (0,75 ml) for behandling på dag 13, 15 og 17

Trippelpakning 4

4. dosetrinn (1,0 ml) for behandling på dag 19, 21 og 23

Del av titreringspakning. Selges ikke separat.

3 hetteglass med pulver: 300 mikrogram (9,6 millioner IE) per hetteglass. Etter rekonstituering
250 mikrogram/ml (8,0 millioner IE/ml) interferon beta-1b.

3 ferdigfylte sprøyter med 1,2 ml væske: natriumkloridoppløsning 5,4 mg/ml.

3 hetteglassadaptore med kanyler + 6 spritkompresser

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til subkutan injeksjon etter rekonstituering med 1,2 ml væske.

Til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato {MM/ÅÅÅÅ}

Bør brukes umiddelbart etter rekonstituering. Stabiliteten er påvist for 3 timer ved 2 – 8 °C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MT-NUMMER

EU/1/95/003/008

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

Kjære pasient,

Trippelpakning 1 er laget for å hjelpe deg å tilberede de 3 første injeksjonene (dag 1, 3 og 5).
Bruk **all** væsken i sprøyten til å løse opp Betaferon-pulveret i hetteglasset.

Trekk deretter oppløsningen **opp til merket på sprøyten:**

0,25 ml for de første tre injeksjonene (dag 1, 3 og 5 av behandlingen).

Kast hetteglasset med restene av oppløsningen.

Kjære pasient,

Trippelpakning 2 er laget for å hjelpe deg å tilberede de 3 neste injeksjonene (dag 7, 9 og 11).

Bruk **all** væsken i sprøyten til å løse opp Betaferon-pulveret i hetteglasset.

Trekk deretter oppløsningen **opp til merket på sprøyten:**

0,5 ml for injeksjonene på dag 7, 9 og 11 av behandlingen.

Kast hetteglasset med restene av oppløsningen.

Kjære pasient,

Trippelpakning 3 er laget for å hjelpe deg å tilberede de 3 neste injeksjonene (dag 13, 15 og 17).

Bruk **all** væsken i sprøyten til å løse opp Betaferon-pulveret i hetteglasset.

Trekk deretter oppløsningen **opp til merket på sprøyten:**

0,75 ml for injeksjonene på dag 13, 15 og 17 av behandlingen.

Kast hetteglasset med restene av oppløsningen.

Kjære pasient,

Trippelpakning 4 er laget for å hjelpe deg å tilberede de 3 neste injeksjonene (dag 19, 21 og 23).

Bruk **all** væsken i sprøyten til å løse opp Betaferon-pulveret i hetteglasset.

Trekk deretter oppløsningen **opp til 1,0 ml-merket på sprøyten:**

1,0 ml for injeksjonene på dag 19, 21 og 23 av behandlingen.

Kast hetteglasset med restene av oppløsningen.

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Betaferon

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT FERDIGFYLT SPRØYTE (VÆSKE)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Væske til rekonstituering av Betaferon
1,2 ml natriumkloridoppløsning 5,4 mg/ml

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1,2 ml

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT HETTEGLASS (BETAFERON)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Betaferon 250 mikrogram/ml pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
interferon beta-1b
Subkutan bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

Umiddelbar bruk anbefales etter rekonstituering. Bruksstabiliteten er påvist for 3 timer ved 2 – 8 °C.

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

250 mikrogram (8,0 millioner IE) per ml etter tilberedning.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Betaferon 250 mikrogram/ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning interferon beta-1b

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Betaferon er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Betaferon
3. Hvordan du bruker Betaferon
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Betaferon
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
Vedlegg – prosedyre for selvinjisering

1. Hva Betaferon er og hva det brukes mot

Hva Betaferon er

Betaferon er en type legemidler som er kjent som interferoner, som brukes til å behandle multippel sklerose. Interferoner er proteiner som kroppen produserer, og som hjelper den til å bekjempe angrep på immunsystemet, som for eksempel virusinfeksjoner.

Hvordan Betaferon virker

Multippel sklerose (MS) er en langvarig sykdom som påvirker sentralnervesystemet (CNS), spesielt hvordan hjernen og ryggmargen fungerer. I MS vil betennelse ødelegge det beskyttende laget (kalt *myelin*) rundt nervene i CNS og hindre nervene i å fungere som de skal. Dette kalles *demyelinisering*. Den nøyaktige årsaken til MS er ukjent. En unormal reaksjon i kroppens immunsystem antas å spille en viktig rolle i prosessen som skader sentralnervesystemet.

Skaden på sentralnervesystemet kan oppstå ved et MS-anfall (*tilbakefall*). Det kan forårsake midlertidig uførhet, som for eksempel vanskeligheter med å gå. Symptomene kan forsvinne helt eller delvis.

Interferon beta-1b har vist seg å endre responsen fra immunsystemet, og bidrar til å redusere sykdomsaktivitet.

Hvordan Betaferon bidrar til å bekjempe sykdommen

Enkeltvise kliniske hendelser som er tegn på høy risiko for å utvikle multippel sklerose:

Betaferon er vist å forsinke progresjon mot definitiv multippel sklerose.

Relapserende-remitterende multippel sklerose: Mennesker med relapserende-remitterende MS har tilfeldige anfall eller tilbakefall når symptomene blir merkbart verre. Betaferon er vist å redusere antallet anfall og gjør dem mindre alvorlige. Det reduserer antallet sykehusinnleggelses på grunn av sykdommen og forlenger periodene som er frie for tilbakefall.

Sekundær progressiv multippel sklerose: I enkelte tilfeller vil mennesker med relapserende-remitterende MS finne ut at symptomene øker, og de går over i en annen form av MS som kalles sekundær progressiv MS. Med denne sykdommen blir pasientene svekket i økende grad, enten de har tilbakefall eller ikke. Betaferon kan redusere antallet og alvorlighetsgraden av anfallene og kan forsinke utviklingen av uførhet.

Hva Betaferon brukes mot

Betaferon brukes til behandling av pasienter

- ▶ **som har opplevd symptomer for første gang som indikerer høy risiko for utvikling av multippel sklerose.** Legen vil utelukke alle andre mulige årsaker som kan forklare disse symptomene, før du får behandling.
- ▶ **som lider av relapserende-remitterende multippel sklerose, med minst to episoder med tilbakefall i løpet av de siste 2 årene.**
- ▶ **som lider av sekundær progressiv multippel sklerose med aktiv sykdom vist ved tilbakefall.**

2. Hva du må vite før du bruker Betaferon

Bruk ikke Betaferon:

- **hvis du er gravid.** Behandling med Betaferon skal ikke innledes (se under ”Graviditet”)
- **hvis du er allergisk (overfølsom)** overfor naturlig eller rekombinant interferon beta, humant albumin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- **hvis du for tiden lider av alvorlige depresjoner og/eller har selvmordstanker** (se under ”Advarsler og forsiktighetsregler” og avsnitt 4 ”Mulige bivirkninger”).
- **hvis du har en alvorlig leversykdom** (se ”Advarsler og forsiktighetsregler”, ”Andre legemidler og Betaferon” og avsnitt 4 ”Mulige bivirkninger”).

