

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Betaferon 250 mikrogram/ml, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Den färdigberedda lösningen innehåller 250 mikrogram (8,0 miljoner IE) rekombinant interferon beta-1b\*/ml.

Betaferon innehåller 300 mikrogram (9,6 miljoner IE) rekombinant interferon beta-1b/injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

\* producerat med genteknik från en stam av *Escherichia coli*.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Sterilt vitt till benvitt pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Betaferon är avsett för behandling av

- patienter med en enda demyeliniseringsepisod med en aktiv inflammationsprocess, om den är allvarlig nog för att motivera behandling med intravenösa kortikosteroider, om alternativa diagnoser har uteslutits, och om patienterna bedöms uppvisa hög risk för att utveckla kliniskt definitiv multipel skleros (se avsnitt 5.1).
- patienter med skovvis förlöpande multipel skleros och två eller flera skov under de senaste två åren.
- patienter med sekundär progressiv multipel skleros med aktiv sjukdom, som manifesterar sig genom skov.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Betaferon skall initieras av läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomen.

#### Dosering

##### *Vuxna*

Rekommenderad dos är 250 mikrogram (8,0 miljoner IE), som och finns i 1 ml av den färdigberedda lösningen. Den ges som subkutan injektion en gång varannan dag (se avsnitt 6.6).

##### *Pediatrik population*

Det har inte gjorts några formella kliniska prövningar eller farmakokinetiska studier på barn eller ungdomar. Begränsade publicerade data tyder emellertid på att säkerhetsprofilen för ungdomar mellan 12 och 16 år som får Betaferon 8,0 miljoner IE subkutant varannan dag, liknar den som har

observerats hos vuxna. Det finns ingen information om användningen av Betaferon hos barn som är yngre än 12 år. Betaferon bör därför inte användas i denna population.

Generellt rekommenderas dositering i början av behandlingen.

Patienterna skall börja med 62,5 mikrogram (0,25 ml) subkutan varannan dag och dosen ska därefter långsamt höjas till en dos på 250 mikrogram (1,0 ml) varannan dag (se tabell A).

Titreringsperioden kan ändras om någon signifikant biverkning uppträder. En dos på 250 mikrogram (1,0 ml) varannan dag bör uppnås för att få adekvat effekt.

En titreringsförpackning bestående av fyra trippelförpackningar finns att tillgå för titreringsperioden och patientens initiala behandling med Betaferon. Denna förpackning möter patientens behov under de 12 första injektionerna. Trippelförpackningen är markerad med olika färger (se avsnitt 6.5)

Tabell A: Schema för dositering\*

behandlingsdag	dos	volym
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 och följande	250 mikrogram	1,0 ml

\* Titreringsperioden kan justeras om någon signifikant biverkning uppträder.

Optimal dosering har inte fullständigt klarlagts.

Man kan för närvarande inte säga hur länge en patient skall behandlas. Det finns uppföljningsdata från kontrollerade kliniska betingelse för patienter med skovvist förlöpande MS i upp till 5 år och för patienter med sekundär progressiv MS i upp till 3 år. För patienter med skovvist förlöpande MS har behandlingseffekt påvisats för de första två åren. Tillgängliga data för de återstående tre åren är förenliga med bibehållen behandlingseffekt av Betaferon under hela tidsperioden.

Hos patienter med en enda klinisk episod som tyder på multipel skleros fördröjdes utvecklingen till kliniskt definitiv multipel skleros signifikant under en period på 5 år.

Behandling rekommenderas ej för patienter med skovvis förlöpande MS som har haft mindre än två skov under de två senaste åren, eller för patienter med sekundär progressiv multipel skleros som inte har haft aktiv sjukdom under de två senaste åren.

Om patienten inte svarar på behandlingen, t. ex. om man under en sexmånadersperiod ser en ihållande progress enligt EDSS-skalan eller om det, utöver Betaferon-behandling, krävs behandling med ACTH eller kortikosteroider i 3 kurer eller mer under en 1-årsperiod, skall behandlingen med Betaferon avbrytas.

### Administreringssätt

För subkutan injektion.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Patienter med anamnes på överkänslighet mot naturligt eller rekombinant interferon beta, humant albumin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med pågående svår depression och /eller självmordstankar (se avsnitt 4.4 och 4.8)
- Patienter med icke-kompenserad leversjukdom (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.8)

## 4.4 Varningar och försiktighet

### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

### Immunsystemet

Administrering av cytokiner till patienter med tidigare konstaterad monoklonal gammopati har associerats med utveckling av systemiskt kapillär-läckagesyndrom med chockliknande symtom och dödlig utgång.

### Magtarmkanalen

I sällsynta fall har pankreatit konstaterats i samband med användning av Betaferon, ofta i förening med hypertriglyceridemi.

### Centrala och perifera nervsystemet

Betaferon skall ges med försiktighet till patienter med tidigare eller pågående depressiva störningar, i synnerhet till de som tidigare har haft självmordstankar (se avsnitt 4.3). Det är känt att depression och självmordstankar förekommer i förhöjd frekvens i MS-populationen och i samband med användning av interferon. Patienter som behandlas med Betaferon skall rådas att omedelbart rapportera symtom på depression och/eller självmordstankar till behandlande läkare. Patienter som uppvisar depressiva störningar skall följas noga under behandling med betaferon och behandlas på lämpligt sätt. Avbrytande av behandling med Betaferon bör övervägas (se även avsnitt 4.3 och 4.8).

Betaferon skall ges med försiktighet till patienter med anamnes på krampanfall samt till de som får behandling med antiepileptika, i synnerhet om deras epilepsi inte kan kontrolleras tillräckligt med antiepileptika (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Denna produkt innehåller humant albumin och medför därför en potentiell risk för överföring av virussjukdomar. En risk för överföring av Creutzfeld-Jakobs sjukdom (CJD) kan inte uteslutas.

### Laboratorietester

Regelbundna funktionstester av sköldkörteln rekommenderas på patienter med sjukdomshistoria eller kliniska symtom på funktionsrubbingar av sköldkörteln.

Utöver de laboratorietester som normalt krävs för monitorering av patienter med multipel skleros, rekommenderas fullständig blodstatus och differentialräkning av vita blodkroppar, trombocyträkning och blodkemi, inklusive leverfunktionstester (t.ex. ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) och  $\gamma$ -GT) före påbörjande av och med regelbundna intervall efter insättandet av behandling med Betaferon, och därefter periodiskt i frånvaro av kliniska symtom.

Patienter med anemi, trombocytopeni, leukopeni (ensamt eller i någon kombination) kan kräva mer intensiv övervakning av fullständig blodstatus, med differential- och trombocyträkning. Patienter som utvecklar neutropeni skall övervakas noga med avseende på utveckling av feber eller infektion. Det har förekommit rapporter om trombocytopeni med kraftig minskning av antalet trombocyter.

### Lever och gallvägar

Asymtomatisk stegring av serumtransaminaser (i de flesta fall mild och övergående) var mycket vanligt förekommande hos patienter som behandlades med Betaferon i kliniska studier. Liksom för andra beta-interferoner har allvarlig leverskada, däribland fall av leversvikt, rapporterats hos ett fåtal patienter som behandlats med Betaferon. Oftast inträffade de mest allvarliga händelserna hos patienter som hade exponerats för andra känt levertoxiska läkemedel eller ämnen eller hos patienter med annan sjukdom t.ex. metastaserande malign sjukdom, svår infektion och sepsis eller alkoholmissbruk.

Patienter ska följas avseende tecken på leverskada. Vid förhöjda värden av serumtransaminaser skall noggrann övervakning och undersökning genomföras och utsättande av Betaferon skall övervägas om höjningarna är betydande eller om det finns kliniska symtom på t.ex. gulsot. I frånvaro av kliniska

tecken på leverskada och efter normalisering av leverenzymerna kan återinsättande av Betaferon övervägas under noggrann uppföljning av leverfunktionen.

#### Njurar och urinvägar

Försiktighet skall iaktas och noggrann övervakning övervägas när interferon beta ges till patienter med allvarlig njursvikt.

#### Nefrotiskt syndrom

Fall av nefrotiskt syndrom med varierande bakomliggande nefropatier inklusive kollapsande fokal segmental glomeruloskleros (FSGS), minimal change disease (MCD), membranproliferativ glomerulonefrit (MPGN) och membranös glomerulonefrit (MGN) har rapporterats under behandling med interferon-beta produkter. Händelserna rapporterades vid olika tidpunkter under behandlingen och kan ha inträffat efter flera års behandling med interferon-beta. Periodvis monitorering av tidiga tecken eller symtom såsom ödem, proteinuri och nedsatt njurfunktion rekommenderas, särskilt för patienter som löper hög risk för njursjukdom. Nefrotiskt syndrom kräver omedelbar behandling och utsättning av Betaferonbehandlingen bör övervägas.

#### Hjärtat

Försiktighet skall iaktas när Betaferon ges till patienter med tidigare konstaterade hjärtsjukdomar. Patienter med tidigare konstaterad, signifikant hjärtsjukdom, som kongestiv hjärtsvikt, kranskärslsjukdom eller arytmier, skall övervakas med avseende på försämring av hjärtsjukdomen, särskilt i början av behandlingen med Betaferon.

Även om Betaferon inte har någon känd direktverkande hjärttoxicitet, kan de influensaliknande symtom som är associerade med beta interferon visa sig vara påfrestande för patienter med tidigare konstaterad, signifikant hjärtsjukdom. Under uppföljningen efter marknadsföring har det kommit mycket sällsynta rapporter om försämrad hjärtstatus hos patienter med tidigare konstaterad, signifikant hjärtsjukdom som var tidsmässigt associerat till insättandet av behandling med Betaferon.

Enstaka fall av kardiomyopati har rapporterats. Om kardiomyopati uppkommer och ett samband med Betaferon misstänks, skall behandlingen sättas ut.

#### Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Fall av trombotisk mikroangiopati (TMA), som manifesterar sig som trombotisk trombocytopen purpura (TTP) eller hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS), inklusive dödliga fall, har rapporterats i samband med interferon beta-produkter. Händelserna rapporterades vid olika tidpunkter under behandlingen och kan uppträda flera veckor till flera år efter påbörjad behandling med interferon beta. De tidiga kliniska tecknen utgörs av trombocytopeni, nydebuterad hypertoni, feber, CNS-symtom (t.ex. förvirring och pares) samt nedsatt njurfunktion. Laboratorieresultat som tyder på TMA inkluderar sänkt trombocytantal, förhöjt serumlaktatdehydrogenas (LDH) till följd av hemolys och schistocyter (fragmenterade erythrocyter) på blodutstryk. Om kliniska tecken på TMA observeras, rekommenderas därför ytterligare testning av trombocytvärden, serum-LDH, blodutstryk och njurfunktion. Om TMA diagnostiseras krävs snabb behandling (överväg plasmabyte), och omedelbar utsättning av Betaferon rekommenderas.

#### Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället

Allvarliga överkänslighetsreaktioner (sällsynta men svåra akuta reaktioner som bronkospasm, anafylaxi och urtikaria) kan uppträda. Om reaktionerna är allvarliga, skall behandlingen med Betaferon sättas ut och lämplig medicinsk intervention inledas.

Nekros på injektionsstället har rapporterats hos patienter som har använt Betaferon (se avsnitt 4.8). Nekrosen kan vara utbredd och omfatta såväl muskelfascia som fett, varför den kan resultera i ärrbildning. Ibland krävs debridering och mer sällan, hudtransplantation och läkningen kan ta upp till 6 månader.

Om det uppstår bristningar i huden, som kan vara associerade med svullnad eller dränering av vätska från injektionsstället, skall patienten rådaskonsultera sin läkare innan ytterligare injektioner med Betaferon tas.

Om patienten har flera hudlesionser, bör Betaferon-behandlingen avbrytas tills läkning skett. Patienter med enstaka lesioner kan fortsätta med Betaferon under förutsättning att nekrosen inte är för omfattande, eftersom nekrosen på injektionsstället hos vissa patienter läkt även under behandling.

För att minimera risken för nekros på injektionsstället skall patienterna rekommenderas att:

- använda en aseptisk injektionsteknik
- växla injektionsställe för varje dos

Förekomst av reaktioner på injektionsstället kan minska med användning av en autoinjektor. Majoriteten av patienterna använde autoinjektor i den pivotala studien på patienter med en enda klinisk episod som tyder på multipel skleros. I denna studie observerades både färre reaktioner och nekroser på injektionsstället jämfört med de andra pivotala studierna.

Patientens egen injektionsteknik skall regelbundet följas upp, särskilt om reaktioner på injektionsstället har uppstått.

#### Immunogenicitet

I likhet med alla terapeutiska proteiner finns det en risk för immunogenicitet. I kontrollerade kliniska prövningar togs serumprover var tredje månad för kontroll av utveckling av antikroppar mot Betaferon.

I de olika kontrollerade kliniska prövningarna av skovvis fortlöpande multipel skleros och sekundär progressiv multipel skleros utvecklade mellan 23% och 41% av patienterna neutraliserande antikroppar mot interferon beta-1b i serum, bekräftad genom positiva titrar vid åtminstone två på varandra följande tillfällen. Av dessa patienter återgick mellan 43% och 55% till en stabil antikroppsnegativ status (baserat på negativa titrar vid två på varandra följande tillfällen) under den efterföljande observationsperioden i respektive studie.

I dessa studier är utvecklingen av neutraliserande antikroppar förknippad med en minskad klinisk effekt, men endast med avseende på skovaktivitet. Vissa analyser tyder på att denna effekt kan vara större hos patienter med högre titernivåer av neutraliserande aktivitet.

I studien på patienter med en enda klinisk episod som tyder på multipel skleros observerades neutraliserande aktivitet, mätt var 6:e månad, vid minst ett tillfälle hos 32% (89) av de tidigt Betaferon-behandlade patienterna. Av dessa återgick 60% (53) till negativ status baserat på den sista bedömningen inom 5-årsperioden. Under denna period var utvecklingen av neutraliserande aktivitet kopplad till signifikant ökning av antalet nya aktiva lesioner och volym av T2 lesioner vid MRT. Detta föreföll emellertid inte vara kopplat till minskad klinisk aktivitet (mätt med effektmåttet tid till kliniskt definitiv MS (CDMS), tid till bekräftad EDSS progression och skovfrekvens).

Inga nya biverkningar har kopplats till utvecklingen av neutraliserande aktivitet.

*In vitro* har det påvisats att Betaferon korsreagerar med naturligt interferon beta. Detta förhållande har dock inte undersökts *in vivo* och den kliniska relevansen av fyndet är oklar.

Det föreligger begränsade och inkonklusiva data för patienter som har utvecklat neutraliserande aktivitet och därefter fullföljt Betaferon-behandling.

