

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Betaferon 250 mikrogram/ml, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Rekombinant interferon beta-1b\* koncentration ved foreskrevet rekonstitution: 250 mikrogram (8,0 mill. IE) per 1 ml.

Betaferon indeholder 300 mikrogram (9,6 mill. IE) rekombinant interferon beta-1b pr. hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

\* produceret ved genteknologi fra en *Escherichia coli* stamme.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Sterilt hvidt til off-white pulver.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Betaferon er indiceret til behandling af

- patienter med en enkelt demyeliniserende hændelse med en aktiv inflammatorisk proces, der er alvorlig nok til at berettige til intravenøs behandling med kortikosteroider, hvis alternative diagnoser er blevet udelukket og hvis de bedømmes til at være i højrisikogruppen for at udvikle klinisk definitiv dissemineret sklerose (CDMS) (se pkt. 5.1).
- patienter med recidiverende-remitterende dissemineret sklerose (RR-MS), som har haft to eller flere relapser inden for de seneste to år.
- patienter med sekundær progressiv dissemineret sklerose (SP-MS) med aktiv sygdom, vist ved relapser.

### 4.2 Dosering og administration

Betaferon-behandling skal påbegyndes under opsyn af en læge med erfaring i behandling af sygdommen.

#### Dosering

##### *Voksne*

Den anbefalede dosis af Betaferon er 250 mikrogram (8,0 millioner IE) indeholdt i 1 ml rekonstitueret injektionsvæske (se pkt. 6.6) injiceret subkutant hver anden dag.

##### *Pædiatrisk population*

Der er ikke udført formelle kliniske studier eller farmakokinetiske undersøgelser hos børn eller unge. Begrænsede offentliggjorte data antyder dog, at sikkerhedsprofilen hos unge i 12-16 års alderen, som behandles med 8,0 millioner IE Betaferon subkutant hver anden dag, svarer til sikkerhedsprofilen hos

voksne. Der findes ingen oplysninger om brugen af Betaferon hos børn under 12 år. Betaferon bør derfor ikke anvendes hos denne population.

Generelt anbefales dosistitrering ved behandlingsstart.

Patienter bør startes på 62,5 mikrogram (0,25 ml) subkutan hver anden dag og øges langsomt til en dosis på 250 mikrogram (1,0 ml) hver anden dag (se Tabel A). Titreringsperioden kan justeres, hvis der forekommer nogen tegn på bivirkninger. For at opnå tilstrækkelig effekt bør der nås en dosis på 250 mikrogram (1,0 ml) hver anden dag.

Der findes en titreringspakning, som er sammensat af fire tredobbelte pakninger, som patienten kan anvende i titreringsperioden samt i opstartsfasen med Betaferon. Pakningen dækker patientens behov for de første 12 injektioner. De enkelte tredobbelte pakninger er mærket med forskellige farver (se pkt. 6.5).

Tabel A: Skema til dosistitrering\*

Behandlingsdag	dosis	volumen
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 ff..	250 mikrogram	1,0 ml

\*Titreringsperioden kan justeres, hvis der forekommer signifikante bivirkninger.

Betaferons optimale dosering er ikke endeligt fastlagt.

På nuværende tidspunkt vides det ikke, hvor lang tid patienten skal behandles. Der foreligger opfølgninger fra kontrollerede kliniske undersøgelser for patienter med recidiverende-remitterende dissemineret sklerose i op til 5 år og for patienter med sekundær progressiv dissemineret sklerose i op til 3 år. For recidiverende-remitterende dissemineret sklerose er der vist effektivitet ved behandling i de første 2 år. De tilgængelige data for de følgende tre år er i overensstemmelse med at Betaferon har en vedvarende behandlingseffekt over hele perioden. Hos patienter, der har haft en enkelt klinisk hændelse, der tyder på dissemineret sklerose, blev progressionen til klinisk definitiv dissemineret sklerose betydeligt forsinket over en periode på fem år.

Behandlingen bør ikke anvendes til patienter med recidiverende-remitterende dissemineret sklerose, som har haft færre end 2 relapser i de forudgående 2 år eller hos patienter med sekundær progressiv dissemineret sklerose, som ikke har haft aktiv sygdom i de forudgående to år.

Hvis patienten ikke reagerer på behandlingen, f.eks. hvis der sker en stadig progression af Expanded Disability Status Scale (EDSS) i 6 måneder, eller der inden for 1 år har været behov for mindst 3 supplerende behandling med ACTH eller kortikosteroider til trods for behandling med Betaferon, bør Betaferon-behandlingen seponeres.

### Administration

Til subkutan injektion.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Patienter med overfølsomhedsreaktioner i anamnesen over for naturligt eller rekombinant interferon beta, human albumin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Patienter med nuværende alvorlig depression og/eller selvmordstanker (se pkt. 4.4 og 4.8).
- Patienter med dekompenseret leversygdom. (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8.).