- ▶ **Informér legen** hvis noen av punktene ovenfor gjelder for deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Betaferon:

- **Hvis du har *monoklonal gammopati*.** Dette er en forstyrrelse i immunsystemet som innebærer at det finnes et unormalt protein i blodet. Det kan utvikle seg problemer i små blodkar (*kapillærer*) ved bruk av legemidler som Betaferon (systemisk kapillærlekkasjesyndrom). Dette kan føre til sjokk (*sammenbrudd*), og kan til og med være dødelig.
- **Hvis du har hatt en depresjon eller er deprimert eller tidligere har hatt selvmordstanker.** Legen vil overvåke deg nøye under behandlingen. Hvis depresjonen og/eller selvmordstankene er alvorlige, vil det ikke skrives ut Betaferon til deg (se også ”Bruk ikke Betaferon”).
- **Hvis du noensinne har hatt anfall eller tar legemidler til behandling av epilepsi (*anti-epileptika*),** legen vil overvåke behandlingen nøye (se også ”Andre legemidler og Betaferon” og avsnitt 4 ”Mulige bivirkninger”).
- **Hvis du har alvorlige nyreproblemer,** kan legen overvåke nyrefunksjonen hos deg under behandlingen.

Legen må også få vite om følgende **mens du er under behandling med Betaferon**:

- **Hvis du merker symptomer som kløe over hele kroppen, hevelser i ansiktet og/eller på tungen eller plutselig kortpustethet.** Dette kan være symptomer på alvorlig allergisk reaksjon (*overfølsomhet*), som kan bli livstruende.
- **Hvis du kjenner deg merkbart mer trist eller uten håp, i forhold til før behandlingen med Betaferon, eller hvis du utvikler selvmordstanker.** Hvis du blir deprimert mens du bruker Betaferon, vil du kanskje ha behov for spesiell behandling, og legen kommer til å overvåke deg nøye. Han kan også vurdere å avslutte behandlingen. Hvis du lider av alvorlig depresjon og/eller selvmordstanker, vil du ikke få behandling med Betaferon (se også "Bruk ikke Betaferon").
- **Hvis du merker unormale blåmerker, overdrevne blødninger etter skader, eller hvis det synes som om du får mange infeksjoner.** Dette kan være symptomer på et fall i antallet blodceller eller antallet blodplater (celler som bidrar til at blodet leverer seg). Du kan ha behov for ekstra overvåking fra legen.
- **Hvis du mister matlysten, føler deg utmattet, kvalm, kaster opp gjentatte ganger, spesielt hvis du merker omfattende kløe, huden eller i det hvite i øynene får gul farge, eller at du lett får blåmerker.** Disse symptomene kan være tegn på problemer med leveren. Endringer i leverfunksjonsverdier har forekommet hos pasienter som er behandlet med Betaferon i kliniske studier. Når det gjelder andre beta interferoner, er det rapportert alvorlig leverskade, også tilfeller av leversvikt, hos pasienter som har tatt Betaferon. De mest alvorlige ble rapportert hos pasienter som tok andre legemidler, eller som led av andre sykdommer som kan påvirke leveren (f.eks. alkoholmisbruk, alvorlig infeksjon).
- **Hvis du merker symptomer som uregelmessige hjerteslag, hevelser for eksempel i ankler eller bein, eller kortpustethet.** Dette kan tyde på sykdom i hjertemuskel (kardiomyopati) som har vært rapportert i sjeldne tilfeller hos pasienter som har brukt Betaferon.
- **Hvis du kjenner magesmerter som stråler ut mot ryggen, og/eller du kjenner deg kvalm eller har feber.** Dette kan være tegn på betennelse i bukspyttkjertelen (*pankreatitt*), som er rapportert ved bruk av Betaferon. Dette er ofte forbundet med en økning i visse blodfettstoffer (*triglycerider*).
 - ▶ **Slutt å bruke Betaferon og gi umiddelbart beskjed til legen** hvis noe av dette hender med deg.

Andre ting som må tas i betraktning ved bruk av Betaferon

- **Du må ta blodprøver** for å måle antallet blodceller, blodkjemien og leverenzymene. Det vil skje **før du begynner å bruke Betaferon, regelmessig etter at Betaferon-behandlingen er innledet og av og til mens du er under behandling**, selv om du ikke har spesielle symptomer. Disse blodprøvene kommer i tillegg til prøvene som vanligvis tas for å overvåke MS-sykdommen.
- **Dersom du har en hjertesykdom, vil de influensalignende symptomene som ofte forekommer ved behandlingsstart kunne kjennes slitsomme.** Betaferon må brukes med forsiktighet, og legen vil overvåke deg med hensyn til om hjertetilstanden blir verre, spesielt i startfasen av behandlingen. Betaferon i seg selv påvirker ikke hjertet direkte.
- **Du vil få en sjekk av hvordan skjoldbruskkjertelen fungerer**, regelmessig, eller når legen mener det kan være påkrevet av andre grunner.

- **Betaferon inneholder humant albumin, og det er derfor en potensiell risiko for overføring av virussykdommer.** En risiko for overføring av Creutzfeld-Jacobs sykdom (CJD) kan ikke utelukkes.
- **Under Betaferon-behandling vil kroppen kunne produsere substanser kalt *nøytraliserende antistoffer*,** som vil kunne reagere med Betaferon (*nøytraliserende aktivitet*). Det er ikke klarlagt om disse nøytraliserende antistoffene reduserer effekten av behandlingen. Nøytraliserende antistoffer vil ikke produseres hos alle pasienter. Det er for tiden ikke mulig å forutsi hvilke pasienter som tilhører denne gruppen.
- **Under Betaferon-behandling kan det oppstå nyreproblemer, inkludert arrdannelse (*glomerulosklerose*) som kan redusere nyrefunksjonen din.** Det kan hende legen tar prøver for å sjekke nyrefunksjonen din.
- **Det kan oppstå blodpropp i de små blodårene under behandlingen.** Disse blodproppene kan påvirke nyrene dine. Dette kan skje fra noen uker til flere år etter at du begynte å bruke Betaferon. Det kan hende legen vil kontrollere blodtrykket ditt, blodet (antall blodplater) og nyrefunksjonen.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Ved Betaferon-behandling vil du sannsynligvis få reaksjoner på injeksjonsstedet. Symptomene på dette omfatter rødhet, hevelse, endret hudfarge, inflammasjon, smerter og overfølsomhet. Nedbrytning av hud og vevsskade (*nekrose*) rundt injeksjonsstedet er rapportert langt sjeldnere. Reaksjoner på injeksjonsstedet blir vanligvis mindre hyppig etter hvert.

Nedbrytning av hud og vev på injeksjonsstedet kan resultere i arrdannelse. Hvis dette er alvorlig, vil det kanskje bli nødvendig at legen fjerner fremmedlegemer og dødt vev (*debridement*). Langt sjeldnere viser det seg nødvendig med en hudtransplantasjon. Sårtilhelingen kan ta opptil seks måneder.

For å redusere risikoen for å få reaksjoner på injeksjonsstedet må du:

- bruke steril (*aseptisk*) injeksjonsteknikk,
- veksle injeksjonsstedene for hver injeksjon (se vedlegget ”Prosedyre for selvinjisering”, Del II, i den andre delen av dette pakningsvedlegget).

Reaksjoner på injeksjonsstedet kan forekomme mindre hyppig dersom du benytter en automatisk injeksjonspumpe. Legen eller sykepleieren kan gi deg mer informasjon om dette.

Dersom du opplever at huden sprekker, og dette kanskje er forbundet med hevelser eller at det renner væske fra injeksjonsstedet:

- ▶ **Stans injeksjonene med Betaferon** og snakk med legen.
- ▶ **Hvis du bare har ett injeksjonssted med sår (*lesjon*), og skaden på vevet (*nekrosen*) ikke er for omfattende, kan du fortsette å bruke Betaferon.**
- ▶ **Hvis du har mer enn ett injeksjonssted med sår (*flere lesjoner*), må du avslutte Betaferon-behandlingen til huden er leget.**

Legen vil regelmessig sjekke hvordan du setter injeksjonene, særlig hvis du har hatt reaksjoner på injeksjonsstedet.

Barn og ungdom

Det er ikke utført formelle kliniske studier hos barn og ungdom.