Beslutet att fortsätta eller avbryta behandlingen skall baseras på den kliniska sjukdomsstatus och inte enbart på status för neutraliserande antikroppar.

#### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts.

Effekten av behandling med 250 mikrogram (8,0 miljoner IE) Betaferon varannan dag på läkemedelsmetabolismen hos MS-patienter är inte känd. Kortikosteroid- eller ACTH-behandling av skov under upp till 28 dagar tolererades väl av patienter som samtidigt erhöll Betaferon.

Då klinisk erfarenhet saknas hos MS-patienter, kan användningen av Betaferon tillsammans med andra immunomodulatorer än kortikosteroider och ACTH ej rekommenderas.

Interferoner har rapporterats orsaka en reduktion av aktiviteten hos cytokrom P450-beroende enzymer i levern hos människor och djur. Försiktighet bör därför iaktas när Betaferon administreras tillsammans med läkemedel som har ett smalt terapeutiskt index och som i hög grad är beroende av det cytokrom P450-systemet i levern för clearance, t ex. anti-epileptika. Ytterligare försiktighet skall iaktas vid samtidig medicinering som påverkar de blodbildande organen.

Inga interaktionsstudier har utförts med antiepileptika.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

En stor mängd data (mer än 1 000 graviditetsutfall) från interferon\_beta-register, nationella register och erfarenhet efter marknadsföring tyder inte på någon ökad risk för allvarliga medfödda missbildningar efter exponering före befruktning eller exponering under graviditetens första trimester.

Exponeringslängden under den första trimestern är dock osäker eftersom data samlades in när användning av interferon beta var kontraindicerat under graviditet och behandling sannolikt avbröts när graviditeten upptäcktes och/eller bekräftades. Erfarenhet av exponering under den andra och tredje trimestern är mycket begränsad.

Data från djurstudier (avsnitt 5.3) har visat en eventuell ökad risk för spontan abort. Risken för spontan abort hos gravida kvinnor som använder interferon beta kan inte utvärderas från data som är tillgänglig i nuläget, men hittills tyder inget på en ökad risk.

Användning av Betaferon kan övervägas under graviditet om det är kliniskt nödvändigt.

##### Amning

Informationen om interferon beta-1b överföring till bröstmjolk är begränsad i nuläget. På grund av de kemiska och fysiologiska egenskaperna hos interferon beta-1b förväntas nivåerna av interferon beta-1b i bröstmjölken vara försumbar. Inga skadliga effekter på det ammande nyfödda barnet/spädbarnet förväntas.

Betaferon kan användas under amning.

##### Fertilitet

Inga undersökningar av fertilitet har utförts (se avsnitt 5.3).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts.

CNS-relaterade biverkningar som har samband med behandling med Betaferon kan hos känsliga patienter påverka förmågan att köra eller använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Det är vanligt med biverkningar i början av behandlingen, men i allmänhet avtar de under behandlingens gång. De vanligaste biverkningarna är ett influensaliknande symtomkomplex (feber, frossa, ledvärk, sjukdomskänsla, svettningar, huvudvärk eller muskelvärk), som huvudsakligen beror på läkemedlets farmakologiska effekter, samt reaktioner på injektionsstället. Reaktioner på injektionsstället uppträdde ofta efter administrering av Betaferon. Rodnad, svullnad, missfärgning, inflammation, smärta överkänslighet, nekros och diffusa reaktioner var signifikant associerade med behandling med Betaferon 250 mikrogram (8,0 miljoner IE).

Generellt rekommenderas dositering i början av behandlingen för att öka tolerabiliteten för Betaferon (se avsnitt 4.2). Influensaliknande symtom kan också lindras genom administrering av ickesteroida antiinflammatoriska medel. Förekomst av reaktioner på injektionsstället kan minskas med användning av en autoinjektor.

### Biverkningar i tabellform

Nedanstående lista med biverkningar grundar sig på rapporter från kliniska prövningar med Betaferon (Tabell 1, biverkningar och laboratorieavvikelser) och från uppföljning efter marknadsföring (Tabell 2, frekvenser baseras – om de är kända – på poolade data från kliniska prövningar (mycket vanliga  $\geq 1/10$ , vanliga  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ , mindre vanliga  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ , sällsynta  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ , mycket sällsynta  $< 1/10\ 000$ )). Erfarenheten av Betaferon-behandling av patienter med MS är begränsad och följaktligen har biverkningar som uppträder mycket sällan eventuellt ännu ej observerats.

*Tabell 1: Biverkningar och laboratorieavvikelser med incidenser  $\geq 10\%$  och respektive incidens med placebo; signifikant associerade biverkningar  $< 10\%$  baserat på rapporter från kliniska prövningar*

Organsystem	Enstaka episod som tyder på multipel skleros (BENEFIT) <sup>#</sup>	Sekundär progressiv MS (europeisk studie)	Sekundär progressiv MS (nordamerikan sk studie)	Skovvis förlöpande MS
Biverkning och laboratorieavvikelser	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)
<b>Infektioner och infestationer</b>				
Infektion	6% (3%)	13% (11%)	11% (10%)	14% (13%)
Bölder	0% (1%)	4% (2%)	4% (5%)	1% (6%)
<b>Blodet och lymfsystemet</b>				
Sänkt lymfocytal ( $< 1500/\text{mm}^3$ ) <sup>×^Λ^◦</sup>	79% (45%)	53% (28%)	88% (68%)	82% (67%)
Sänkt absolut neutrofilital ( $< 1500/\text{mm}^3$ ) <sup>×^Λ * ◦</sup>	11% (2%)	18% (5%)	4% (10%)	18% (5%)
Sänkt leukocytal ( $< 3000/\text{mm}^3$ ) <sup>×^Λ * ◦</sup>	11% (2%)	13% (4%)	13% (4%)	16% (4%)
Lymfadenopati	1% (1%)	3% (1%)	11% (5%)	14% (11%)
<b>Metabolism och nutrition</b>				
Sänkt blodglukos ( $< 55$ mg/dl) <sup>×</sup>	3 % (5 %)	27 % (27 %)	5 % (3 %)	15 % (13 %)
<b>Psykiska störningar</b>				
Depression	10% (11 %)	24% (31%)	44% (41%)	25% (24%)
Ångest	3% (5%)	6% (5%)	10% (11%)	15% (13%)
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>				



Organsystem Biverkning och laboratorieavvikelser	Enstaka episod som tyder på multipel skleros (BENEFIT) <sup>#</sup>	Sekundär progressiv MS (europeisk studie)	Sekundär progressiv MS (nordamerikan sk studie)	Skovvis förlöpande MS
	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)
Huvudvärk <sup>^</sup>	27% (17%)	47% (41%)	55% (46%)	84% (77%)
Yrsel	3% (4%)	14% (14%)	28% (26%)	35% (28%)
Sömnlöshet	8% (4%)	12% (8%)	26% (25%)	31% (33%)
Migrän	2% (2%)	4% (3%)	5% (4%)	12% (7%)
Parestesi	16% (17%)	35% (39%)	40% (43%)	19% (21%)
<b>Ögon</b>				
Konjunktivit	1% (1%)	2% (3%)	6% (6%)	12% (10%)
Synrubningar <sup>^</sup>	3% (1%)	11% (15%)	11% (11%)	7% (4%)
<b>Öron och balansorgan</b>				
Öronvärk	0% (1%)	<1% (1%)	6% (8%)	16% (15%)
<b>Hjärtat</b>				
Hjärtklappning *	1% (1%)	2% (3%)	5% (2%)	8% (2%)
<b>Blodkärl</b>				
Vasodilatation	0% (0%)	6% (4%)	13% (8%)	18% (17%)
Hypertension <sup>o</sup>	2% (0%)	4% (2%)	9% (8%)	7% (2%)
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>				
Övre luftvägsinfektion	18 % (19 %)	3 % (2 %)		
Sinuit	4 % (6 %)	6% (6%)	16% (18%)	36% (26%)
Ökad hosta	2 % (2 %)	5% (10%)	11% (15%)	31% (23%)
Dyspné *	0 % (0 %)	3% (2%)	8% (6%)	8% (2%)
<b>Magtarmkanalen</b>				
Diarré	4% (2%)	7% (10%)	21% (19%)	35% (29%)
Förstoppning	1% (1%)	12% (12%)	22% (24%)	24% (18%)
Illamående	3% (4%)	13% (13%)	32% (30%)	48% (49%)
Kräkningar <sup>^</sup>	5% (1%)	4% (6%)	10% (12%)	21% (19%)
Buksmärtor <sup>o</sup>	5% (3%)	11% (6%)	18% (16%)	32% (24%)
<b>Lever och gallvägar</b>				
Förhöjt alaninaminotransferas (SGPT>5ggr baslinjen) <sup>x ^ * o</sup>	18% (5%)	14% (5%)	4% (2%)	19% (6%)
Förhöjt aspartataminotransfera s (SGOT >5 ggr baslinjen) <sup>x ^ * o</sup>	6% (1%)	4% (1%)	2% (1%)	4% (0%)
<b>Hud och subkutan vävnad</b>				
Hudsjukdomar	1% (0%)	4% (4%)	19% (17%)	6% (8%)
Utslag <sup>^ o</sup>	11% (3%)	20% (12%)	26% (20%)	27% (32%)
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>				
Förhöjd muskeltonus (Hypertoni) <sup>o</sup>	2% (1%)	41% (31%)	57% (57%)	26% (24%)
Muskelvärk <sup>* o</sup>	8% (8%)	23% (9%)	19% (29%)	44% (28%)
Muskelsvaghet	2% (2%)	39% (40%)	57% (60%)	13% (10%)
Ryggvärk	10% (7%)	26% (24%)	31% (32%)	36% (37%)
Värk i extremiteter	6% (3%)	14% (12%)		0% (0%)
<b>Njurar och urinvägar</b>				

Organsystem Biverkning och laboratorieavvikelser	Enstaka episod som tyder på multipel skleros (BENEFIT) <sup>#</sup>	Sekundär progressiv MS (europeisk studie)	Sekundär progressiv MS (nordamerikan sk studie)	Skovvis förlöpande MS
	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)
Urinretention	1% (1%)	4% (6%)	15% (13%)	-
Proteinpositiv urin (> 1+) <sup>x</sup>	25% (26%)	14% (11%)	5% (5%)	5% (3%)
Miktionsfrekvens	1% (1%)	6% (5%)	12% (11%)	3% (5%)
Inkontinens	1% (1%)	8% (15%)	20% (19%)	2% (1%)
Urinträngningar	1% (1%)	8% (7%)	21% (17%)	4% (2%)
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>				
Menstruationsmärtor	2% (0%)	<1% (<1%)	6% (5%)	18% (11%)
Oregelbundna menstruationer*	1% (2%)	9% (13%)	10% (8%)	17% (8%)
Metrorragi	2% (0%)	12% (6%)	10% (10%)	15% (8%)
Impotens	1% (0%)	7% (4%)	10% (11%)	2% (1%)
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>				
Reaktioner på injektionsstället (av olika slag) <sup>^ * ° §</sup>	52% (11%)	78% (20%)	89% (37%)	85% (37%)
Nekros på injektionsstället <sup>* °</sup>	1% ( %)	5% (0%)	6% (0%)	5% (0%)
Influensaliknande symtomkomplex <sup>&amp; ^ * °</sup>	44% (18%)	61% (40%)	43% (33%)	52% (48%)
Feber <sup>^ * °</sup>	13% (5%)	40% (13%)	29% (24%)	59% (41%)
Värk	4% (4%)	31% (25%)	59% (59%)	52% (48%)
Ont i bröstet <sup>°</sup>	1% (0%)	5% (4%)	15% (8%)	15% (15%)
Perifert ödem	0% (0%)	7% (7%)	21% (18%)	7% (8%)
Asteni <sup>*</sup>	22% (17%)	63% (58%)	64% (58%)	49% (35%)
Frossbrytningar <sup>^ * °</sup>	5% (1%)	23% (7%)	22% (12%)	46% (19%)
Svettningar <sup>*</sup>	2% (1%)	6% (6%)	10% (10%)	23% (11%)
Allmän sjukdomskänsla <sup>*</sup>	0% (1%)	8% (5%)	6% (2%)	15% (3%)
<sup>x</sup> Laboratorieavvikelse <sup>^</sup> Signifikant kopplad till Betaferon-behandling av patienter med en första episod som tyder på MS, p < 0,05 <sup>*</sup> Signifikant kopplad till Betaferon-behandling för skovvis förlöpande MS, p < 0,05 <sup>°</sup> Signifikant kopplad till Betaferon-behandling för sekundär progressiv MS, p < 0,05 <sup>§</sup> Reaktion på injektionsstället (av olika slag) omfattar alla biverkningar som uppträder på injektionsstället, dvs. följande termer: blödning på injektionsstället, överkänslighet på injektionsstället, inflammation på injektionsstället, knöl på injektionsstället, nekros på injektionsstället, smärta på injektionsstället, reaktion på injektionsstället, ödem på injektionsstället och atrofi på injektionsstället <sup>&amp;</sup> "Influensaliknande symtomkomplex" står för influensasyndrom och/eller en kombination av minst två av biverkningarna: feber, frossbrytningar, muskelsvärk, allmän sjukdomskänsla, svettningar. <sup>#</sup> Under uppföljningsstudien BENEFIT observerades inga förändringar av den kända riskprofilen för Betaferon				

Den lämpligaste MedDRA-termen har använts för att beskriva en viss reaktion och dess synonymer och relaterade tillstånd.

Tabell 2: Biverkningar identifierade under uppföljning efter lansering (frekvenserna – om de är kända – är beräknade på basis av poolade data från kliniska prövningar N=1093).