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

##### Immunsystemet

Til patienter med forud eksisterende monoklonal gammopati er administrering af cytokiner blevet forbundet med udvikling af systemisk kapillær lækage-syndrom med shocklignende symptomer og dødelig udgang.

##### Mave-tarm-kanalen

I sjældne tilfælde sås pancreatitis ved brug af Betaferon, ofte i forbindelse med hypertriglyceridæmi.

##### Nervesystemet

Betaferon skal administreres med forsigtighed til patienter med tidligere eller nuværende depressive symptomer især hos de patienter, som forudgående har haft selvmordstanker (se pkt. 4.3). Det er kendt at depression og selvmordstanker kan opstå med øget frekvens hos patienter med dissemineret sklerose og i forbindelse med brug af interferon. Patienter i behandling med Betaferon skal rådes til straks at meddele ethvert symptom på depression og/eller selvmordstanker til sin læge. Patienter der udviser depression bør monitoreres nøje under behandling med Betaferon, og behandles hensigtsmæssigt. Seponering af Betaferon bør overvejes (se også pkt. 4.3 og 4.8).

Betaferon bør administreres med forsigtighed til patienter med krampeanfald i anamnesen samt til patienter, der er i behandling med antiepileptika, især hvis deres epilepsi ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med antiepileptika (se pkt. 4.5 og 4.8).

Dette produkt indeholder humant albumin og har dermed en potentiel risiko for overførsel af virale sygdomme. Risiko for overførsel af Creutzfeld-Jacob sygdom kan ikke udelukkes.

##### Laboratorietest

Regelmæssige thyroideafunktionsprøver anbefales hos patienter med thyroideaforstyrrelser i anamnesen eller efter klinisk indikation.

Ud over de laboratorietests, som normalt er nødvendige til monitorering af patienter med dissemineret sklerose, anbefales fuldstændig blodtælling og differentialtælling af hvide blodceller og blodpladetal samt blodkemi, herunder leverfunktionstests (f.eks. AST (SGOT), ALT (SGPT) og Gamma-GT) før behandlingen indledes og med regelmæssige intervaller efter starten af Betaferon-behandlingen og med mellemrum derefter, hvis der ikke foreligger nogen kliniske symptomer.

Patienter med anæmi, trombocytopeni, leukopeni (alene eller i kombination) kan kræve mere intensiv monitorering af det totale blodcelletal med differential- og blodpladetal. Patienter, som udvikler neutropeni, skal monitoreres tæt for udvikling af feber eller infektion. Trombocytopeni er rapporteret med store fald i blodpladetal.

##### Lever og galdeveje

Asymptomatiske stigninger i serumtransaminaser, der i de fleste tilfælde var milde og forbigående, forekom meget almindeligt hos patienter, behandlet med Betaferon under kliniske studier. Som ved andre beta-interferoner er der i sjældne tilfælde indberettet alvorlige leverskader, herunder tilfælde med leversvigt, hos patienter i behandling med Betaferon. De alvorligste tilfælde forekom ofte hos patienter, under behandling med andre lægemidler eller stoffer, der er kendt for at være forbundet med levertoksicitet eller ved andre samtidige medicinske tilstande (f.eks. metastaserende ondartet sygdom, alvorlig infektion og sepsis, alkoholmisbrug).

Patienten bør monitoreres for tegn på leverskade. Stigninger i forekomsten af serum-transaminaser bør føre til nøje monitorering og undersøgelse. Inddragelse af Betaferon bør overvejes, hvis koncentrationerne stiger signifikant, eller hvis der er kliniske symptomer på f.eks. gulsot. Hvis der

ikke er klinisk påvist leverbeskadigelse, og når leverenzymene er normaliseret, kan en genoptagelse af behandlingen overvejes med en passende kontrol af leverfunktionerne.

#### Nyrer og urinveje

Der bør udvises forsigtighed, og nøje monitorering bør overvejes, når interferon beta gives til patienter med svært nedsat nyrefunktion.

#### Nefrotisk syndrom

Der er rapporteret om tilfælde af nefrotisk syndrom med forskellige underliggende nefropatier, herunder *collapsing focal segmental glomerulosclerosis* (FSGS), *minimal change disease* (MCD), membranoproliferativ glomerulonefritis (MPGN) og membranøs glomerulopati (MGN) under behandling med interferon-beta-præparater. Hændelserne blev rapporteret på forskellige tidspunkter i behandlingsforløbet og kan forekomme efter adskillige års behandling med interferon-beta. Regelmæssig overvågning af tidlige tegn eller symptomer, f.eks. ødemer, proteinuri og nedsat nyrefunktion, anbefales, især hos patienter med høj risiko for nyresygdom. Omgående behandling af nefrotisk syndrom er nødvendig, og seponering af Betaferon bør overvejes.