Det finnes imidlertid noen tilgjengelige data for barn og ungdom fra 12 til 16 år. Disse dataene tyder på at sikkerhetsprofilen for denne aldersgruppen er den samme som for voksne ved injeksjon av Betaferon 8,0 millioner IE under huden annenhver dag. Det foreligger ingen informasjon om bruk av Betaferon hos barn under 12 år. Betaferon skal derfor ikke brukes til denne pasientgruppen.

Andre legemidler og Betaferon

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Det er ikke gjennomført formelle interaksjonsstudier for å finne ut om Betaferon påvirker andre legemidler eller blir påvirket av slike.

Bruk av Betaferon sammen med andre legemidler som modifiserer immunsystemet anbefales ikke, bortsett fra anti-inflammatoriske legemidler som kalles *kortikosteroider* eller *adrenokortikotropisk hormon (ACTH)*.

Betaferon må brukes med forsiktighet sammen med:

- **legemidler som fjernes fra kroppen via et spesielt enzymsystem i leveren** (*cytokrom P450-systemet*), for eksempel legemidler som brukes til behandling av epilepsi (som fenytoin).
- **legemidler som påvirker produksjonen av blodceller.**

Inntak av Betaferon sammen med mat og drikke

Betaferon injiseres under huden, det antas derfor at mat og drikke ikke skal ha noen innvirkning på behandlingen med Betaferon.

Graviditet og amming

Graviditet

Hvis du kan bli gravid, skal du bruke sikker prevensjon mens du går på Betaferon.

- ▶ **Hvis du er gravid eller har mistanke om at du kan være det**, skal du si fra til legen. Behandling med Betaferon skal ikke innledes hvis du er gravid (se også „Bruk ikke Betaferon“).
- ▶ Diskuter med legen din **dersom du har ønske om å bli gravid**.
- ▶ **Hvis du blir gravid mens du bruker Betaferon**, bør du stoppe behandlingen og ta kontakt med legen umiddelbart. Legen og du vil i samråd avgjøre om behandlingen skal avbrytes eller ikke.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Amming

Det er ikke kjent om interferon beta-1b går over i morsmelk hos mennesker. Men alvorlige bivirkninger på grunn av Betaferon kan teoretisk sett oppstå hos barn som ammes.

- ▶ **Du må derfor diskutere dette med legen din først** for å kunne ta en avgjørelse av om ammingen eller Betaferonbehandlingen skal avbrytes.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Betaferon kan forårsake bivirkninger som er relatert til sentralnervesystemet (se avsnitt 4 ”Mulige bivirkninger”). Dersom du er særlig sensitiv, kan dette påvirke din evne til å kjøre bil eller betjene maskiner.

Betaferon inneholder mannitol, humant albumin og natrium

De inaktive stoffene i Betaferon inkluderer

- små mengder av mannitol, et naturlig forekommende sukker, og humant albumin, et protein.
- natrium: dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ml, og er så godt som “natriumfritt”.

Hvis du vet at du er allergisk (*overfølsom*) overfor noen av innholdsstoffene, eller hvis du blir det, må du ikke bruke Betaferon.

3. Hvordan du bruker Betaferon

Behandlingen med Betaferon skal settes i gang av lege med erfaring fra behandling av multipel sklerose.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er:

Annenhver dag (en gang annenhver dag) skal 1,0 ml av den tilberedte Betaferonoppløsningen (se vedlegget ”Prosedyre for selvinjisering” i den andre delen av dette pakningsvedlegget) injiseres under huden (*subkutant*). Denne dosen tilsvarer 250 mikrogram (8,0 millioner IE) interferon beta-1b.

Behandling med Betaferon tåles best dersom dosen økes gradvis, for eksempel ved å starte med 0,25 ml av legemidlet og øke etter hver 3. injeksjon først til 0,5 ml, deretter til 0,75 ml og til slutt full dose (1 ml) av Betaferon.

Legen vil kunne bestemme sammen med deg å endre tidsintervallet mellom doseøkningene, avhengig av de bivirkninger du måtte oppleve ved start av behandling. For å lette doseringen av de første 12 injeksjonene kan du få en spesiell **titreringspakning** som inneholder fire nummererte pakninger i forskjellige farger, med spesielt graderte sprøyter og med detaljerte instruksjoner på det spesielle introduksjonsvedlegget i titreringspakningen.

Klargjøring av injeksjonen

Før injeksjonen settes skal injeksjonsvæsken tilberedes. Dette gjøres ved å løse opp pulveret i Betaferonhetteglasset med 1,2 ml løsning fra den ferdigfylte sprøyten med oppløsning. Dette gjøres enten av lege eller sykepleier eller av deg selv etter at du har fått nøye opplæring og øvelse. For detaljer om hvordan Betaferon injeksjonsvæske tilberedes, se vedlegg: Prosedyre for selvinjisering, Del I.

Detaljerte instruksjoner om hvordan du selv setter sprøyten med Betaferon under huden, finner du i del IE i vedlegget ”Prosedyre for selvinjisering”.

Injeksjonsstedet må endres regelmessig. Se avsnitt 2 ”Advarsler og forsiktighetsregler” og følg instruksjonene i Del II ”Veksling mellom injeksjonssteder” og Del III ”Betaferon behandlingskalender” i vedlegget ”Prosedyre for selvinjisering”.

Behandlingsvarighet

Det er i dag ikke kjent hvor lenge behandling med Betaferon bør pågå. **Legen din vil sammen med deg bestemme hvor lenge behandlingen skal pågå.**

Dersom du tar for mye av Betaferon

Ved bruk av doser som er mange ganger høyere enn den anbefalte dosen ved multipel sklerose, er det ikke sett noen livstruende situasjoner.

- ▶ **Ta kontakt med legen** hvis du ved et uhell har tatt for høy dose eller har satt for mange injeksjoner.

Dersom du har glemt å ta Betaferon

Dersom du har glemt å ta en injeksjon til rett tidspunkt, må du ta den så snart du husker det, og deretter ta neste injeksjon 48 timer senere.

Du må ikke injisere en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Betaferon

Snakk med legen dersom du stanser eller ønsker å stanse behandlingen. Det er ikke kjent at det kan forårsake akutte abstinenssymptomer ved stans av Betaferon-behandling.

- ▶ Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Betaferon kan gi alvorlige bivirkninger. Informer lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever at noen av bivirkningene blir alvorlige, eller du får bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

▶ Gi legen beskjed umiddelbart og slutt å bruke Betaferon:

- Hvis du merker symptomer som **kløe over hele kroppen, hevelser i ansiktet og/eller på tungen eller plutselig kortpustethet.**
- Hvis du kjenner deg **merkbart mer trist eller uten håp, i forhold til før behandlingen med Betaferon, eller hvis du utvikler selvmordstanker.**
- Hvis du merker **unormale blåmerker, overdrevne blødninger etter skader, eller hvis det synes som om du får mange infeksjoner.**
- Hvis du **mister matlysten, føler deg utmattet, kvalm, kaster opp gjentatte ganger, spesielt hvis du merker omfattende kløe, at huden eller det hvite i øynene får gulfarge, eller at du lett får blåmerker.**
- Hvis du merker symptomer som **uregelmessige hjerteslag, hevelser for eksempel i ankler eller bein, eller kortpustethet.**
- Hvis du kjenner **magesmerter som stråler ut mot ryggen, og/eller du kjenner deg kvalm eller har feber.**

▶ Gi legen beskjed umiddelbart:

- Hvis du får noen eller alle disse symptomene: **skum i urinen, utmattethet, hevelser, spesielt i ankler og øyelokk, og vektøkning**, da dette kan være tegn på nyreproblemer.