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10) <sup>1</sup>	Vanliga (≥1/100, <1/10) <sup>1</sup>	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100) <sup>1</sup>	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000) <sup>1</sup>	Ingen känd frekvens
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		Anemi	Trombocytopeni	Trombotisk mikroangiopati inklusive trombotisk trombocytopen purpura/hemolytiskt uremiskt syndrom <sup>3</sup>	
<b>Immunsystemet</b>				Anafylaktiska reaktioner	Kapillärläckagesyndrom vid tidigare konstaterad monoklonal gammopati <sup>2</sup>
<b>Endokrina systemet</b>		Hypothyroidism		Hyperthyroidism Sköldkörtelrubbing	
<b>Metabolism och nutrition</b>		Viktökning, Viktminskning	Förhöjda triglycerider i blodet	Anorexi <sup>2</sup>	
<b>Psykiska störningar</b>		Förvirring	Självmoordsförsök (se även avsnitt 4.4) Emotionell labilitet		
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>			Konvulsioner		
<b>Hjärtat</b>		Takykardi		Kardiomyopati <sup>2</sup>	
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>				Bronkospasmer <sup>2</sup>	Pulmonell arteriell hypertoni <sup>4</sup>
<b>Magtarmkanalen</b>				Pankreatit	
<b>Lever och gallvägar</b>		Förhöjt bilirubin	Förhöjt gamma-glutamyltransferas Hepatit	Leverskada (inklusive hepatit) Leversvikt <sup>2</sup>	

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10) <sup>1</sup>	Vanliga (≥1/100, <1/10) <sup>1</sup>	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100) <sup>1</sup>	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000) <sup>1</sup>	Ingen känd frekvens
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Urtikaria Pruritus Alopeci	Missfärgning av huden		
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Artralgi				Läkemedelsinducerad lupus erythematosus
<b>Njurar och urinvägar</b>			Nefrotiskt syndrom, glomeruloskleros (se avsnitt 4.4) <sup>2,3</sup>		
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>		Menorragi			
<sup>1</sup> frekvenser baserade på poolade data från kliniska prövningar (mycket vanliga ≥1/10, vanliga ≥1/100, <1/10, mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100, sällsynta ≥1/10 000, <1/1 000, mycket sällsynta <1/10 000). <sup>2</sup> biverkningar som endast rapporterats efter lansering av läkemedlet <sup>3</sup> Klassmärkning för interferon beta-produkter (se avsnitt 4.4) <sup>4</sup> Klassmärkning för interferon-produkter, se nedan pulmonell arteriell hypertoni					

Den lämpligaste MedDRA-termen har använts för att beskriva en viss reaktion och dess synonymer och relaterade tillstånd.

#### Pulmonell arteriell hypertoni

Fall av pulmonell arteriell hypertoni (PAH) har rapporterats för produkter innehållande beta-interferon. Biverkningar rapporterades vid olika tidpunkter, även upp till flera år efter att behandlingen med beta-interferon inletts.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## 4.9 Överdoser

Interferon beta-1b har getts i individuella doser upp till 5 500 mikrogram (176 miljoner IE) intravenöst, 3 ggr per vecka, till vuxna cancerpatienter utan allvarliga biverkningar avseende vitalfunktioner.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytokiner, interferoner,  
ATC-kod: L03AB08

#### Verkningsmekanism

Interferoner tillhör en grupp naturligt förekommande proteiner: cytokinerna. Interferonerna har en molekylvikt på mellan 15 000 och 21 000 dalton. Tre större grupper av interferoner är identifierade – alfa, beta och gamma. Interferon alfa, interferon beta och interferon gamma har överlappande men likväl skilda biologiska funktioner. Verkningarna av interferon beta-1b är artspecifika, varför den mest

relevanta farmakologiska kunskapen om interferon beta-1b härrör från studier av humanceller *in vitro* och från humanstudier *in vivo*.

Interferon beta-1b har visat sig ha både antivirala och immunreglerande egenskaper. Verkningsmekanismerna vid behandlingen av multipel skleros är inte helt klarlagda. Det är emellertid känt att de biologiska responsmodifierande egenskaperna hos interferon beta-1b förmedlas genom dess interaktioner med specifika cellreceptorer på ytan av humana celler. Bindningen av interferon beta-1b till dessa receptorer leder till uttryck av ett antal genprodukter som antas mediera den biologiska effekten av interferon beta-1b. Ett antal av dessa substanser har återfunnits i serum och cellfraktioner från blod från patienter behandlade med interferon beta-1b. Interferon beta-1b minskar bindningsaffiniteten och ökar internaliseringen och nedbrytningen av interferon gamma-receptorerna. Interferon beta-1b ökar även suppressoraktiviteten hos mononukleära celler i perifert blod.

Inga enskilda studier har utförts avseende hur Betaferon påverkar de kardiovaskulära och respiratoriska systemen eller funktionen hos endokrina organ.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### *Skovvis förlöpande MS*

En kontrollerad klinisk prövning med Betaferon har utförts på patienter med skovvis förlöpande multipel skleros och förmåga att gå utan hjälp (utgångsläge enligt EDSS på 0 till 5,5). Patienter som fick Betaferon uppvisade en reduktion av frekvens (30%) och svårighetsgrad för de kliniska skoven, liksom även av antalet sjukhusvistelser orsakade av sjukdomen. En förlängning av den skovfria perioden noterades också. Betaferon har ej visats ha någon effekt på skovens längd eller på symptomen mellan skoven, och ingen signifikant effekt sågs på sjukdomens progress vid skovvis förlöpande multipel skleros.

#### *Sekundär progressiv MS*

Två kontrollerade kliniska prövningar har utförts med Betaferon, på totalt 1 657 patienter med sekundär progressiv multipel skleros (utgångsläge enligt EDSS på 3 till 6,5; d.v.s. patienterna kunde gå). Patienter med lindrig sjukdom och patienter som inte kunde gå har inte undersökts. De båda studierna gav motsägande resultat vad gäller den primära effektvariabeln tid till bekräftad sjukdomsprogress, som ett användes som mått på fördröjningen av handikapputveckling:

Den ena studien uppvisade en statistiskt signifikant förlängning av tiden till progress av handikapp (hazardkvot = 0,69; 95% konfidensintervall (0,55; 0,86),  $p=0,0010$ , vilket motsvarar en riskreduktion på 31% med Betaferon) samt av tidsintervallet till det att patienten blev rullstolsbunden (hazardkvot = 0,61; 95% konfidensintervall (0,44; 0,85),  $p=0,0036$ , vilket motsvarar en riskreduktion på 39% med Betaferon) hos patienter som fick Betaferon. Denna effekt kvarstod under observationsperioden på upp till 33 månader. Behandlingseffekten sågs hos patienter med alla grader av handikapp som studerades och var oberoende av skovaktiviteten.

I den andra prövningen av Betaferon vid sekundär progressiv multipel skleros sågs ingen förlängning av tiden till progress av handikapp. De patienter som deltog i denna studie hade totalt sett mindre aktiv sjukdom än de i den andra studien av sekundär progressiv multipel skleros.

I retrospektiva metaanalyser som inkluderade data från båda studierna påvisades en övergripande behandlingseffekt som var statistiskt signifikant ( $p=0,0076$ ; 8,0 miljoner IE Betaferon jämfört med samtliga placebo-patienter).

Retrospektiva analyser av subgrupper visade att behandlingseffekt på progress av handikapp är mest sannolik hos patienter som har aktiv sjukdom innan behandlingen påbörjas (hazardkvot 0,72; 95% konfidensintervall (0,59; 0,88),  $p=0,0011$ , vilket motsvarar en riskreduktion på 28% med Betaferon hos patienter med skov eller uttalad EDSS-progress, 8,0 miljoner IE Betaferon gentemot alla placebo-patienter). Dessa retrospektiva analyser av subgrupper tyder på att såväl skov som uttalad progress av EDSS (EDSS >1 steg, eller >0,5 steg för EDSS-värden  $\geq 6$ , under de senaste två åren) kan vara till hjälp för att identifiera patienter med aktiv sjukdom.

I båda studierna sågs hos patienter med sekundär progressiv multipel skleros som fick Betaferon en reduktion av frekvensen (30%) av kliniska skov. Betaferon har ej visats ha någon effekt på skovens längd.

*En enda klinisk episod som tyder på MS*

En kontrollerad klinisk prövning med Betaferon utfördes på patienter med en enda klinisk episod och MRT-fynd som tyder på multipel skleros (minst två kliniskt tysta lesioner på T2-viktad MRT-bilder). Patienter med monofokal eller multifokal sjukdomsdebut inkluderades (dvs patienter med kliniskt belägg för en enda respektive minst två lesioner i det centrala nervsystemet). Andra sjukdomar än multipel skleros som bättre kunde förklara patientens tecken och symtom måste ha uteslutits. Denna studie bestod av två faser, en placebokontrollerad fas följt av en i förhand planerad uppföljningsfas. Den placebokontrollerade fasen varade i två år eller tills patienten utvecklade kliniskt definitiv multipel skleros (CDMS), beroende på vilket som inträffat först. Efter den placebokontrollerade fasen gick patienten över i en i förhand planerad uppföljningsfas med Betaferon för att utvärdera effekter av tidigt insatt Betaferon-behandling kontra fördröjd Betaferon-behandling. Patienter som initialt randomiserades till Betaferon (tidig Betaferon-behandlingsgrupp) jämfördes med placebo (fördröjd Betaferon-behandlingsgrupp). Varken patienter eller prövare kände till vilken behandling patienterna initialt hade fått.

*Tabell 3: Primära effektresultat från BENEFIT och BENEFIT uppföljningsstudie*

	2-års resultat Placebokontrollerad fas		3-års resultat Öppen uppföljning		5-års resultat Öppen uppföljning	
	Betaferon 250 mikro- gram  n=292	Placebo  n=176	Tidig Betaferon 250 mikro- gram  n=292	Fördröjd Betaferon 250 mikro- gram  n=176	Tidig Betaferon 250 mikro- gram  n=292	Fördröjd Betaferon 250 mikro- gram  n=176
Antal patienter som fullföljde studien	271 (93%)	166 (94%)	249 (85%)	143 (81%)	235 (80%)	123 (70%)
<b>Primära effektvariabler</b>						
<b>Tid till CDMS</b>						
<b>Kaplan-Meier skattning</b>	28%	45%	37%	51%	46%	57%

<b>Riskreduktion</b>	47% mot placebo	41% mot fördröjd Betaferonbehandling	37% mot fördröjd Betaferonbehandling		
<b>Riskkvot med 95% konfidensintervall</b>	HR = 0,53 [0,39, 0,73]	HR = 0,59 [0,42, 0,83]	HR = 0,63 [0,48, 0,83]		
<b>log-rank test</b>	p < 0,0001  Betaferon förlängde tiden till CDMS med 363 dagar, från 255 dagar i placebogrupper till 618 dagar i Betaferongruppen (baserat på den 25:e percentilen)	p = 0,0011	p = 0,0027		
<b>Tid till McDonaldMS</b>					
<b>Kaplan-Meier skattning</b>	69%	85%	Ingen primär endpoint	Ingen primär endpoint	
<b>Riskreduktion</b>	43% mot placebo				
<b>Riskkvot (HR) med 95% konfidensintervall</b>	HR = 0,57 [0,46, 0,71]				
<b>logrank test</b>	p < 0,00001				
<b>Tid till fastställd EDSS progression</b>					
<b>Kaplan-Meier skattning</b>	Ingen primär endpoint	16%	24%	25%	29%
<b>Riskreduktion</b>		40% mot fördröjd Betaferonbehandling	24% mot fördröjd Betaferonbehandling		
<b>Riskkvot med 95% konfidensintervall</b>		HR = 0,60 [0,39, 0,92]	HR = 0,76 [0,52, 1,11]		
<b>logrank test</b>		p = 0,022	p=0,177		

I den placebokontrollerade fasen fördröjde Betaferon progressionen från den första kliniska episoden till kliniskt definitiv multipel skleros (CDMS) på ett statistiskt signifikant och kliniskt meningsfullt sätt. Att behandlingseffekten var robust visades också av fördröjningen av progression till multipel skleros enligt McDonaldkriterierna (Tabell 3).

Subgruppsanalyser enligt baslinjesfaktorer gav stöd för effekt på progression till CDMS i alla utvärderade subgrupper. Risken för progression till CDMS inom 2 år var högre hos monofokala patienter med åtminstone nio T2-lesioner eller Gd-förstärkning vid hjärn-MRT vid studiestart. Hos multifokala patienter var risken för CDMS oberoende av MRT-fynd vid studiestart vilket indikerar hög risk för att utveckla CDMS på grund av sjukdomens spridning baserat på kliniska fynd. Vidare finns det för närvarande ingen väletablerad definition av en högriskpatient, även om ett mer

konservativt förhållningssätt är att acceptera minst nio hyperintensiva T2-lesioner vid en första MRT-undersökning och minst en ny T2- eller en ny Gd-förstärkt lesion vid uppföljande MRT-undersökning, tagen minst en månad efter den initiala undersökningen. Under alla omständigheter bör behandling övervägas endast för dem som klassificerats som högriskpatienter.

Behandling med Betaferon tolererades väl vilket framgår av den stora andel som slutförde prövningen (93% i Betaferon-gruppen). För att öka tolerabiliteten för Betaferon inleddes behandlingen med dositrering och administrering av ickesteroida antiinflammatoriska medel. Dessutom använde majoriteten av patienterna autoinjektor under hela studien.

I den öppna uppföljningsfasen, var behandlingseffekten på CDMS fortfarande uppenbar efter 3 och 5 år (Tabell 3) även om den övervägande delen av patienterna från placebo-gruppen hade behandlats med Betaferon åtminstone från år 2 och framåt. EDSS progression (fastställd ökning av EDSS om åtminstone ett steg jämfört med vid studiestart) var lägre i den tidigt behandlade gruppen (Tabell 3, signifikant effekt efter 3 år, ej signifikant effekt efter 5 år). Majoriteten av patienterna i båda behandlingsgrupperna hade ingen ökad funktionsnedsättning under 5-årsperioden. Tydlig nytta kunde inte visas för denna parameter för tidig behandling. Inga fördelar, relaterat till tidig Betaferonbehandling, med avseende på livskvalitet kunde iaktas (uppmätt med FAMS – Functional Assessment of MS: Treatment Outcome Index).

*Skovvis förlöpande MS, sekundär progressiv MS, en enda klinisk episod som tyder på MS*

I alla multipel sklerosstudier hade Betaferon effekt när det gällde att minska sjukdomsaktiviteten (akut inflammation i centrala nervsystemet och permanenta vävnadsförändringar), mätt med magnetkameraavbildning (MRT). Sambandet mellan sjukdomsaktivitet mätt med MRT och det kliniska sjukdomsförloppet är för närvarande ej fullständigt klarlagt.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Serumkoncentrationer av Betaferon har undersökts hos patienter och friska frivilliga försökspersoner med hjälp av en icke helt specifik bioassay. Maximala serumkoncentrationer på 40 IE/ml uppnås 1-8 timmar efter subkutan injektion av 500 mikrogram (16,0 miljoner IE) interferon beta-1b. Olika studier visade på ett genomsnittligt totalclearance och en halveringstid för dispositionsfaserna på som högst 30 ml/min<sup>-1</sup>/kg<sup>-1</sup> respektive 5 timmar. Upprepad dosering varannan dag leder inte till förhöjda serumkoncentrationer eller påverkan på farmakokinetiken.