I begynnelsen av behandlingen er bivirkninger vanlige, men de avtar vanligvis etter hvert.

De vanligste bivirkningene er:

- ▶ **influenسالiknende symptomer** som feber, frysninger, leddsmerter, utilpasshet, svetting, hodepine eller muskelsmerter. Disse symptomene kan reduseres ved å ta paracetamol eller anti-inflammatoriske legemidler som ibuprofen.
- ▶ **reaksjoner på injeksjonsstedet.** Symptomer kan være rødme, hevelse, misfarging, betennelse, smerte, overfølsomhet, vevsskade (*nekrose*). Se ”Advarsler og forsiktighetsregler” i avsnitt 2 for mer informasjon og hva du skal gjøre hvis du merker reaksjoner på injeksjonsstedet. Disse kan reduseres ved hjelp av automatisk injeksjonsutstyr. Snakk med lege, apotek eller sykepleier for å få mer informasjon.

For å redusere bivirkningene ved innledningen til behandlingen, bør legen starte deg opp på en lav dose Betaferon og øke den gradvis (se avsnitt 3 “Hvordan du bruker Betaferon”).

Bivirkningene som er ført opp i tabellene er basert på rapporter fra kliniske undersøkelser med Betaferon (Tabell 1) og fra kontroll etter markedsføring (Tabell 2)

Tabell 1: Svært vanlige bivirkninger som er påvist i kliniske studier med Betaferon (minst 10 % av tilfellene) og med en høyere prosentandel enn hos dem som ble behandlet med placebo. Tabellen viser også bivirkninger som oppsto hos færre enn 10 %, men som er signifikant relatert til behandlingen.

- **infeksjon**, abscess
- redusert antall **hvite blodceller**, hovne **lymfekjertler** (*lymfadenopati*)
- redusert **blodsukkernivå** (*hypoglykemi*)
- **depresjon, angst**
- **hodepine, svimmelhet**, søvnløshet, migrene, **følelse av følelseløshet eller prikking i huden** (*parestesi*)
- **øyebetennelse** (*konjunktivitt*), **unormalt syn**
- smerter i **ørene**
- uregelmessig, hurtig **hjerterbank** (*palpitasjon*)
- rødhet og/eller rødming i ansiktet på grunn av utvidelse av **blodkar** (*vasodilatasjon*), forhøyet **blodtrykk** (*hypertensjon*)
- **rennende nese**, hoste, heshet på grunn av infeksjon i de øvre **luftveier**, sinusitt, økt hoste, **kortpustethet** (*dyspné*)
- diaré, forstoppelse, kvalme, oppkast, **magesmerter**
- økninger i blodnivå for **leverenzym**er (vises i blodprøver)
- **hudproblemer**, utslett
- **muskelstivhet** (*hypertoni*), muskelsmerter (*myalgi*), muskulær svekkelse (*myasteni*), **ryggmerter**, smerter i **ekstremiteter** som for eksempel fingre og tær
- problemer med urinering (*urinretensjon*), forekomst av protein i **urinen**, (vises i urinprøver), hyppig vannlating, manglende evne til å holde på urin (*urininkontinens*), intens trang til vannlating
- smertefulle menstruasjoner (*dysmenoré*), **menstruasjonsforstyrrelser**, kraftige blødninger (*metroragi*) fra livmoren spesielt mellom menstruasjonsperiodene, **impotens**
- reaksjoner på **injeksjonsstedet** (omfatter rødhet, hevelser, misfarging av hud, inflammasjon, smerter, allergisk reaksjon (*overfølsomhet*), nedbrytning av hud og vevsskade (*nekrose*) på injeksjonsstedet (se avsnitt 2 ”Advarsler og forsiktighetsregler”)
- **influenسالiknende symptomer**, feber, smerter, brystmerter, **opsamling av væske** i armer, ben eller ansikt (*perifert ødem*), **mangel på/tap av energi** (*asteni*), frysninger, svetting, utilpasshet

I tillegg er følgende bivirkninger sett etter markedsføring av legemidlet.

Tabell 2: Bivirkninger som er rapportert for det markedsførte legemidlet (spontanrapporter, der frekvensene er kjente er disse basert på data fra kliniske studier).

► **Svært vanlige (forekommer hos flere enn 1 av 10 brukere):**

- smertefulle ledd (*artralg*)

► **Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 brukere):**

- antall røde blodceller kan reduseres (*anemi*)
- skjoldkirtelen virker ikke som den skal (for lite hormon blir produsert) (*hypotyreoidisme*)
- vektøkning eller vekttap
- forvirring
- unormalt raske hjerteslag (*takykardi*)
- mengden av et rødgult pigment (*bilirubin*) som lages i leveren din, kan øke (dette vil vises i blodprøver)
- flekker på hud eller slimhinner med hevelser og kløe (*elveblest*)
- kløe (*pruritus*)
- tap av hår på hodet (*alopesi*)
- menstruasjonsforstyrrelser (*menoragi*)

► **Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 brukere):**

- antall blodplater (som hjelper blodet med å levre seg) kan reduseres (*trombocytopeni*)
- mengden av en viss type fett i blodet (*triglyserider*) kan øke (vil vises i blodprøver), se avsnitt 2 "Advarsler og forsiktighetsregler"
- selvmordsforsøk
- humørsvingninger
- kramper
- mengden av et bestemt leverenzym (*gamma-GT*) som lages i leveren din, kan øke (dette vil vises i blodprøver)
- leverbetennelse (*hepatitt*)
- misfarging av huden

► **Sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 1000 brukere):**

- alvorlige allergiske (*anafylaktiske*) reaksjoner
- skjoldkirtelen virker ikke som den skal (*tyreoideaforstyrrelser*), for mye hormon blir produsert (*hypertyreoidisme*)
- betennelse i bukspyttkjertelen (*pankreatitt*), se avsnitt 2 "Advarsler og forsiktighetsregler"
- blodpropp i de små blodårene som kan påvirke nyrene dine (trombotisk trombocytopenisk purpura eller hemolytisk-uremisk syndrom). Symptomer kan være at du lettere får blåmerker, blødning, feber, ekstrem svakhet, hodepine, svimmelhet eller ørhet. Det kan hende legen finner endringer i blodet og nyrefunksjonen din.

Bivirkninger som kun er sett etter markedsføring:

- nyreproblemer, inkludert arrdannelse (*glomerulosklerose*) som kan redusere nyrefunksjonen din, mindre vanlig
- kraftig nedsatt appetitt som fører til vekttap (*anoreksi*), sjelden
- sykdom i hjertemuskelen (*kardiomyopati*), sjelden
- plutselig kortpustethet (*bronkospasme*), sjelden
- leveren virker ikke som den skal (*leverskade* (inkludert *hepatitt*), *leversvikt*), sjelden
- problemer med små blodårer kan oppstå ved bruk av legemidler som Betaferon (*systemisk kapillærlekkasjesyndrom*), hyppighet er ikke kjent.

- utslett, rødhet i huden i ansiktet, leddsmerter, feber, svakhet og andre bivirkninger forårsaket av legemidlet (*legemiddelindusert lupus erythematosus*), hyppighet er ikke kjent
- betydelig innsnevring av blodårene i lungene, noe som fører til høyt blodtrykk i blodårene som frakter blod fra hjertet til lungene (*pulmonal arteriell hypertensjon*), hyppighet er ikke kjent. Pulmonal arteriell hypertensjon er sett ved ulike tidspunkt under behandlingen, inkludert flere år etter oppstart av behandlingen med Betaferon.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Betaferon

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen/EXP som er angitt på pakningen. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

Etter tilberedning av oppløsningen bør den brukes umiddelbart. Hvis du ikke kan gjøre dette, vil den likevel kunne brukes innen 3 timer, hvis den oppbevares ved 2 – 8 °C (i kjøleskap).

Bruk ikke Betaferon hvis du oppdager partikler eller misfarging.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Betaferon:

Virkestoff er interferon beta-1b, 250 mikrogram pr. milliliter når løsningen er rekonstituert.

Andre innholdstoffer er

- i pulveret: mannitol og humant albumin,
- i oppløsningsvæsken (natriumkloridoppløsning 5,4 mg/ml (0,54 % w/v)): natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker.

Betaferonpulveret leveres i et 3 milliliter hetteglass, som inneholder 300 mikrogram (9,6 millioner IE) interferon beta-1b pr. hetteglass. Etter rekonstituering inneholder hver milliliter 250 mikrogram (8,0 millioner IE) interferon beta-1b.

Betaferon-væsken leveres i en 2,25 milliliter ferdigfylt sprøyte og inneholder 1,2 ml natriumkloridoppløsning 5,4 mg/ml (0,54 % w/v).

Hvordan Betaferon ser ut og innholdet i pakningen

Betaferon er et sterilt hvitt til off-white pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

Betaferon er tilgjengelig i pakningsstørrelser på:

- multipacks med 5 enkeltpakninger, hver med 1 hetteglass med pulver, 1 ferdigfylt sprøyte med væske, 1 hetteglassadapter med kanyle, 2 spritkompresser, eller
- multipacks med 12 enkeltpakninger, hver med 1 hetteglass med pulver, 1 ferdigfylt sprøyte med væske, 1 hetteglassadapter med kanyle, 2 spritkompresser, eller
- multipacks med 14 enkeltpakninger, hver med 1 hetteglass med pulver, 1 ferdigfylt sprøyte med væske, 1 hetteglassadapter med kanyle, 2 spritkompresser, eller
- multipacks med 15 enkeltpakninger, hver med 1 hetteglass med pulver, 1 ferdigfylt sprøyte med væske, 1 hetteglassadapter med kanyle, 2 spritkompresser, eller
- 2-månederspakning med 2 x 14 enkeltpakninger, hver med 1 hetteglass med pulver, 1 ferdigfylt sprøyte med væske, 1 hetteglassadapter med kanyle, 2 spritkompresser, eller
- 3-månederspakning med 3 x 15 enkeltpakninger, hver med 1 hetteglass med pulver, 1 ferdigfylt sprøyte med væske, 1 hetteglassadapter med kanyle, 2 spritkompresser, eller
- 3-månederspakning med 3 x 14 enkeltpakninger, hver med 1 hetteglass med pulver, 1 ferdigfylt sprøyte med væske, 1 hetteglassadapter med kanyle, 2 spritkompresser, eller
- titreringspakning for de første 12 injeksjonene inneholdende 4 trippelpakninger som hver inneholder 3 hetteglass med pulver, 3 ferdigfylte sprøyter med væske, 3 hetteglassadaptere med kanyler og 6 spritkompresser.

Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres over alt.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tilvirker
Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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 1 299 93 13

Ísland

Icepharma 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)297-28 06 66

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 21 528 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

Bayer plc
Tel: +44 (0)118 206 3000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Vedlegg: PROSEDYRE FOR SELVINJISERING

Legen din har skrevet ut Betaferon for behandling av din MS. I begynnelsen vil du tåle Betaferon best dersom du starter med en lav dose og øker gradvis til full standarddose (se første del av dette vedlegget, avsnitt 3 "Hvordan du bruker Betaferon"). For å gjøre doseøkningen lettere gjennom de første 12 injeksjonene, kan du få en spesiell titreringspakning som inneholder fire trippelpakninger i forskjellige farger og med spesielt merkede sprøyter og detaljert instruksjon i et separat introduksjonsvedlegg for pakningen. Sprøytene i denne titreringspakningen er merket i samsvar med de tilpassede dosene (0,25, 0,5, 0,75 eller 1,0 ml).

Følgende anvisninger og bilder forklarer hvordan du tilbereder en Betaferonoppløsning til injeksjon før bruk, og om hvordan du selv injiserer Betaferon. Les anvisningene nøye og følg dem trinn for trinn. Din lege eller sykepleier hjelper deg å lære hvordan du tilbereder og injiserer preparatet selv. Du bør ikke sette sprøyten selv før du er helt sikker på hvordan du tilbereder injeksjonsvæsken og hvordan du setter injeksjonen selv.

DEL 1: ANVISNINGER TRINN FOR TRINN

Anvisningen inneholder følgende hovedtrinn:

- A) Generelle råd**
- B) Forberedelse før injeksjonen**
- C) Rekonstituering av oppløsningen, trinn for trinn**
- D) Opptrekking av injeksjonen**
- E) Slik settes injeksjonen**
- F) Rask gjennomgang av prosessen**

A) Generelle råd

► Kom i gang på en god måte!

Etter noen uker vil du se at behandlingen blir en naturlig del av daglig rutine. Når du kommer i gang, kan disse tipsene være nyttige:

- Ha et fast oppbevaringssted på et beleilig sted som er utilgjengelig for barn, slik at du alltid lett finner Betaferonen og det andre utstyret.
Se avsnitt 5 "Hvordan du oppbevarer Betaferon" i første del av dette pakningsvedlegget om hvordan oppbevaringsbetingelsene skal være.
- Prøv alltid å ta injeksjonen på samme tid hver dag. Dette gjør det lettere å huske og lettere å planlegge et tidspunkt når du ikke blir forstyrret.
- Tilbered hver dose først når du er klar til å sette injeksjonen. Etter å ha blandet ut Betaferon, bør du sette injeksjonen umiddelbart (hvis Betaferon ikke brukes med det samme, se avsnitt 5 "Hvordan du oppbevarer Betaferon" i første del av dette pakningsvedlegget).

► Viktig å huske

- Vær konsekvent – bruk Betaferon slik det er beskrevet i avsnitt 3 "Hvordan du bruker Betaferon" i første del av dette pakningsvedlegget.
- Sjekk alltid dosen to ganger.
- Oppbevar sprøytene og avfallsbeholderen utilgjengelig for barn, lås inn utstyret om mulig.
- Sprøyter eller nåler må aldri brukes om igjen.
- Bruk alltid steril (*aseptisk*) teknikk slik det er beskrevet her.
- Brukte sprøyter må alltid kastes i riktig avfallsbeholder.

B) Gjør deg klar til å sette injeksjonen

► Valg av injeksjonssted

Før du forbereder injeksjonen, må du bestemme deg for hvor du vil sette injeksjonen. Du bør sette injeksjonen med Betaferon i fettlaget mellom hud og muskel (dvs. subkutant, ca. 8 til 12 mm under huden). Det beste stedet for injeksjoner er der hvor huden er løs og myk, og på god avstand fra ledd, nerver eller ben, for eksempel i magen, armen, låret eller baken.

Viktig: Ikke bruk et område hvor du kjenner det er ujevnt, humper, faste knuter, smertefullt eller et område som er misfarget, innhult, skorpet eller hvor huden har rifter. Snakk med lege eller sykepleier om disse eller eventuelle andre uvanlige forhold du finner.

Injeksjonsstedet bør veksles for hver injeksjon. Hvis du har vansker med å komme til noen områder, kan det hende at du må be et familiemedlem eller en venn om å hjelpe deg med disse injeksjonene. Ved å følge den rekkefølgen som er beskrevet i skjemaet bakerst i vedlegget (se II "Veksling mellom injeksjonssteder"), vil du komme tilbake til det første injeksjonsstedet etter 8 injeksjoner (16 dager). Dette gir hvert område anledning til å heles ordentlig før det får en ny injeksjon.