Den absoluta biotillgängligheten efter subkutan injektion av interferon beta-1b var ca 50%.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Inga akuta toxicitetsstudier har utförts. Studier av upprepad dosering utfördes på Rhesusapa eftersom gnagare inte reagerar på humant interferon beta. Övergående hypertermi observerades liksom en markant ökning av antalet lymfocyter och en markant minskning av antalet trombocyter och segmenterade neutrofiler.

Inga långtidsstudier har utförts.

Reproduktionsstudier med Rhesusapor visade toxisk effekt på moder och ökad missfallsfrekvens vilket resulterade i prenatal mortalitet. Inga missbildningar har observerats hos de överlevande djuren. Inga fertilitetsstudier har utförts. Ingen påverkan observerades på brunstcykeln hos apa. Erfarenhet från andra interferoner tyder på en risk för sänkt fertilitet hos både hanar och honor. Ingen mutagen effekt konstaterades i det enda utförda genotoxiska testet (Ames test). Carcinogenicitetsstudier har ej genomförts. Ett celltransformationstest *in vitro* gav ingen indikation på carcinogen potential.



## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Injektionsflaska (med pulver till injektionsvätska, lösning):

Humant albumin

Mannitol

#### Spädningsvätska (natriumkloridlösning 5,4 mg/ml (0,54 % vikt/volym)):

Natriumklorid

Vatten till injektionsvätska

### 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom den medföljande spädningsvätskan som nämns i avsnitt 6.6.

### 6.3 Hållbarhet

2 år.

Det rekommenderas att lösningen används omedelbart efter upplösning. Emellertid har den visat sig vara stabil för användning i 3 timmar vid 2 °C–8 °C.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

#### Injektionsflaska (med pulver till injektionsvätska, lösning):

3 ml injektionsflaska (typ I-glas) med propp av butylgummi (typ I) med aluminiumkapsel.

#### Spädningsvätska (med natriumkloridlösning 5,4 mg/ml (0,54 % vikt/volym)):

2,25 ml förfylld spruta (typ I-glas) med 1,2 ml spädningsvätska

#### Förpackningsstorlekar:

- Förpackning med 5 engångsförpackningar med vardera 1 injektionsflaska med pulver, 1 förfylld spruta med spädningsvätska, 1 adapter till injektionsflaskan med kanyl, 2 spritkompresser, eller
- Förpackning med 14 engångsförpackningar med vardera 1 injektionsflaska med pulver, 1 förfylld spruta med spädningsvätska, 1 adapter till injektionsflaskan med kanyl, 2 spritkompresser, eller
- Förpackning med 15 engångsförpackningar med vardera 1 injektionsflaska med pulver, 1 förfylld spruta med spädningsvätska, 1 adapter till injektionsflaskan med kanyl, 2 spritkompresser, eller
- Förpackning med 12 engångsförpackningar med vardera 1 injektionsflaska med pulver, 1 förfylld spruta med spädningsvätska, 1 adapter till injektionsflaskan med kanyl, 2 spritkompresser, eller
- 2-månaders förpackning 2 x 14 engångsförpackningar med vardera 1 injektionsflaska med pulver, 1 förfylld spruta, 1 adapter till injektionsflaskan med kanyl, 2 spritkompresser, eller
- 3-månaders förpackning med 3 x 15 engångsförpackningar med vardera 1 injektionsflaska med pulver, 1 förfylld spruta med spädningsvätska, 1 adapter till injektionsflaskan med kanyl, 2 spritkompresser, eller

- 3-månaders förpackning med 3x14 engångsförpackningar med vardera 1 injektionsflaska med pulver, 1 förfylld spruta med spädningsvätska, 1 adapter till injektionsflaskan med kanyl, 2 spritkompresser, eller
- Titreringsförpackning för dositering med 4 olikfärgade och numrerade trippelförpackningar:
  - gul, med siffran "1" (behandlingsdag 1, 3 och 5; märkning på sprutan: 0,25 ml),
  - röd, med siffran "2" (behandlingsdag 7, 9 och 11; märkning på sprutan: 0,5 ml)
  - grön, med siffran "3" (behandlingsdag 13, 15 och 17; märkning på sprutan 0,75 ml)
  - blå, med siffran "4" (behandlingsdag 19, 21 och 23: märkning på sprutan: 0,25, 0,5, 0,75 och 1 ml).

Varje trippelförpackning innehåller 3 injektionsflaskor med pulver, 3 förfyllda sprutor med spädningsvätska, 3 adapterar till injektionsflaskor med kanyler och 6 spritkompresser för rengöring av hud och injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

### Beredning

Vid beredning av frystorkat interferon beta-1b för injektion ansluts adaptern med medföljande kanyl till injektionsflaskan. Den förfyllda sprutan med spädningsvätska ansluts till adaptern och 1,2 ml spädningsvätska (NaCl-lösning 5,4 mg/ml (0,54 % vikt/volym)) tillsätts till injektionsflaskan. Pulvret skall upplösas helt utan omskakning.

Efter beredning dras 1,0 ml från flaskan upp i sprutan för administrering av 250 mikrogram Betaferon. För dositering vid behandlingsstart, dra upp respektive mängd som anges i avsnitt 4.2.

Adaptern ska tas bort från den förfyllda sprutan före injicering. Betaferon kan även administreras med lämplig autoinjektor.

### Inspektion före användning

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Den färdigberedda lösningen är färglös eller svagt gul och mer eller mindre opalskimrande.

Lösningen ska kasseras om den innehåller partiklar eller är missfärgad.

### Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 30 november 1995.

Datum för den senaste förnyelsen: 31 januari 2006.

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsssats

Bayer AG  
Müllerstraße 178  
13353 Berlin  
Tyskland

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**Kartong med multipack (inklusive Blue Box)**

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Betaferon 250 mikrogram/ml, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning  
interferon beta-1b

### 2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)

1 ml innehåller 250 mikrogram (8,0 miljoner IE) interferon beta-1b efter beredning

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Humant albumin, mannitol

### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

**Multipack innehållande 15 engångsförpackningar, vardera med:**

**Multipack innehållande 5 engångsförpackningar, vardera med:**

**Multipack innehållande 14 engångsförpackningar, vardera med:**

**Multipack innehållande 12 engångsförpackningar, vardera med:**

**I. 1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning** som innehåller 300 mikrogram (9,6 miljoner IE). Efter beredning innehåller 1 ml 250 mikrogram (8,0 miljoner IE) interferon beta-1b\*

**II. 1 förfylld spruta med 1,2 ml spädningsvätska** för beredning som innehåller natriumklorid 5,4 mg/ml

**III. 1 adapter till injektionsflaskan med kanyl + 2 spritkompresser**

\*1 injektionsflaska Betaferon innehåller en beräknad överfyllnadsgrad av 20 %.

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan injektion efter beredning med 1,2 ml spädningsvätska.

Till engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT



**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

Det rekommenderas att lösningen används omedelbart efter beredning. Lösningen har visat sig vara stabil för användning i 3 timmar vid 2 °C–8 °C.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.  
Får ej frysas.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Betaferon

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG MED MULTI MÅNADSFÖRPACKNING (INKLUSIVE BLUE BOX)

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Betaferon 250 mikrogram/ml, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning  
interferon beta-1b

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml innehåller 250 mikrogram (8,0 miljoner IE) interferon beta-1b efter beredning.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Humant albumin, mannitol.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

**3-månadersförpackning med 45 (3 x 15) engångsförpackningar som vardera innehåller:  
3-månadersförpackning med 42 (3 x 14) engångsförpackningar som vardera innehåller:  
2-månadersförpackning med 28 (2 x 14) engångsförpackningar som vardera innehåller:**

- I. 1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning** innehåller 300 mikrogram (9,6 miljoner IE). Efter beredning innehåller 1 ml 250 mikrogram (8,0 miljoner IE) interferon beta-1b.\*
- II. 1 förfylld spruta med 1,2 ml spädningsvätska för beredning** innehåller natriumklorid 5,4 mg/ml
- III. 1 adapter till injektionsflaskan med kanyl + 2 spritkompresser**

\*1 injektionsflaska Betaferon innehåller en beräknad överfyllnadsgrad av 20 %.

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan injektion efter beredning med 1,2 ml spädningsvätska  
Till engångsbruk.  
Läs bipacksedeln före användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

Det rekommenderas att lösningen används omedelbart efter beredning. Lösningen har visat sig vara stabil för användning i 3 timmar vid 2 °C–8 °C.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

Får ej frysas.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Betaferon

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR  
MÄNSKLIKT ÖGA**

PC  
SN  
NN

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG MED MULTIFÖRPACKNING SOM EN DEL I MÅNADSFÖRPACKNINGARNA (UTAN BLUE BOX)

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Betaferon 250 mikrogram/ml, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning  
interferon beta-1b

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml innehåller 250 mikrogram (8,0 miljoner IE) interferon beta-1b efter beredning

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Humant albumin, mannitol

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Förpackning med 15 engångsförpackningar, del i en 3-månadersförpackning innehållande 45 (3 x 15) engångsförpackningar. Engångsförpackningar säljs inte separat.

Förpackning med 14 engångsförpackningar, del i en 3-månadersförpackning innehållande 42 (3 x 14) engångsförpackningar. Engångsförpackningar säljs inte separat.

Förpackning med 14 engångsförpackningar, del i en 2-månadersförpackning innehållande 28 (2 x 14) engångsförpackningar. Engångsförpackningar säljs inte separat.

Varje engångsförpackning innehåller:

**I. 1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning** innehåller 300 mikrogram (9,6 miljoner IE). Efter beredning innehåller 1 ml 250 mikrogram (8,0 miljoner IE) interferon beta-1b.\*

**II. 1 förfylld spruta med 1,2 ml spädningsvätska för beredning** innehåller natriumklorid 5,4 mg/ml

**III. 1 adapter till injektionsflaskan med kanyl + 2 spritkompresser**

\*1 injektionsflaska Betaferon innehåller en beräknad överfyllnadsgrad av 20 %.

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan injektion efter beredning med 1,2 ml spädningsvätska  
Till engångsbruk.  
Läs bipacksedeln före användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

Det rekommenderas att lösningen används omedelbart efter beredning. Lösningen har visat sig vara stabil för användning i 3 timmar vid 2 °C–8 °C.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.  
Får ej frysas.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Betaferon

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR  
MÄNSKLIGT ÖGA**



## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG MED ENGÅNGSFÖRPACKNING SOM DEL I MULTIFÖRPACKNING ELLER MÅNADSFÖRPACKNING (UTAN BLUE BOX)

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Betaferon 250 mikrogram/ml, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning  
interferon beta-1b

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml innehåller 250 mikrogram (8,0 miljoner IE) interferon beta-1b efter beredning.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Humant albumin, mannitol.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

**Förpackning innehållande 15 engångsförpackningar. Engångsförpackningar säljs inte separat.**  
**Förpackning innehållande 5 engångsförpackningar. Engångsförpackningar säljs inte separat.**  
**Förpackning innehållande 15 engångsförpackningar i en 3-månadersförpackning med 3 x 15 engångsförpackningar. Engångsförpackningar säljs inte separat.**  
**Förpackning innehållande 14 engångsförpackningar. Engångsförpackningar säljs inte separat.**  
**Förpackning innehållande 14 engångsförpackningar i en 3-månadersförpackning med 3 x 14 engångsförpackningar. Engångsförpackningar säljs inte separat.**  
**Förpackning innehållande 12 engångsförpackningar. Engångsförpackningar säljs inte separat.**  
**Förpackning innehållande 14 engångsförpackningar i en 2-månadersförpackning med 2 x 14 engångsförpackningar. Engångsförpackningar säljs inte separat.**

1 injektionsflaska med pulver: 300 mikrogram (9,6 miljoner IE) per injektionsflaska. Efter beredning 250 mikrogram (8,0 miljoner IE/ml) interferon beta-1b.

1 förfylld spruta med 1,2 ml vätska till injektionsvätska, lösning, natriumklorid 5,4 mg/ml,  
1 adapter till injektionsflaskan med kanyl + 2 spritkompresser.

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan injektion efter beredning med 1,2 ml spädningsvätska.  
Till engångsbruk.  
Läs bipacksedeln före användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

Det rekommenderas att lösningen används omedelbart efter beredning. Lösningen har visat sig vara stabil för användning i 3 timmar vid 2 °C–8 °C.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.  
Får ej frysas.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Betaferon

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR  
MÄNSKLIGT ÖGA**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**TITRERINGSFÖRPACKNING MED 4X1 TRIPPELFÖRPACKNINGAR (3 INJEKTIONSFLASKOR/3 FÖRFYLLEDA SPRUTOR) FÖR DE FÖRSTA 12 INJEKTIONERNA/BEHANDLINGSDAGARNA (INKLUSIVE BLUE BOX).**

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Betaferon 250 mikrogram/ml, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning  
interferon beta-1b

### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml innehåller 250 mikrogram (8,0 miljoner IE) interferon beta-1b efter beredning.

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Humant albumin, mannitol.

### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

**Titreringsförpackning  
bestående av 4 trippelförpackningar, vardera innehållande:**

- I. 3 injektionsflaskor med pulver till injektionsvätska, lösning** vardera innehållande 300 mikrogram (9,6 miljoner IE). Efter beredning innehåller 1 ml 250 mikrogram (8,0 miljoner IE) interferon beta-1b.\*
- II. 3 förfyllda sprutor med spädningsvätska för beredning** vardera innehållande 1,2 ml natriumkloridlösning, 5,4 mg/ml
- III. 3 adaptrar till injektionsflaskor med kanyler + 6 spritkompresser**

\*Betaferon innehåller en beräknad överfyllnadsgrad av 20 %.

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan injektion efter beredning med 1,2 ml spädningsvätska.  
Till engångsbruk.  
Läs bipacksedeln före användning.

### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

Det rekommenderas att lösningen används omedelbart efter beredning. Lösningen har visat sig vara stabil för användning i 3 timmar vid 2 °C–8 °C.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.  
Får ej frysas.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/95/003/008

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING**

Använd gul trippelförpackning Nr. 1 för behandling dag 1, 3 och 5  
Använd röd trippelförpackning Nr. 2 för behandling dag 7, 9 och 11  
Använd grön trippelförpackning Nr. 3 för behandling dag 13, 15 och 17  
Använd blå trippelförpackning Nr. 4 för behandling dag 19, 21 och 23

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Betaferon

**17. UNIK IDENTITETS BETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR  
MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

## **UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG MED TRIPPELFÖRPACKNING (3 INJEKTIONSFLASKOR/3 FÖRFYLLEDA SPRUTOR) SOM EN DELFÖRPACKNING AV TITRERINGSFÖRPACKNINGEN (UTAN BLUE BOX)**

### **1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Betaferon 250 mikrogram/ml, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning  
interferon beta-1b

### **2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

1 ml innehåller 250 mikrogram (8,0 miljoner IE) interferon beta-1b efter beredning.