På rotasjonsskjemaet helt bak i dette vedlegget lærer du hvordan du velger injeksjonssted. Et eksempel på en behandlingskalender finnes også her (se del III i vedlegget). Dette gir deg et forslag til hvordan du kan holde orden på injeksjonssteder og datoer.

► Sjekk innholdet i pakningen

I Betaferon-pakningen finner du:

- 1 hetteglass med Betaferon (med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning)
- 1 ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske for Betaferon (natriumkloridoppløsning 5,4 mg/ml (0,54% w/v)).
- 1 hetteglassadapter med forhåndsmontert kanyler
- 2 spritkompresser til rengjøring av hud og hetteglass

I tillegg vil du behøve en avfallsbeholder til brukte sprøyter og kanyler. Bruk et egnet desinfeksjonsmiddel til desinfeksjon av huden.

Dersom du har en Betaferon titreringspakning vil du finne 4 nummererte trippelpakninger i forskjellige farger, hver inneholdende:

- 3 Betaferon hetteglass (med pulver til injeksjonsvæske)
- 3 ferdigfylte sprøyter med væske til Betaferon pulver (natriumkloridoppløsning 5,4 mg/ml (0,54 % w/v)).
- 3 hetteglassadaptere med kanyler
- 6 spritkompresser for rengjøring av hud og hetteglass

I tillegg vil du behøve en avfallsbeholder til brukte sprøyter og kanyler.

Bruk et egnet desinfeksjonsmiddel til desinfeksjon av huden.

Start med **gul trippelpakning 1** som inneholder 3 sprøyter med 0,25 ml markering, for behandlingsdagene 1, 3 og 5.

Bruk deretter **rød trippelpakning 2** som inneholder 3 sprøyter med 0,5 ml markering, for behandlingsdagene 7, 9 og 11.

Fortsett med **grønn trippelpakning 3** som inneholder 3 sprøyter med 0,75 ml markering, for behandlingsdagene 13, 15 og 17.

Bruk **blå trippelpakning 4** som inneholder 3 sprøyter med 1,0 ml markering, for behandlingsdagene 19, 21 og 23.

C) Rekonstitusjonsprosessen, trinn for trinn



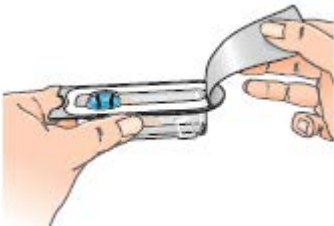
1 - Vask hendene grundig med såpe og vann før du begynner denne prosessen.



2 - Åpne hetteglasset med Betaferon og sett det på bordet. Det er best å bruke tommelen, ikke neglene, da det i så fall kan bli knust.



3 - Rengjør toppen av hetteglasset med en spritkompress, tørk bare i en retning og la kompressen være igjen på toppen av hetteglasset.



4 - Åpne blisterpakningen som inneholder hetteglassadapteren, men la fortsatt hetteglassadapteren være inne i den.

Ikke ta hetteglassadapteren ut av blisterpakningen på dette tidspunktet.

Berør ikke hetteglassadapteren. Dette for at den skal holdes steril.



5 - Før du setter på adapteren fjernes og kastes spritkompressen og la hetteglasset stå stille på et flatt underlag.

6 - Hold i blisterpakningen på utsiden, og plasser den på toppen av hetteglasset. Press den hardt nedover inntil du kjenner at den klikker på plass på hetteglasset.



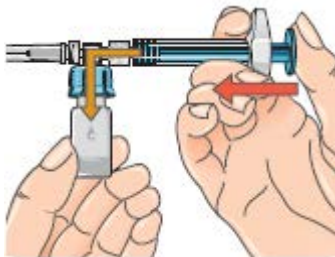
7 - Fjern blisterpakningen fra hetteglassadapteren mens du holder fast i kantene av blisterpakningen. Nå er du klar til å feste den ferdigfylte sprøyten med oppløsning til hetteglassadapteren.



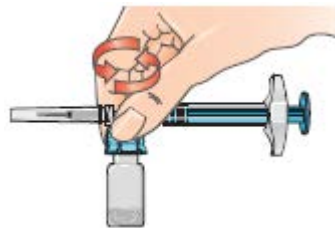
8 - Ta opp sprøyten. Forsikre deg om at den oransje hetten er godt festet til sprøyten med væske. Fjern sprøytespissshetten med en dreieende bevegelse. Kassér sprøytespissshetten.



9 - Koble sprøyten til åpningen på siden av hetteglassadapteren ved å føre inn enden av sprøyten og trekke den forsiktig til med en skyve- og dreiebevegelse med urviseren (se pilen). Dermed etableres den ferdige sprøyteenheten.



10 - Hold sprøyteenheten i bunnen av hetteglasset. Skyv sprøytstemplet sakte helt inn for å overføre all oppløsningen til hetteglasset. Slipp stemplet, som kan gå tilbake til opprinnelig stilling. Dette gjelder også for titreringspakningen.



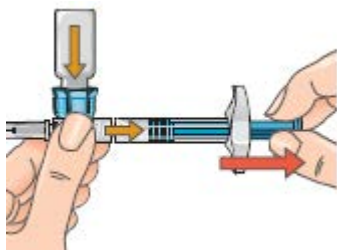
11 - Mens sprøyteenheten fortsatt er tilkoblet, må du snu forsiktig på hetteglasset for å løse det tørre Betaferon-pulveret helt opp.

Ikke ryst hetteglasset.



12 - Kontroller oppløsningen nøye. Den skal være klar og ikke inneholde partikler. Dersom oppløsningen er misfarget eller inneholder partikler, må du kassere den og starte på nytt med en ny enkeltpakning med legemidlet. Dersom det finnes skum - noe som kan skje dersom hetteglasset rystes eller skakes for kraftig - så må du la hetteglasset stå i ro til skummet har lagt seg.

D) Slik trekkes injeksjonen opp



13 - Dersom stemplet har gått tilbake til opprinnelig stilling, må du skyve det inn igjen og holde det på plass. For å forberede injeksjonen, snu enheten opp ned, slik at hetteglasset er øverst og hettesiden vender ned. Når du gjør dette, kan oppløsningen renne inn i sprøyten.

Hold sprøyten horisontalt.

Trekk stemplet sakte tilbake for å trekke all oppløsningen ut av hetteglasset og inn i sprøyten.

For titreringspakningen, trekk bare oppløsningen opp **til merket på sprøyten:**

0,25 ml for de tre første injeksjonene (ved dag 1, 3 og 5) eller

0,5 ml for injeksjonene ved behandlingsdag 7, 9, 11, eller

0,75 ml for injeksjonene ved behandlingsdag 13, 15, 17.

Kast hetteglasset med rester av oppløsningen.

Fra dag 19 injiserer du **full dose på 1,0 ml.**

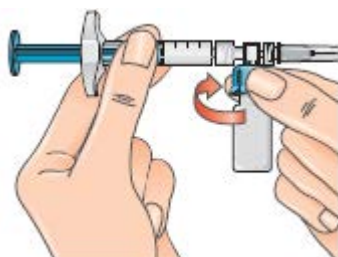


14 – Etter at oppløsningen er trukket opp snus sprøyteenheten slik at nålen peker oppover. Da stiger eventuelle luftbobler opp til toppen av oppløsningen.

15 - Fjern eventuelle luftbobler ved å banke lett på sprøyten og skyve stemplet opp til 1 ml merket eller til det volum din lege har forordnet.

Dersom du injiserer mindre enn 1 ml i forbindelse med titreringspakningen er det kanskje ikke luftbobler, men for den fulle dosen kan luftbobler dukke opp. Fjern dem ved å banke lett på sprøyten og press stemplet til den riktige markeringen på sprøyten.