### **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: Humant albumin, mannitol.

### **4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Trippelförpackning 1  
Första doseringssteget (0,25 ml) för behandling dag 1, 3, 5

Trippelförpackning 2  
Andra doseringssteget (0,5 ml) för behandling dag 7, 9, 11

Trippelförpackning 3  
Tredje doseringssteget (0,75 ml) för behandling dag 13, 15, 17

Trippelförpackning 4  
Fjärde doseringssteget (1,0 ml) för behandling dag 19, 21, 23

Del av en titreringsförpackning. Ej för separat försäljning.

3 injektionsflaskor med pulver: 300 mikrogram (9,6 miljoner IE) per flaska. Efter beredning  
250 mikrogram/ml (8,0 miljoner IE/ml) interferon beta-1b.

3 förfyllda sprutor med 1,2 ml spädningsvätska: natriumkloridlösning, 5,4 mg/ml.

3 adaptrar till injektionsflaskor med kanyler + 6 spritkompresser

### **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

För subkutan injektion efter beredning med 1,2 ml spädningsvätska.

Till engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

### **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

Det rekommenderas att lösningen används omedelbart efter beredning. Lösningen har visat sig vara stabil för användning i 3 timmar vid 2 °C–8 °C.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.  
Får ej frysas.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/95/003/008

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt

**15. BRUKSANVISNING (text för lockets insida)**

**Bästa patient.**

Trippelförpackning 1 är framtagen för att hjälpa dig bereda de 3 första injektionerna (dag 1, 3 och 5). Använd **hela mängden** vätska i sprutan för att lösa upp Betaferonpulvret i injektionsflaskan.

Dra sedan upp lösningen **till markeringen på sprutan:**

**0,25 ml** för de första 3 injektionerna (på behandlingsdag 1, 3 och 5).

**Kassera injektionsflaskan med kvarvarande lösning.**



**Bästa patient.**

Trippelförpackning 2 är framtagen för att hjälpa dig bereda de 3 följande injektionerna (dag 7, 9 och 11).

Använd **hela mängden** vätska i sprutan för att lösa upp Betaferonpulvret i injektionsflaskan.

Dra sedan upp lösningen **till markeringen på sprutan:**

**0,5 ml** för de följande 3 injektionerna (på behandlingsdag 7, 9 och 11).

**Kassera injektionsflaskan med kvarvarande lösning.**

**Bästa patient.**

Trippelförpackning 3 är framtagen för att hjälpa dig bereda de 3 följande injektionerna (dag 13, 15 och 17).

Använd **hela mängden** vätska i sprutan för att lösa upp Betaferonpulvret i injektionsflaskan.

Dra sedan upp lösningen **till markeringen på sprutan:**

**0,75 ml** för de följande 3 injektionerna (på behandlingsdag 13, 15 och 17).

**Kassera injektionsflaskan med kvarvarande lösning.**

**Bästa patient.**

Trippelförpackning 4 är framtagen för att hjälpa dig bereda de 3 följande injektionerna (dag 19, 21 och 23).

Använd **hela mängden** vätska i sprutan för att lösa upp Betaferonpulvret i injektionsflaskan.

Dra sedan upp lösningen **till markeringen på sprutan:**

**1,0 ml** för de följande 3 injektionerna (på behandlingsdag 19, 21 och 23).

**Kassera injektionsflaskan med kvarvarande lösning.**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Betaferon

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR  
MÄRKNING AV FÖRFYLLED SPRUTA (SPÄDNINGSVÄTSKA)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Spädningsvätska för beredning av Betaferon  
1,2 ml natriumkloridlösning 5,4 mg/ml

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

1,2 ml

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR  
MÄRKNING AV INJEKTIONSFLASKORNA (BETAFERON)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Betaferon 250 mikrogram /ml, pulver till injektionsvätska, lösning  
interferon beta-1b  
Subkutan användning.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Omedelbar administrering efter beredning rekommenderas. Stabilitet för användning har visats i 3 timmar vid 2 °C–8 °C.

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

250 mikrogram (8,0 miljoner IE) per ml efter beredning

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till användaren

### Betaferon 250 mikrogram/ml, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning interferon beta-1b

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Betaferon är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Betaferon
3. Hur du använder Betaferon
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Betaferon ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar  
Bilaga – procedur för självinjektion

#### **1. Vad Betaferon är och vad det används för**

##### **Vad Betaferon är**

Betaferon är en typ av läkemedel som kallas interferoner, som används vid behandling av multipel skleros. Interferoner är proteiner som produceras i kroppen och som hjälper till att bekämpa attacker mot immunsystemet, t.ex. virusinfektioner.

##### **Hur Betaferon verkar**

**Multipel skleros (MS)** är ett långvarigt tillstånd som påverkar centrala nervsystemet (CNS), särskilt hjärnans och ryggmärgens funktion. Vid MS förstör inflammationen den skyddande skidan (som kallas *myelin*) runt nerverna i CNS och hindrar nerverna från att fungera ordentligt. Detta kallas *demyelinisering*.

Den exakta orsaken till MS är okänd. Man tror att en onormal reaktion i kroppens immunsystem spelar en viktig roll i den CNS-skadande processen.

**CNS-skadan** kan uppstå vid en MS-attack (*skov*). Den kan orsaka tillfällig funktionsnedsättning, som svårigheter att gå. Symtomen kan försvinna helt eller delvis.

Det har visats att interferon beta-1b förändrar immunsystemets svar och hjälper till att minska sjukdomsaktiviteten.

##### **Hur Betaferon hjälper dig att bekämpa sjukdomen**

**Enstaka kliniska händelser som tyder på hög risk att utveckla multipel skleros:** Betaferon har visats fördröja utvecklingen till definitiv multipel skleros.

**Skovvis förlöpande multipel skleros:** Personer med skovvis förlöpande MS har sporadiska attacker eller skov under vilka symtomen blir märkbart värre. Betaferon har visats minska antalet attacker och göra dem mindre allvarliga. Det minskar antalet sjukhusvistelser på grund av sjukdomen och förlänger tiden utan skov.

**Sekundär progressiv multipel skleros:** I vissa fall märker personer med skovvis förlöpande MS att deras symtom förvärras och att de utvecklar en annan form av MS som kallas sekundär progressiv MS. I och med detta märker de att de blir allt sämre, oavsett om de får skov eller inte. Betaferon kan minska antalet attacker och svårighetsgraden av attackerna, samt fördröja funktionsnedsättningens fortskridande.

## Vad Betaferon används för

### Betaferon är avsett att användas hos patienter

- ▶ som för första gången har fått symtom som tyder på att de löper stor risk att utveckla multipel skleros. Innan någon behandling ges kommer läkare att utesluta alla andra tillstånd som kan förklara symtomen.
- ▶ som lider av skovvis förlöpande MS, med minst två skov under de senaste två åren.
- ▶ som lider av sekundär progressiv MS med aktiv sjukdom, som visar sig genom skov.

## 2. Vad du behöver veta innan du använder Betaferon

### Använd inte Betaferon

- om du är allergisk (*överkänslig*) mot naturligt eller rekombinant interferon beta-1b, humant albumin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du för närvarande lider av svår depression och/eller har självmordstankar (se "Varningar och försiktighet" och avsnitt 4 "Eventuella Biverkningar").
- om du har en allvarlig leversjukdom (se "Varningar och försiktighet", "Andra läkemedel och Betaferon" och avsnitt 4 "Eventuella biverkningar").
  - ▶ Tala om för din läkare om något av ovanstående gäller dig.

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Betaferon:

- Om du har *monoklonal gammopati*. Detta är en störning i immunsystemet vid vilket det finns onormala proteiner i blodet. Problem med de tunna blodkärlen (kapillärerna) kan uppstå vid användning av läkemedel som Betaferon (*systemiskt kapillärläckagesyndrom*). Detta kan leda till chocktillstånd (*kollaps*), och kan till och med vara livshotande.
- Om du har haft depression eller har depression eller tidigare har haft självmordstankar. Din läkare kommer att övervaka dig noga under behandlingen. Om din depression och/eller dina självmordstankar är allvarliga, kommer du inte att ordinerats Betaferon (se även "Använd inte Betaferon").
- Om du någon gång har haft krampanfall eller om du tar läkemedel för behandling av epilepsi (*antiepileptika*). Din läkare kommer då att övervaka din behandling noggrant (se även "Andra läkemedel och Betaferon" och avsnitt 4 "Eventuella biverkningar").
- Om du har allvarliga njurproblem kommer din läkare att kontrollera din njurfunktion under behandlingen.

Din läkare behöver också få veta följande under tiden du använder Betaferon:

- **Om du får symtom som klåda över hela kroppen, svullet ansikte och/eller svullen tunga eller plötslig andfåddhet.** Detta kan vara symtom på en allvarlig allergisk reaktion (*överkänslighet*) som kan vara livshotande.
- **Om du känner dig påtagligt mer ledsen eller förtvivlad än vad du gjorde innan du började med behandlingen eller om du får självmordstankar.** Om du blir deprimerad under tiden du tar Betaferon kan du behöva speciell behandling och din läkare kommer att övervaka dig noggrant och kan också överväga att avbryta din behandling. Om du lider av allvarlig depression och/eller självmordstankar, kommer du inte att behandlas med Betaferon (se även avsnittet ”Använd inte Betaferon”).
- **Om du märker att du lättare får blåmärken, blöder mer än vanligt efter skada eller om det verkar som om du får många infektioner.** Detta kan vara symtom på minskat antal blodkroppar eller blodplättar (celler som hjälper blodet att koagulera). Du kan behöva extra övervakning av din läkare.
- **Om du drabbas av aptitförlust, trötthet, illamående, upprepade kräkningar, särskilt om du märker utbredd klåda, gulfärgning av huden eller ögonvitorna eller lätt får blåmärken.** Dessa symtom kan tyda på problem med levern. Förändrade leverfunktionsvärden förekom hos patienter som behandlades med Betaferon i kliniska studier. Liksom när det gäller andra beta-interferoner har allvarliga leverskador, inklusive fall av leversvikt, i sällsynta fall rapporterats hos patienter som tar Betaferon. De allvarligaste fallen rapporterades hos patienter som tog andra läkemedel eller som led av sjukdomar som påverkar levern (t.ex. alkoholmissbruk, allvarlig infektion).
- **Om du får symtom som oregelbunden hjärtrytm, svullnad t.ex. i vristen eller ben, eller andnöd.** Detta kan tyda på en hjärtmuskelsjukdom (*kardiomyopati*), som i sällsynta fall har rapporterats hos patienter som använder Betaferon.
- **Om du får magsmärter som strålar ut i ryggen och/eller du mår illa eller får feber.** Detta kan tyda på en inflammation i bukspottkörteln (*pankreatit*), som har rapporterats vid användning av Betaferon. Detta är ofta förknippat med en förhöjning av vissa blodfetter (*triglycerider*).
  - ▶ **Sluta använda Betaferon och tala omedelbart om för din läkare** om något av detta händer dig.

### Övrigt att ta hänsyn till när du använder Betaferon

- **Du kommer att behöva lämna blodprov** för blodkroppsräkning, tester av blodkemi och leverenzym. Detta kommer att ske **innan du börjar använda Betaferon, regelbundet efter att behandlingen med Betaferon har påbörjats och med jämna mellanrum under tiden du får läkemedlet**, även om du inte har några särskilda symtom. Dessa blodprover kommer att tas utöver de tester som normalt utförs för att kontrollera din MS.
- **Om du har en hjärtsjukdom, kan de influensaliknande symtom, som ofta förekommer i början av behandlingen, visa sig vara påfrestande för dig.** Betaferon måste användas med försiktighet och din läkare kommer att övervaka dig med avseende på en försämring av din hjärtsjukdom, särskilt i början av behandlingen. Betaferon har i sig ingen direkt påverkan på hjärtat.
- **Funktionen hos din sköldkörtel kommer att kontrolleras regelbundet** eller när din läkare anser det vara nödvändigt av andra skäl.

- **Betaferon innehåller humant albumin och därför finns det en potentiell risk för överföring av virusjukdomar.** Risken för överföring av Creutzfeld-Jacobs sjukdom (CJD) kan inte uteslutas.
- **Under behandling med Betaferon kan kroppen producera substanser, så kallade *neutraliserande antikroppar*, som kan reagera med Betaferon (*neutraliserande aktivitet*).** Man vet ännu inte om dessa neutraliserande antikroppar reducerar behandlingens effekt. Neutraliserande antikroppar produceras inte hos alla patienter. Det går för närvarande inte att förutse vilka patienter som tillhör denna grupp.
- **Under behandling med Betaferon kan problem med njuren uppstå som minskar njurens funktion och kan ge efterföljande ärrbildning (*glomeruloskleros*).** Läkaren kan ta prover för att kontrollera njurfunktionen.
- **Under behandlingen kan det eventuellt uppkomma blodproppar i de små blodkärlen.** Blodpropparna kan påverka dina njurar. Detta kan hända flera veckor eller upp till flera år efter att du började med Betaferon. Det kan hända att din läkare vill kontrollera ditt blodtryck, blodet (antalet blodplättar) och funktionen hos njurarna.

### Reaktioner på injektionsstället

**Vid behandling med Betaferon är det troligt att du drabbas av reaktioner på injektionsstället.** Symtomen omfattar rodnad, svullnad, förändrad hudfärg, inflammation, smärta och överkänslighet. Nedbrytning av hud och vävnadsskada (*nekros*) runt injektionsstället är inte lika vanliga. Med tiden brukar reaktionerna på injektionsstället bli mindre vanliga.

Hud- och vävnadsnedbrytning på injektionsstället kan orsaka ärrbildning. Om denna är kraftig kan en läkare behöva ta bort främmande ämnen och död vävnad (*debridering*), och i sällsynta fall krävs hudtransplantation. Läkningen kan ta upp till 6 månader.

### För att minska risken för reaktioner på injektionsstället ska du:

- använda en steril (*aseptisk*) injektionsteknik
- växla injektionsställe för varje injektion (se bilaga ”Procedur vid självinjektion” Avsnitt II, i den senare delen av denna bipacksedel)

Användning av autoinjektor kan minska frekvensen av reaktioner på injektionsstället. Din läkare eller sjuksköterska kan berätta mer om detta.