Dersom for mye av oppløsningen presses ut i hetteglasset sammen med luftboblene, gå tilbake til horisontal posisjon (se pkt. 13), trekk stemplet litt tilbake igjen for å trekke oppløsningen fra hetteglasset tilbake inn i sprøyten.



16 - Ta deretter tak i den blå hetteglassadapteren med det monterte hetteglasset og ta den av sprøyten ved å **vri** den og deretter trekke den nedover, bort fra sprøyten.

Hold bare tak i den blå plastadapteren når du fjerner den. Hold sprøyten i horisontal stilling og hetteglasset lavere enn sprøyten.



–Ved å ta hetteglasset og adapteren av sprøyten er du sikker på at oppløsningen vil renne ut av kanylen når den injiseres.

17 – Hetteglasset og ubrukt oppløsning kastes i avfallsbeholderen.

18 - Du er nå klar til å sette injeksjonen.

Dersom du av en eller annen grunn ikke er i stand til å sette injeksjonen med Betaferon umiddelbart, kan du oppbevare rekonstituert oppløsning i sprøyten i kjøleskap i inntil 3 timer før bruk. Ikke frys oppløsningen, og ikke vent i mer enn 3 timer med å injisere den. Dersom det er gått mer enn 3 timer, må du kassere rekonstituert oppløsningsvæske med Betaferon og klargjøre en ny injeksjon. Når du skal bruke oppløsningen, kan den varmes opp i hendene dine før du setter injeksjonen, for å unngå smerter.

E) Slik settes injeksjonen.

1 - Velg sted for å sette injeksjonen (se rådene som er beskrevet i begynnelsen og diagrammene bakerst i dette vedlegget) og noter stedet i behandlingskalenderen.



2 - Bruk en spritkompress til å rense huden på injeksjonsstedet. La huden lufttørke. Kast kompressen. Bruk et egnet desinfeksjonsmiddel for å desinfisere huden.



3 - Ta hetten av kanylen. Dra hetten av, ikke vri den.



4 - Klyp huden forsiktig sammen rundt det desinfiserte injeksjonsstedet (for å løfte det litt).

5 – Mens sprøyten holdes som en blyant eller kastepil, stikkes nålen rett inn i huden i 90° vinkel med en rask, bestemt bevegelse. Vær klar over at Betaferon kan også injiseres med en auto-injektor.

6 - Injiser legemidlet ved å skyve stemplet langsomt og bestemt inn. (Skyv stemplet helt inn, til sprøyten er tom.)

7- Kast sprøyten i avfallsbeholderen.

F) RASK gjennomgang av prosessen

- Ta ut det nødvendige innholdet for én injeksjon.
- Sett hetteglassadapteren på hetteglasset.
- Kople sprøyten til hetteglassadapteren.
- Skyv inn sprøytestemplet for å overføre oppløsningen til hetteglasset.
- Snu sprøyteenheten opp ned og trekk opp den forordnede mengden oppløsning.
- Fjern hetteglasset fra sprøyten - du er nå klar til å sette injeksjonen.

NB! Du skal injisere legemiddelet umiddelbart etter tilberedning (hvis injeksjonen må utsettes, sett oppløsningen i kjøleskap, men den må brukes innen 3 timer). Oppløsningen må ikke fryses.

DEL II: VEKSLING MELLOM INJEKSJONSSTEDER

Du må velge et nytt sted for hver nye injeksjon for at området skal få mulighet til å "komme seg", og for å forebygge infeksjon. Råd om hvordan du velger område, finner du i begynnelsen av dette vedlegget. Det er lurt å bestemme seg for hvor du vil sette injeksjonen før du gjør i stand sprøyten. Skjemaet som vises i diagrammet nedenfor kan hjelpe deg med å variere områdene på en riktig måte. For eksempel, dersom du setter den første injeksjonen på høyre side av magen, velg venstre side for den andre injeksjonen. Velg senere høyre lår for den tredje injeksjonen, og fortsett på den måten gjennom hele diagrammet til alle egnede områder på kroppen er blitt brukt. Hold oversikt over hvor og når du satte den siste injeksjonen. En måte å gjøre dette på, er å notere injeksjonsstedet i medfølgende behandlingskalenderdiagrammet.

Ved å følge denne planen vil du starte på nytt på det første området (f.eks. på høyre side av magen) etter 8 injeksjoner (16 dager). Dette kalles en rotasjonssyklus. I vårt skjemaeksempel er hvert område under inndelt i 6 injeksjonssteder (sammenlagt er dette inntil 48 injeksjonssteder), på venstre og høyre: øvre, midtre og nedre del av hvert aktuelle område. Dersom du kommer tilbake til et område etter en rotasjonssyklus, må du velge det injeksjonsstedet som ligger lengst borte innenfor dette området. Hvis et område blir sårt, må du snakke med lege eller sykepleier om valg av andre injeksjonssteder.

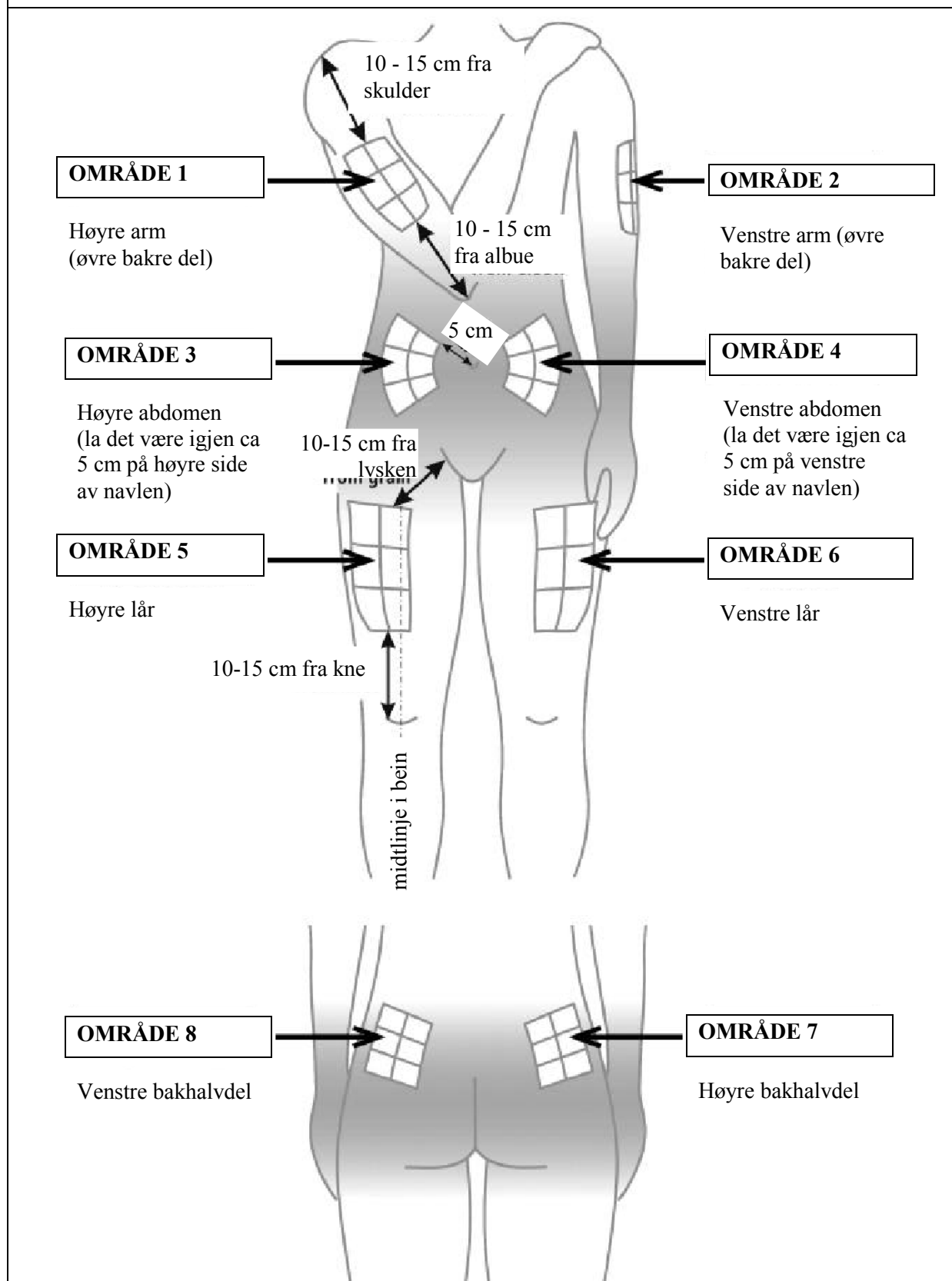
Rotasjonsskjema:

Som hjelp til å veksle mellom injeksjonssteder på en god måte, anbefaler vi at du holder orden på dato og sted for injeksjonene du setter. Du kan bruke følgende rotasjonsskjema.

Gå gjennom hver rotasjonssyklus etter tur. Hver syklus blir 8 injeksjoner (16 dager), som er satt i områdene fra 1 til 8 etter tur. Ved å holde denne rekkefølgen gir du hvert område mer tid til å heles før det settes en ny injeksjon der.

- Rotasjonssyklus 1:** Øvre venstre del av hvert område
- Rotasjonssyklus 2:** Nedre høyre del av hvert område
- Rotasjonssyklus 3:** Midtre venstre del av hvert område
- Rotasjonssyklus 4:** Øvre høyre del av hvert område
- Rotasjonssyklus 5:** Nedre venstre del av hvert område
- Rotasjonssyklus 6:** Midtre høyre del av hvert område

ROTASJONSSKJEMA:



DEL III BETAFERON BEHANDLINGSKALENDER

Instruksjoner for å holde rede på injeksjonssteder og datoer

- Velg et injeksjonssted for din første injeksjon
- Vask injeksjonsstedet med en spritkompress og la det lufttørke.
- Etter injeksjonen, må du fylle ut hvilket injeksjonssted du har brukt og datoen i tabellen i behandlingskalenderen (se eksemplet: ”Holde rede på injeksjonssteder og datoer”).

EKSEMPEL PÅ BEHANDLINGSKALENDER:

Holde greie på injeksjonssteder og datoer

Høyre arm

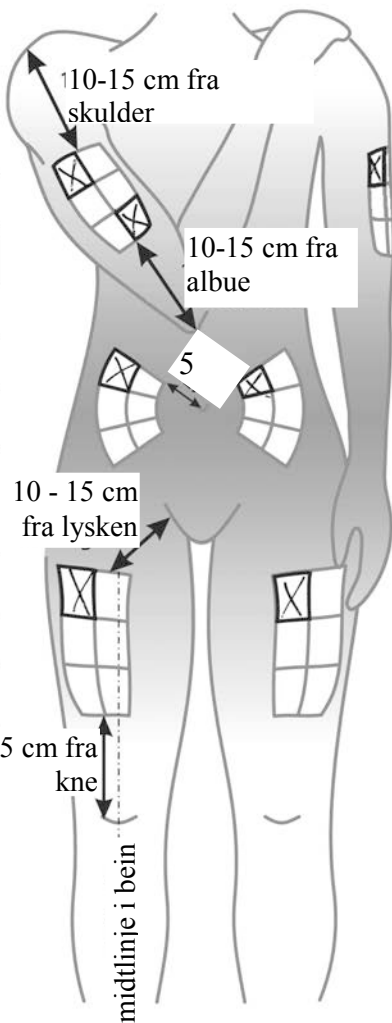
04/12	
	20/12

Høyre abdomen

08/12	

Høyre lår

12/12	



Venstre arm

06/12	

Venstre abdomen

10/12	

Venstre lår

14/12	

Venstre bakhallvdel

18/12	

Høyre bakhallvdel

16/12	

Separat vedlegg: INTRODUKSJONSVEDLEGG FOR TITRERINGSPAKNING

Legen din har skrevet ut Betaferon for behandling av din MS. I begynnelsen vil du tåle Betaferon best dersom du starter med en lav dose og øker gradvis til full standarddose (se første del av dette vedlegget, avsnitt 3 "Hvordan du bruker Betaferon"). For å gjøre doseøkningen lettere gjennom de første 12 injeksjonene, kan du få en spesiell titreringspakning som inneholder fire trippelpakninger i forskjellige farger og med spesielt merkede sprøyter og detaljert instruksjon i et separat introduksjonsvedlegg for pakningen. Sprøytene i denne titreringspakningen er merket i samsvar med de tilpassede dosene (0,25, 0,5, 0,75 eller 1,0 ml).

► **Kontrollér innholdet i pakningen**

I en Betaferon titreringspakning vil du finne 4 nummererte trippelpakninger i forskjellige farger, hver inneholdende:

- 3 Betaferon hetteglass (med pulver til injeksjonsvæske)
- 3 ferdigfylte sprøyter med væske til Betaferon pulver (natriumkloridoppløsning 5,4 mg/ml (0,54 %)).
- 3 hetteglassadaptore med kanyler
- 6 spritkompresser for rengjøring av hud og hetteglass

Hver trippelpakning inneholder sprøytene du trenger for å tilberede hver dose. Sprøytene har spesielle markeringer for denne dosen. Følg den detaljerte beskrivelsen nedenfor. For hvert titreringsstrinn brukes all væsken til oppløsning av Betaferon-pulveret. Trekk deretter den riktige dosen opp i sprøyten.

Start med å bruke den **gule trippelpakningen** som er tydelig merket "1" på øvre høyre side av kartongen.

Denne første trippelpakningen skal brukes for behandlingsdagene 1, 3 og 5.

Den inneholder spesielle sprøyter med **0,25 ml** markering. Dette vil hjelpe deg til å injisere kun den riktige dosen.

Etter å ha brukt opp gul pakning, start med å bruke den **røde trippelpakningen**, som er tydelig merket "2" på øvre høyre side av kartongen.

Denne andre trippelpakningen skal brukes for behandlingsdagene 7, 9 og 11.

Den inneholder spesielle sprøyter med **0,5 ml** markering. Dette vil hjelpe deg til å injisere kun den riktige dosen.

Etter å ha brukt opp rød pakning, start med å bruke den **grønne trippelpakningen**, som er tydelig merket "3" på øvre høyre side av kartongen.

Denne tredje trippelpakningen skal brukes for behandlingsdagene 13, 15 og 17.

Den inneholder spesielle sprøyter med **0,75 ml** markering. Dette vil hjelpe deg til å injisere kun den riktige dosen.

Til slutt, etter å ha brukt opp grønn pakning, start med å bruke den **blå trippelpakningen**, som er tydelig merket "4" på øvre høyre side av kartongen.

Denne siste trippelpakningen skal brukes for behandlingsdagene 19, 21 og 23.

Den inneholder sprøyter med markering ved **0,25, 0,5, 0,75 og 1,0 ml**. Med trippelpakning "4" kan du injisere den fulle dosen på 1,0 ml.

For beskrivelse av hvordan tilberede og bruke Betaferon pulver, se avsnitt 3 "Hvordan du bruker Betaferon" i den første delen av dette pakningsvedlegget og i vedlegget "Prosedyre for selvinjisering" i den andre delen av pakningsvedlegget.

I tillegg vil du behøve en avfallsbeholder til brukte sprøyter og kanyler.