### Om du får bristningar i huden, som kan vara förenade med svullnad eller vätska som läcker ut från injektionsstället:

- ▶ **Avbryt injektionerna med Betaferon** och tala med din läkare.
- ▶ **Om du bara har ett sårigt injektionsställe (*lesion*) och vävnadsskadan (*nekros*) inte är alltför omfattande kan du fortsätta att använda Betaferon.**
- ▶ **Om du har fler än ett sårigt injektionsställe (*multipla lesioner*)** måste du sluta använda Betaferon tills huden har läkt.

**Din läkare kommer regelbundet att kontrollera din injektionsteknik, särskilt om du får reaktioner på injektionsstället.**

### Barn och ungdomar

Det har inte gjorts några formella kliniska prövningar på barn eller ungdomar. Det finns dock vissa data tillgängliga från behandling av barn och ungdomar mellan 12 och 16 år. Dessa data tyder på att säkerhetsprofilen för denna åldersgrupp liknar säkerhetsprofilen för vuxna vid tillförsel av Betaferon



8,0 miljoner IE under huden varannan dag. Det finns ingen information om användning av Betaferon till barn som är yngre än 12 år. Betaferon ska därför inte användas till denna åldersgrupp.

### **Andra läkemedel och Betaferon**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel, även receptfria sådana.

Inga formella interaktionsstudier har utförts för att undersöka om Betaferon påverkar andra läkemedel eller påverkas av dem.

Användning av Betaferon tillsammans med andra läkemedel som påverkar immunsystemet rekommenderas inte, med undantag för antiinflammatoriska läkemedel som kallas *kortikosteroider* eller *adrenokortikotropt hormon (ACTH)*.

Betaferon ska användas med försiktighet tillsammans med:

- **läkemedel som behöver ett visst enzymsystem i levern** (det s.k. *cytokrom P450-systemet*) för att avlägsnas från kroppen, t.ex. läkemedel som används för behandling av epilepsi (såsom fenytoin).
- **läkemedel som påverkar produktionen av blodkroppar.**

### **Betaferon med mat och dryck**

Betaferon injiceras under huden. Därför tror man inte att mat och dryck har någon effekt på Betaferon.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Inga skadliga effekter på det ammande nyfödda barnet/spädbarnet förväntas. Betaferon kan användas vid amning.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Betaferon kan orsaka biverkningar i centrala nervsystemet (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar"). Om du är särskilt känslig kan detta påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

### **Betaferon innehåller mannitol, humant albumin och natrium**

Hjälpämnen i Betaferon är bl.a.

- små mängder mannitol (ett naturligt socker) och humant albumin (ett protein)
- natrium - detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Om du är allergisk (*överkänslig*) mot något av hjälpämnen eller om du skulle bli det under behandlingen skall du inte ta Betaferon.

## **3. Hur du använder Betaferon**

Behandlingen med Betaferon skall alltid inledas under övervakning av en läkare som har erfarenhet av behandling av multipel skleros.

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

## **Rekommenderad dos är:**

**Varannan dag** (en gång varannan dag), 1,0 ml av den färdigberedda Betaferon injektionslösningen under huden (*subkutan*) (se bilaga ”Procedur för självinjektion” i den senare delen av denna bipacksedel). 1,0 ml motsvarar dosen 250 mikrogram (8,0 miljoner IE) interferon beta-1b.

När behandling med Betaferon påbörjas tolereras den bäst genom succesiv höjning av dosen d.v.s. börja med endast 0,25 ml av läkemedlet och sedan ökning efter var tredje injektion till 0,5 ml, 0,75 ml och slutligen till full Betaferon-dos (1 ml). Din läkare kan tillsammans med dig besluta att ändra tidsintervallen för dosökning beroende på de biverkningar som du kan uppleva i början av behandlingen. För att på ett enkelt sätt öka doseringen under de första 12 injektionerna, kan du erbjudas **en titreringsförpackning** innehållande fyra olikfärgade förpackningar med särskilt märkta sprutor och med noggranna instruktioner i separat bipacksedel för introduktion av titreringsförpackningen.

## **Förberedelse för injektion**

**Före injektion måste en bruksfärdig Betaferon-lösning göras i ordning** från en injektionsflaska med Betaferon-pulver och 1,2 ml vätska från den förfyllda sprutan med spädningsvätska. Antingen gör din läkare eller sjuksköterska det eller också gör du det själv, efter att du först fått noggranna instruktioner och övat dig. För instruktion om hur Betaferon injektionsvätska ska beredas se Bilaga ”Procedur för självinjektion”, Del I.

**Detaljerade anvisningar för hur du själv injicerar Betaferon under huden** finns i Del I-E i bilagan ”Procedur för självinjektion”.

**Byt injektionsställe med jämna mellanrum.** Se avsnitt 2 ”Varningar och försiktighet” och följ anvisningarna i Del II ”Växla injektionsställe” och Del III ”Betaferon behandlingskalender” i bilagan ”Procedur för självinjektion”.

## **Behandlingstid**

Det är inte känt hur länge behandling med Betaferon bör pågå. **Din läkare avgör tillsammans med dig hur länge behandlingen bör pågå.**

## **Om du använt för stor mängd av Betaferon**

Inga livshotande symtom uppkom ens då man gav en dos som var många gånger högre än den rekommenderade för behandling av MS.

- ▶ **Kontakta din läkare** om du injicerat för mycket Betaferon eller injicerat för ofta.

## **Om du har glömt att använda Betaferon**

Om du har glömt att ge dig själv en injektion vid rätt tidpunkt ska du göra det så snart du kommer på det. Nästa injektion ska tas 48 timmar senare.

Injicera inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

## **Om du slutar att använda Betaferon**

Diskutera med din läkare om du avslutar eller vill avsluta behandlingen. Betaferon är inte känt för att orsaka akuta abstinenssymtom vid behandlingsslut.

- ▶ Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Betaferon kan orsaka allvarliga biverkningar. Om några biverkningar blir värre, eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

► **Berätta omedelbart för din läkare och sluta använda Betaferon:**

- om du får symtom som **klåda över hela kroppen, svullet ansikte och/eller svullen tunga eller plötslig andfåddhet.**
- om du känner dig **påtagligt mer ledsen eller förtvivlad än vad du gjorde innan du började med behandlingen eller om du får självmordstankar.**
- om du märker att du **lättare får blåmärken, blöder mer än vanligt efter skada eller om det verkar som om du får många infektioner.**
- om du drabbas av **aptitförlust, trötthet, illamående, upprepade kräkningar, särskilt om du märker utbredd klåda, gulfärgning av huden eller ögonvitorna eller lätt får blåmärken.**
- om du får symtom som **oregelbunden hjärtrytm, svullnad t.ex. i vristen eller ben, eller andnöd.**
- om du får **magsmärtor som strålar ut i ryggen och/eller du mår illa eller får feber.**

► **Berätta omedelbart för din läkare:**

- om du får något eller några av följande symtom: **skummande urin, trötthet, svullnad, främst av anklar och ögonlock, och viktökning**, då det kan vara tecken på en möjlig njursjukdom. Det är vanligt med biverkningar i början av en behandling, men i allmänhet blir de mindre vanliga under behandlingens gång.

De vanligaste biverkningarna är:

- **influenسالiknande symtom** såsom feber, frossa, ledvärk, allmän sjukdomskänsla, svettningar, huvudvärk och muskelvärk. Dessa symtom kan lindras genom att ta paracetamol eller icke-steroida antiinflammatoriska medel som ibuprofen.
- **reaktioner på injektionsstället.** Symtom som rodnad, svullnad, missfärgning, inflammation, smärta, överkänslighet, vävnadsskada (*nekros*). Se ”Varningar och försiktighet” i avsnitt 2 för mer information och vad du ska göra om du får reaktioner på injektionsstället. Dessa kan minskas om en autoinjektor används. Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska för mer information.

För att minska biverkningarna i början av behandlingen, bör din läkare börja ge dig en låg dos av Betaferon och öka den gradvis (se avsnitt 3 ”Hur du använder Betaferon”).

**Nedanstående lista över biverkningar grundar sig på rapporter från kliniska prövningar med Betaferon (lista 1) och från rapporterade biverkningar av det marknadsförda läkemedlet (lista 2).**

*Lista 1:* Mycket vanliga biverkningar som har förekommit i kliniska prövningar av Betaferon (minst 10 % av fallen) och som var vanligare än hos dem som fick placebo. Tabellen inkluderar också biverkningar som förekommit i mindre än 10 % av fallen men som hade signifikant samband med behandlingen.

- **infektion**, bölder
- minskat antal vita **blodkroppar**, svullna **lymfkörtlar** (*lymfadenopati*)
- sänkt **blodsocker** (*hypoglykemi*)

- **depression, ångest**
- **huvudvärk, yrsel, sömnlöshet, migrän, domningar eller stickningar** (*parestesi*)
- **ögoninflammation** (*konjunktivit*), **synrubbningar**
- **öronvärk**
- oregelbundna, snabba hjärtslag eller **hjärtklappning** (*palpitation*)
- rodnad och/eller ansiktsrodnad på grund av utvidgning av **blodkärlen** (*vasodilation*) **förhöjt blodtryck** (*hypertoni*)
- **rinnande näsa**, hosta, heshet på grund av infektion i övre **luftvägarna**, bihåleinflammation, hosta (ökad), **andfåddhet** (*dyspné*)
- diarré, förstoppning, illamående, kräkningar, buksmärter
- förhöjda nivåer av **leverenzym**er i blodet (visar sig i blodprov)
- **hudpåverkan**, utslag
- **muskelstelhet** (*hypertension*), muskelvärk (*myalgi*), muskelsvaghet (*myasteni*), **ryggvärk**, värk i **extremiteter** som fingrar och tår
- svårt att urinera (*urinretention*), protein i **urinen** (visar sig i urinprov), täta urintömningar, oförmåga att hålla tillbaka uriner (uriner) (*urininkontinens*), urinträngningar
- menssmärter (*dysmenorré*), **menstruationsrubbningar**, rikliga livmoderblödningar (*metrorragi*) särskilt mellan menstruationerna, **impotens**
- reaktioner på **injektionsstället** (bl.a. rodnad, svullnad, missfärgning, inflammation, värk, allergisk reaktion (*överkänslighet*), nedbrytning av hud och vävnadsskada (*nekros*) på injektionsstället (se avsnitt 2 ”Varningar och försiktighet”)
- **influensaliknande symtom**, feber, värk, ont i bröstet, **vätskeansamling** i armar, ben eller ansikte (*perifert ödem*), **bristande ork eller orkeslöshet** (*asteni*), frossbrytningar, svettning, allmän sjukdomskänsla

Dessutom har följande biverkningar identifierats efter lansering av läkemedlet.

Lista 2: Biverkningsrapporter för den lanserade produkten (spontanrapporter, frekvenser baseras – om de är kända – på kliniska prövningar).

► **Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):**

- smärtande leder (*artragi*)

► **Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):**

- antalet röda blodkroppar i blodet kan sjunka (*anemi*)
- störningar i sköldkörtelfunktionen (för lite hormon tillverkas) (*hypotyreos*)
- viktökning eller viktminskning
- förvirring
- onormalt snabba hjärtslag (*takykardi*)
- ett rödgult färgämne (*bilirubin*), som tillverkas av din lever, kan öka (detta visar sig i blodprov)
- svullna och vanligtvis kliande fläckar på hud eller slemhinnor (*urtikaria*)
- klåda (*pruritus*)
- håravfall (*alopeci*)
- menstruationsrubbningar (*menorragi*).

► **Mindre vanliga (kan förekomma hos 1 av 100 användare):**

- antalet blodplättar (som hjälper blodet att koagulera) kan minska (*trombocytopeni*)
- en viss typ av blodfetter (*triglycerider*) kan öka (detta visar sig i blodprov), se avsnitt 2 ”Varningar och försiktighet”
- självmordsförsök
- humörsvängningar
- krampanfall
- ett specifikt leverenzym (*gamma GT*) som tillverkas av din lever kan öka (detta visar sig i blodprov)

- leverinflammation (*hepatit*)
- missfärgning av huden.

► **Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):**

- allvarliga allergiska (*anafylaktiska*) reaktioner
- störningar i sköldkörtelfunktionen (*sköldkörtelsjukdomar*), för mycket hormon tillverkas (*hypertyreos*)
- bukspottkörtelinflammation (*pankreatit*) se avsnitt 2 ”Varningar och försiktighet”.
- Blodproppar i de små blodkärlen, som kan påverka njurarna (trombotisk trombocytopen purpura eller hemolytiskt uremiskt syndrom). Symtomen kan vara att du lätt får blåmärken, blödningar, feber, extrem svaghet, huvudvärk, yrsel eller svimningskänsla. Din läkare kan se förändringar i blodet och i njurfunktionen.

► **Biverkningar som bara inrapporterats efter lansering:**

- njursjukdom med efterföljande ärrbildning (*glomeruloskleros*) som kan minska din njurfunktion, mindre vanlig
- svår aptitförlust som leder till viktminskning (*anorexi*), sällsynt
- hjärtmuskelsjukdom (*kardiomyopati*), sällsynt
- plötslig andfåddhet (*bronkospasm*), sällsynt
- levern fungerar inte som den ska (*leverskada* (inklusive *hepatit*), *leversvikt*), sällsynt
- problem med dina mindre blodkärl (*kapillärer*) kan utvecklas när läkemedel som Betaferon används (*kapillärläckagesyndrom*), ingen känd frekvens
- utslag, hudrodnad i ansikte, ledsmärta, feber, svaghet och andra åkommor orsakade av läkemedlet (läkemedelsinducerad *lupus erythematosus*), ingen känd frekvens
- allvarlig förträngning av lungornas blodkärl som leder till högt blodtryck i blodkärlen som transporterar blod från hjärtat till lungorna (*Pulmonell arteriell hypertoni*), ingen känd frekvens. Pulmonell arteriell hypertoni har setts vid olika tidpunkter under behandlingen, även upp till flera år efter inledd behandling med Betaferon.

## Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [Appendix V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Betaferon ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Du bör använda lösningen omedelbart efter beredning. Om du inte kan göra det, håller den emellertid i 3 timmar om den förvaras i 2–8 °C (i kylskåp).

Använd inte Betaferon om det innehåller partiklar eller är missfärgat.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är interferon beta-1b, 250 mikrogram per milliliter efter utspädning

### Övriga innehållsämnen är

- i pulvret: mannitol och humant albumin
- i spädningsvätskan: (natriumkloridlösning 5,4 mg/ml (0,54 % vikt/volym)): natriumklorid, vatten till injektionsvätska

Betaferonpulvret levereras i en 3 milliliters injektionsflaska som innehåller 300 mikrogram (9,6 miljoner IE) interferon beta-1b per flaska. Efter upplösning innehåller varje milliliter 250 mikrogram (8,0 miljoner IE) interferon beta-1b.

Spädningsvätskan levereras i en 2,25 milliliters förfylld spruta och innehåller 1,2 ml natriumkloridlösning 5,4 mg/ml (0,54 % vikt/volym).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Betaferon är ett sterilt vitt till benvitt pulver till injektionsvätska.

Betaferon finns i förpackningsstorlekarna:

- multipack med 5 engångsförpackningar som vardera innehåller 1 injektionsflaska med pulver, 1 förfylld spruta med spädningsvätska, 1 adapter till injektionsflaskan med kanyl och 2 spritkompresser, eller
- multipack med 12 engångsförpackningar som vardera innehåller 1 injektionsflaska med pulver, 1 förfylld spruta med spädningsvätska, 1 adapter till injektionsflaskan med kanyl och 2 spritkompresser, eller
- multipack med 14 engångsförpackningar som vardera innehåller 1 injektionsflaska med pulver, 1 förfylld spruta med spädningsvätska, 1 adapter till injektionsflaskan med kanyl och 2 spritkompresser, eller
- multipack med 15 engångsförpackningar som vardera innehåller 1 injektionsflaska med pulver, 1 förfylld spruta med spädningsvätska, 1 adapter till injektionsflaskan med kanyl och 2 spritkompresser, eller
- 2-månaders förpackning med 2 x 14 engångsförpackningar som vardera innehåller 1 injektionsflaska med pulver, 1 förfylld spruta med spädningsvätska, 1 adapter till injektionsflaskan med kanyl och 2 spritkompresser, eller
- 3-månaders förpackning med 3 x 15 engångsförpackningar som vardera innehåller 1 injektionsflaska med pulver, 1 förfylld spruta med spädningsvätska, 1 adapter till injektionsflaskan med kanyl och 2 spritkompresser, eller
- 3-månaders förpackning med 3x14 engångsförpackningar som vardera innehåller 1 injektionsflaska med pulver, 1 förfylld spruta med spädningsvätska, 1 adapter till injektionsflaskan med kanyl och 2 spritkompresser, eller
- titreringsförpackning för de 12 första injektionerna bestående av 4 trippelförpackningar, vardera innehållande 3 injektionsflaskor med pulver, 3 förfyllda sprutor med spädningsvätska, 3 adapterar till injektionsflaska med kanyler och 6 spritkompresser.  
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning  
Bayer AG  
51368 Leverkusen

Tyskland

Tillverkare  
Bayer AG  
Müllerstraße 178  
13353 Berlin  
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел. +359 02 42 47 280

**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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **Bilaga: PROCEDUR VID SJÄLVINJEKTION**

Din läkare har förskrivit Betaferon för att behandla din MS. I början kommer du bäst tolerera Betaferon om du börjar med en låg dos och succesivt höjer den till full standarddos (se första delen av denna bipacksedel, avsnitt 3 "Hur du använder Betaferon"). För att på ett enkelt sätt öka doseringen under de första 12 injektionerna, kan du erbjudas en titreringsförpackning innehållande fyra olikfärgade trippelförpackningar med särskilt märkta sprutor och med noggranna instruktioner i titreringsförpackningens separata bipacksedel. Injektionssprutorerna i denna titreringsförpackning är därmed märkta med anvisade doser (0,25; 0,5; 0,75 eller 1,0 ml).

Följande anvisningar och bilder beskriver hur du själv bereder och injicerar en Betaferon-lösning. Läs instruktionerna noggrant och följ dem steg för steg. Din läkare eller sjuksköterska hjälper dig att lära dig hur du ska ge dig själv injektionen. Försök inte utföra injektionen helt på egen hand förrän du är helt säker på hur du ska göra i ordning och injicera den färdigberedda lösningen.

### **DEL I: STEGVISA INSTRUKTIONER**

Instruktionerna omfattar följande huvudsteg:

- A) Allmänna råd**
- B) Hur du förbereder dig för injektion**
- C) Hur du bereder lösningen, steg för steg**
- D) Hur du drar upp injektionslösning**
- E) Hur du ger injektionen**
- F) Snabbrepetition av proceduren**

#### **A) Allmänna råd**

##### **► Skaffa dig en bra start!**

Du kommer att märka att behandlingen efter några veckor blir en naturlig del av din rutin. När du ska börja, kan följande tips vara till nytta:

- Ordna en permanent förvaringsplats på ett bekvämt ställe utom syn- och räckhåll för barn, så att ditt Betaferon och annat material alltid är lätt att hitta.  
För detaljer om förvaringsförhållanden, se avsnitt 5 "Hur Betaferon ska förvaras" i den första delen av bipacksedeln.
- Försök ge injektionen vid samma tidpunkt varje dag. Detta gör det lättare att komma ihåg och lättare att planera en tid då du inte blir avbruten.  
Se avsnitt 3 "Hur du använder Betaferon" i bipacksedeln för fler detaljer om hur du använder Betaferon.
- Förbered varje dos först när du är redo att injicera. När du har blandat till Betaferon, ska du ge injektionen omedelbart (om Betaferon inte används omedelbart, se avsnitt 5 "Hur Betaferon ska förvaras" i den första delen av bipacksedeln).

##### **► Viktiga tips att tänka på**

- Var konsekvent – använd Betaferon enligt beskrivning i avsnitt 3, "Hur du använder Betaferon", i den första delen av bipacksedeln. Dubbelkontrollera alltid din dos.
- Förvara dina sprutor och avfallsbehållaren för sprutor utom syn- och räckhåll för barn, och lås in materialet om det går.
- Återanvänd aldrig sprutor eller kanyler.
- Använd alltid steril (*aseptisk*) teknik enligt beskrivningen häri.
- Lägg alltid de använda sprutorerna i lämplig avfallsbehållare.

## B) Hur du förbereder dig för injektion

### ► Välja injektionsställe

Innan du förbereder din injektion, bestäm var du ska injicera. Du ska injicera Betaferon i fettlagret mellan huden och musklerna (det vill säga subkutant, omkring 8 till 12 mm under huden). De bästa ställena för injektioner är där huden är lös och mjuk, till exempel buk, arm, lår eller skinkor, men inte i närheten av leder, nerver eller ben.

**Viktigt:** Använd inte områden där du kan känna knölar, bulor, hårda knutor, smärta eller ett område som är missfärgat, indraget, har sårskorpor eller där huden är skadad. Tala med din läkare eller sjuksköterska om dessa eller andra ovanliga tillstånd som du kanske upptäcker.

Du ska växla injektionsställe vid varje injektion. Om vissa områden är alltför svåråtkomliga för dig, kan du behöva hjälp från en familjmedlem eller vän med dessa injektioner. Följ den ordning som beskrivs i slutet av bilagan (se Del II "Växla injektionsställe"). Då kommer du tillbaka till området för det första injektionsstället efter 8 injektioner (16 dagar). Detta ger varje injektionsställe en chans till full återhämtning före nästa injektion.

Se växlingsschemat i slutet av denna bilaga för att få veta hur du väljer injektionsställe. Ett exempel på en behandlingskalender finns också med (se bilaga Del III). Detta bör ge dig en idé om hur du kan hålla reda på dina injektionsställen och datum.

### ► Kontrollera innehållet i förpackningen

I Betaferon-förpackningen finner du:

- 1 injektionsflaska med Betaferon (med pulver till injektionslösning)
- 1 förfylld spruta med spädningsvätska för Betaferon (natriumkloridlösning 5,4 mg/ml (0,54 % vikt/volym))
- 1 flaskadapter med fastsatt kanyl
- 2 spritkompresser för rengöring av hud och injektionsflaska.

Dessutom behöver du en avfallsbehållare för sprutor och kanyler. Använd ett lämpligt desinfektionsmedel för att desinficera huden.

Om du har en Betaferon titreringsförpackning har du fått 4 olikfärgade trippelförpackningar som vardera innehåller:

- 3 Betaferon injektionsflaskor (med pulver till injektionsvätska)
- 3 förfyllda sprutor med spädningsvätska till Betaferon pulver (natriumkloridlösning 5,4 mg/ml (0,54 % vikt/volym))
- 3 adaptrar till injektionsflaskor med kanyler
- 6 spritkompresser för rengöring av hud och injektionsflaska.

Dessutom behöver du en avfallsbehållare för sprutor och kanyler. Använd ett lämpligt desinfektionsmedel för att desinficera huden.

Börja med den **gula trippelförpackningen 1** innehållande 3 sprutor med märkning 0,25 ml för behandling dag 1, 3 och 5.

Använd sedan den **röda trippelförpackningen 2** innehållande 3 sprutor med märkning 0,5 ml för behandling dag 7, 9 och 11.

Fortsätt med den **gröna trippelförpackningen 3** innehållande 3 sprutor med märkningen 0,75 ml för behandling dag 13, 15 och 17.

Använd den **blå trippelförpackningen 4** innehållande 3 sprutor med märkningen 0,25; 0,5; 0,75 och 1,0 ml för behandling dag 19, 21 och 23.

### C) Hur du bereder lösningen, steg för steg



1 – Tvätta händerna noggrant med tvål och vatten innan du börjar.



2 – Öppna injektionsflaskan med Betaferon och ställ den på bordet. Det är bäst att använda tummen och inte nageln, eftersom den kan brytas av.



3 – Tvätta injektionsflaskans ovansida med en spritkompress. Torka bara i en riktning. Låt spritkompressen ligga kvar ovanpå injektionsflaskan.



4 – Öppna blisterförpackningen som innehåller adaptern till injektionsflaskan, men låt adaptern ligga kvar i förpackningen.

**Ta inte ut flaskadaptern ur blisterförpackningen ännu.**

Vidrör inte injektionsflaskans adapter. Det är viktigt att den förblir steril.



5 – Innan påsättning av adaptern ska spritkompressen tas bort och kastas och flaskan ska stå på en plan yta.

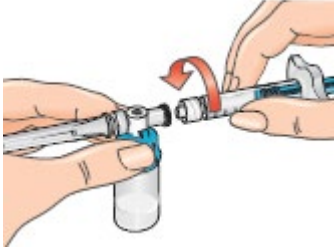
6 –Håll i blisterförpackningens utsida och placera den ovanpå injektionsflaskan. Tryck ned den hårt tills du känner att den knäpps fast på injektionsflaskan.



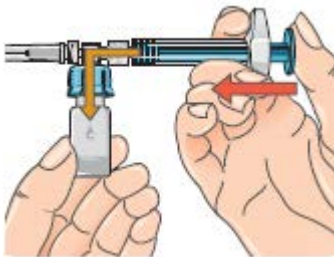
7 – Ta bort blisterförpackningen från adaptern genom att hålla i blisterförpackningens kanter. Nu är det dags att ansluta den förfyllda sprutan med spädningsvätska till adaptern.



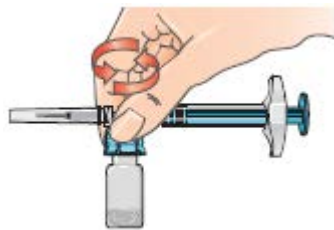
8 – Ta upp sprutan. Förvissa dig om att den orange hatten är stadigt fastsatt på sprutan med spädningsvätska! Ta bort hatten genom att skruva av den. Kasta hatten.



9 – Anslut sprutan till öppningen på adaptorns sida genom att föra in sprutspetsen och fästa den ordentligt med en medurs ”tryckande och vridande” rörelse (se pilen). Nu är sprutenheten färdigmonterad.



10 – Håll den hopsatta enheten i injektionsflaskans botten. Tryck långsamt in sprutkolven hela vägen, så att all spädningsvätska överförs till injektionsflaskan. Släpp kolven, som då kan återgå till sitt ursprungliga läge. Detta gäller även titreringsförpackningen.



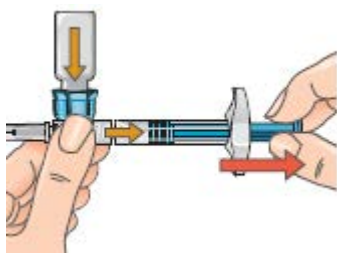
11 – Medan sprutenheten fortfarande sitter på, snurrar du injektionsflaskan varsamt så att det torra Betaferon-pulvret löses upp helt.

**Skaka inte injektionsflaskan.**



12 – Undersök lösningen noga. Den ska vara klar och inte innehålla några partiklar. Om lösningen är missfärgad eller innehåller partiklar, ska du kassera den och börja om med en ny engångsförpackning. Om det har bildats skum – vilket kan hända om injektionsflaskan skakas eller snurras för kraftigt – låter du injektionsflaskan stå orörd tills skummet har försvunnit.

## D) Hur du drar upp injektionslösning



13 – Om kolven har skjutits ut till sitt ursprungliga läge, trycker du in den igen och håller den på plats. Bered injektionslösningen genom att vända på den hopsatta enheten så att injektionsflaskan hamnar överst och locket riktas nedåt. Då kan lösningen rinna ner i sprutan.

### **Håll sprutan horisontellt.**

Dra långsamt ut kolven igen så att all lösning dras ut ur injektionsflaskan och in i sprutan.

Med titreringsförpackningen, dra endast upp **lösning till märkningen på sprutan:**

**0,25 ml** för de första 3 injektionerna (behandlingsdag 1, 3 och 5)  
**eller**

**0,5 ml** för injektioner på behandlingsdag 7, 9, 11 eller

**0,75 ml** för injektioner på behandlingsdag 13, 15, 17.

**Kassera injektionsflaskan med eventuell kvarvarande lösning.**

**Från dag 19 injicerar du den fulla dosen 1,0 ml.**

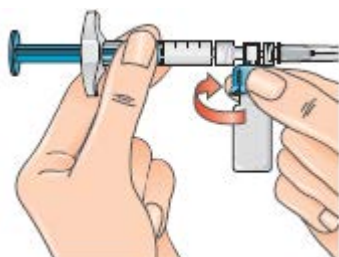


14 - Efter att ha dragit upp spädningsvätskan vänd den hopsatta sprutan så att kanylen pekar uppåt. Detta gör att eventuella luftbubblor stiger upp till lösningens yta.

15 – Avlägsna eventuella luftbubblor genom att knacka försiktigt på sprutan och skjuta in kolven till 1 ml-strecket, eller till den volym som läkaren har ordinerat.

Om du injicerar mindre än 1 ml med titreringsförpackningen uppkommer kanske inga luftbubblor, vid full dos däremot kan några luftbubblor uppkomma. Avlägsna dessa genom att knacka försiktigt på sprutan och skjut in kolven till respektive markering på sprutan.

Om för mycket vätska kommer ner i injektionsflaskan tillsammans med luftbubblor, återgå till horisontalt läge (se bild 13) och dra tillbaka kolven lite så att vätskan åter kommer in i sprutan.



16 – Håll sedan i den blå adaptorn med injektionsflaskan ansluten och ta bort den från sprutan genom att vrida den och dra den nedåt, bort från sprutan

**Håll endast i den blå plastadaptorn när du tar bort den. Håll sprutan horisontellt och injektionsflaskan under sprutan.**



Injektionsflaskan med adaptern måste tas bort från sprutan för att lösningen ska kunna pressas ut genom kanylen vid injektionen.

17 – Kasta injektionsflaskan och all oanvänd injektionslösning i avfallsbehållaren.

18 – Du är nu klar att injicera.

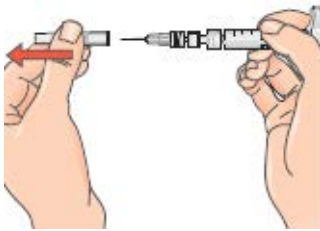
Om du av något skäl inte kan injicera Betaferon omedelbart, kan du förvara sprutan med färdigberedd injektionslösning i kylskåp i upp till 3 timmar innan du använder den. Frys inte lösningen och vänta inte längre än 3 timmar med att injicera den. Om det går längre tid än 3 timmar ska du kassera den tillblandade Betaferon-lösningen och bereda en ny injektionslösning. För att undvika smärta bör du värma lösningen i händerna innan du injicerar den.

## E) Hur du ger injektionen

1 – Välj ett område för injektionen (se råden i början och illustrationerna i slutet av denna bilaga), och gör en anteckning i behandlingskalendern.



2 – Använd en spritkompress till att tvätta huden på injektionsstället. Låt huden lufttorka. Kasta spritkompressen. Använd ett lämpligt desinfektionsmedel för att desinficera huden.



3 – Ta av skyddshylsan från kanylen genom att dra, men vrid inte.



4 – Nyp försiktigt ihop huden runt det desinficerade injektionsstället (för att lyfta upp det lite).

5 – Håll sprutan som en penna eller en pil. Stick in kanylen rakt in i huden i 90° vinkel med en snabb, bestämd rörelse. Notera att Betaferon även kan administreras med lämplig autoinjektor.

6 – Injicera läkemedlet med ett långsamt, jämnt tryck på kolven. (Skjut in kolven helt, tills sprutan är tom.)

7 – Kasta sprutan i avfallsbehållaren.

#### **F) Snabbrepetition av proceduren**

- Ta ut nödvändigt material för en injektion
- Anslut adaptern till injektionsflaskan.
- Anslut sprutan till adaptern.
- Skjut in kolven för att överföra all spädningsvätska till injektionsflaskan.
- Vänd den hopsatta enheten och dra upp den ordinerade mängden injektionsvätska
- Ta bort injektionsflaskan från sprutan – du är nu klar att injicera.

OBS! Injektionen bör ges omedelbart efter beredning (om injektionen blir fördröjd, placerar du lösningen i kylskåp och injicerar den inom 3 timmar). Får inte frysas.



## DEL II: VÄXLA INJEKTIONSSTÄLLE

Det är nödvändigt att välja ett nytt injektionsställe för varje ny injektion, så att området får möjlighet att återhämta sig, vilket bidrar till att förhindra infektion. Råd om vilka områden som kan väljas finns i första delen av denna bilaga. Det är bra att planera var injektionen ska ges innan du gör i ordning sprutan. Schemat i diagrammet nedan hjälper dig att variera områdena på ett lämpligt sätt. Om du gör första injektionen på höger sida av buken, kan du t.ex. välja vänster sida för nästa injektion. Flytta sedan till högra låret för den tredje injektionen och fortsätt på detta sätt genom hela diagrammet tills du använt alla lämpliga områden på kroppen. Håll reda på när och var du gav dig själv den senaste injektionen. Ett sätt att göra detta är att notera injektionsstället i behandlingskalendern.

Om du följer detta schema kommer du tillbaka till det första området (d.v.s. högra sidan av buken) efter 8 injektioner (16 dagar). Detta kallas en rotationscykel. I vårt exempel är varje område indelat i 6 injektionsställen (vilket gör sammanlagt 48 injektionsställen), vänstra och högra: övre, mellersta och nedre delen av varje område. När du kommer tillbaka till ett område efter en rotationscykel, ska du välja ett nytt injektionsställe i den del av området som ligger längst bort från det ställe som du använde sist. Om ett område blir ömt, kan din läkare eller sjuksköterska föreslå alternativa injektionsområden.

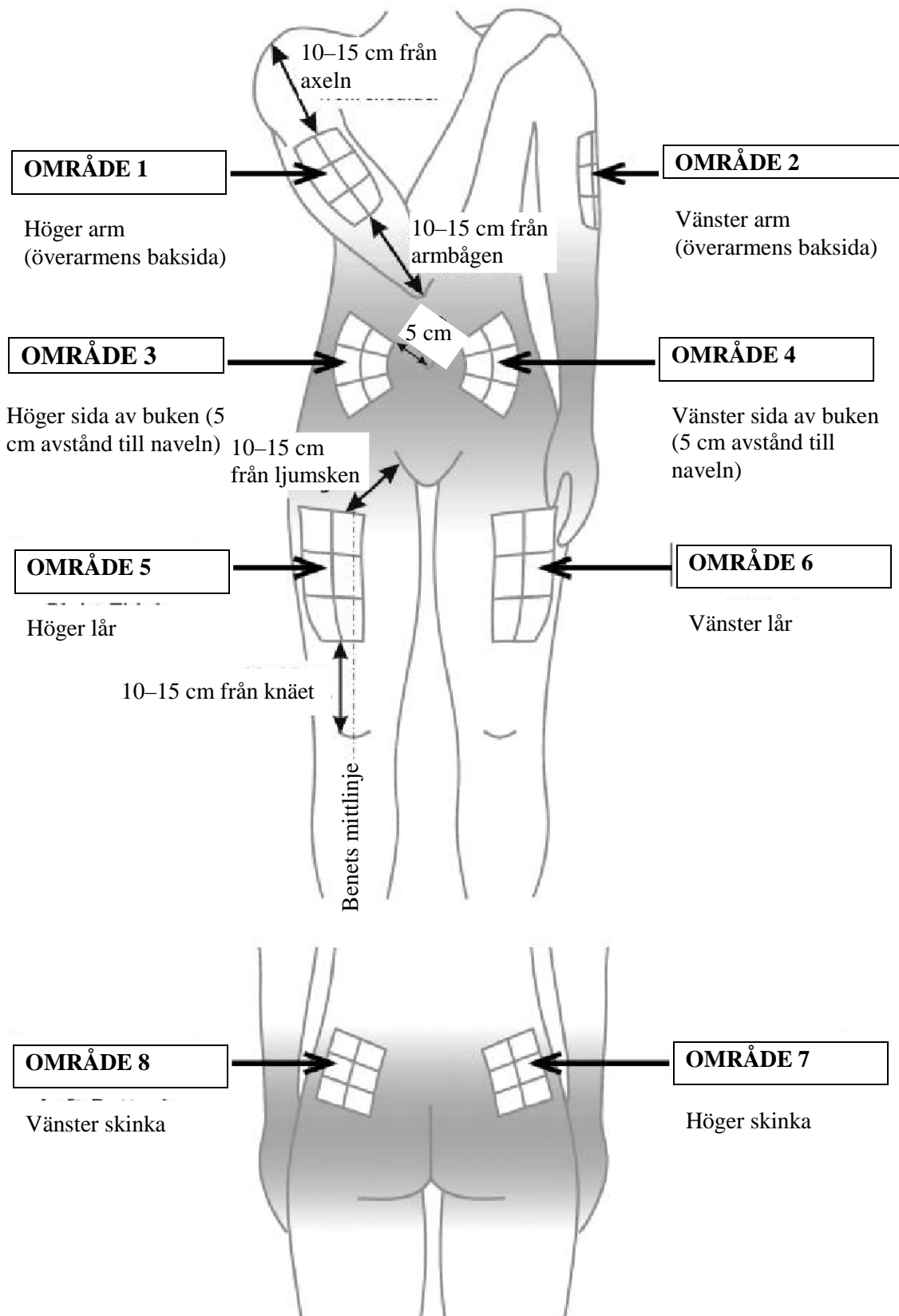
### Rotationsschema:

För att hjälpa dig att rotera injektionsställena på rätt sätt, rekommenderar vi att du för protokoll över datum och injektionsställe. Du kan använda följande rotationschema.

Arbeta dig igenom varje rotationscykel i tur och ordning. Varje cykel omfattar 8 injektioner (16 dagar) och ges i område 1 till område 8 i tur och ordning. Om du håller denna ordningsföljd, ger du varje injektionsställe chans till full återhämtning före nästa injektion.

- Rotationscykel 1:** Övre vänstra delen av varje område
- Rotationscykel 2:** Nedre högra delen av varje område
- Rotationscykel 3:** Mellersta vänstra delen av varje område
- Rotationscykel 4:** Övre högra delen av varje område
- Rotationscykel 5:** Nedre vänstra delen av varje område
- Rotationscykel 6:** Mellersta högra delen av varje område

## ROTATIONSSCHEMA:



**EXEMPEL PÅ BEHANDLINGSKALENDER:**

**HÅLLA ORDNING PÅ INJEKTIONSSTÄLLEN OCH DATUM**

Höger arm

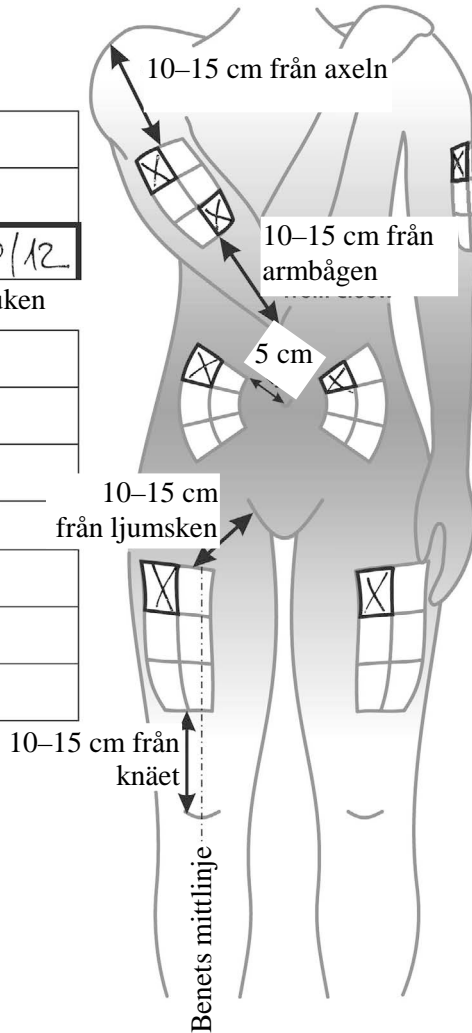
04/12	
	20/12

Höger sida av buken

08/12	

Höger lår

12/12	



Vänster arm

06/12	

Vänster sida av buken

10/12	

Vänster lår

14/12	

Vänster skinka

18/12	

Höger skinka

16/12	

### **DEL III: BETAFERON BEHANDLINGSKALENDER**

#### **Instruktioner för hur du håller ordning på injektionsställen och datum**

- Välj ett injektionsställe för din första injektion.
- Rengör injektionsstället med en spritkompress och låt stället lufttorka.
- När du har tagit injektionen, noterar du vilket injektionsställe du har använt och datum i tabellen i injektionskalendern (Se exemplet: "Hålla ordning på injektionsställen och datum").

## Separat Bilaga: BIPACKSEDEL FÖR INTRODUKTION AV TITRERINGSFÖRPACKNING

Din läkare har förskrivit Betaferon för att behandla din MS. Du kommer att bäst tolerera Betaferon i början om du börjar med en låg dos och successivt höjer den till full standarddos (se första delen av bipacksedeln, avsnitt 3, "Hur du använder Betaferon". Sprutorna i denna titreringsförpackning är markerade i enlighet med anvisade doser (0,25; 0,5; 0,75 eller 1,0 ml).

### ► Kontroll av innehållet i förpackningen

I din Betaferon titreringsförpackning kommer du finna 4 olika färgade och numrerade trippelförpackningar vardera innehållande:

- 3 Betaferon injektionsflaskor (med pulver till injektionsvätska)
- 3 förfyllda sprutor med spädningvätska till Betaferonpulver (natriumkloridlösning 5,4 mg/ml, (0,54% vikt/volym))
- 3 adaptrar till injektionsflaskor med redan fastsatta kanyler
- 6 spritkompresser för rengöring av hud och injektionsflaska

Varje trippelförpackning innehåller de sprutor som du behöver för att bereda varje dos. Sprutorna har särskild markering för denna dos. Följ noggrant de användningsinstruktioner som anges nedan. För varje titreringssteg ska hela mängden spädningvätska användas för att lösa upp Betaferonpulvret, dra därefter upp avsedd mängd i sprutan.

Börja med att använda **den gula trippelförpackningen** vilken är tydligt märkt med "1" överst på förpackningens högra sida.

Den första trippelförpackningen ska användas vid behandlingsdag 1, 3 och 5.

Den innehåller särskilt märkta sprutor med **0,25 ml**. Detta underlättar för dig att injicera bara den ordinerade dosen.

När den gula förpackningen är slut, börja då använda **den röda trippelförpackningen** vilken är tydligt märkt med "2" överst på förpackningens högra sida.

Denna andra trippelförpackning ska användas vid behandlingsdag 7, 9 och 11.

Den innehåller särskilt märkta sprutor med **0,5 ml**. Detta underlättar för dig att injicera bara den ordinerade dosen.

När den röda förpackningen är slut, börja då använda **den gröna trippelförpackningen** vilken är tydligt märkt med "3" överst på förpackningens högra sida.

Denna tredje trippelförpackning ska användas vid behandlingsdag 13, 15 och 17.

Den innehåller särskilt märkta sprutor med **0,75 ml**. Detta underlättar för dig att injicera bara den ordinerade dosen.

Slutligen, efter avslutad grön förpackning, börja använda **den blå trippelförpackningen**, vilken är tydligt märkt med "4" överst på förpackningens högra sida. Denna sista trippelförpackning ska användas behandlingsdag 19, 21 och 23.

Den innehåller sprutor märkta med **0,25, 0,5, 0,75 och 1 ml**. Med trippelförpackningen "4" kan full dos med 1 ml injiceras.

För beskrivning på hur Betaferonpulvret ska beredas och användas, se avsnitt 3 "Hur du använder Betaferon" i första delen av bipacksedeln och se Bilaga "Procedur för självinjektion" i den andra delen av bipacksedeln.

Dessutom behöver du en avfallsbehållare för sprutor och kanyler.