#### Hjerte

Betaferon skal også anvendes med forsigtighed til patienter som lider af tidligere eksisterende hjertesygdomme, Patienter med tidligere eksisterende signifikant hjertesygdom, som for eksempel kongestiv hjertesvigt, lidelser i kranspulsåren eller arytmi, bør monitoreres for forværring af den kardiologiske tilstand, især under den indledende behandling med Betaferon.

Mens Betaferon ikke har nogen direkte kardiologisk toksicitet, kan symptomer på det influenzalignende syndrom, som forbindes med beta-interferoner, vise sig at belaste patienter med tidligere eksisterende signifikant hjertesygdom. I perioden efter markedsføringen er der modtaget meget sjældne rapporter om forværret hjertetilstand hos patienter med tidligere eksisterende signifikant hjertesygdom, som midlertidigt blev forbundet med den indledende Betaferon-behandling.

Der er rapporteret om sjældne tilfælde af kardiomyopati. Hvis dette opstår, og der er mistanke om forbindelse til Betaferon, bør behandlingen seponeres.

#### Trombotisk mikroangiopati (TMA) og hæmolytisk anæmi (HA)

Tilfælde af trombotisk mikroangiopati, der har manifesteret sig som trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) eller hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS), herunder dødelige tilfælde, er indrapporteret i forbindelse med interferon-beta-præparater. Blandt tidlige kliniske symptomer er trombocytopeni, nydebuteret hypertension, feber, symptomer fra centralnervesystemet (f.eks. konfusion og parese) og nedsat nyrefunktion. Laboratoriefund, der kan tyde på TMA, inkluderer nedsat trombocytal, forhøjet serumlaktatdehydrogenase (LDH) på grund af hæmolyse og schistocytter (erythrocytfragmentering) i et blodudstrygningspræparat. Hvis der derfor observeres kliniske symptomer på TMA, anbefales yderligere kontrol af trombocytal, serum-LDH, blodudstrygningspræparater og nyrefunktion.

Derudover er der indrapporteret HA tilfælde, som ikke er associeret med TMA, herunder immun-HA, i forbindelse med interferon-beta-præparater. Der er indrapporteret livstruende og letale tilfælde. Der er indrapporteret tilfælde af TMA og/eller HA på forskellige tidspunkter under behandlingen og de kan forekomme fra flere uger til flere år efter start af behandling med interferon-beta.

Hvis TMA og/eller HA diagnosticeres og der er formodning om forbindelse til Betaferon, er øjeblikkelig behandling nødvendig (i tilfælde af TMA skal udskiftning af plasma overvejes), og omgående seponering af Betaferon anbefales.

#### Overfølsomhedsreaktioner

Der kan forekomme alvorlige overfølsomhedsreaktioner (sjældne, men svære akutte reaktioner som bronkospasmer, anafylakse og urticaria). Hvis reaktionerne er svære, bør Betaferon-behandlingen seponeres, og passende medicinsk behandling indledes.

#### Reaktioner på injektionsstedet

Der er rapporteret om reaktioner på injektionsstedet, herunder infektion på injektionsstedet og nekrose på injektionsstedet hos patienter, som bruger Betaferon (se afsnit 4.8). Nekrose på injektionsstedet kan

være omfattende og kan involvere både muskelfascie og fedt og kan derfor give ardannelse. Af og til kan debridering og mindre hyppigt hudtransplantation være nødvendig, og heling kan tage op til 6 måneder.

Hvis patienten oplever bristning af huden, som kan være forbundet med opsvulmen eller drænage af væske fra injektionsstedet, bør patienten rådgives til at søge læge, før injektionerne med Betaferon fortsættes.

Hvis patienten har flere læsioner, bør behandlingen med Betaferon seponeres, indtil læsionen er helet. Patienter med enkelte læsioner kan fortsætte på Betaferon, hvis nekrosen ikke er alt for omfattende, da nogle patienter har oplevet heling af nekrose på injektionsstedet, mens de bruger Betaferon.

For at minimere risikoen for infektion på injektionsstedet og nekrose på injektionsstedet, bør patienten rådgives om at:

- anvende en aseptisk injektionsteknik
- skifte injektionssted med hver dosis.

Incidensen af reaktioner på injektionsstedet kan reduceres ved brug af en autoinjektor. I pivotalforsøget med patienter med en enkelt klinisk hændelse, som tyder på dissemineret sklerose, blev der anvendt autoinjektor hos størstedelen af patienterne. Reaktioner på injektionsstedet samt nekrose på injektionsstedet blev observeret mindre hyppigt i dette forsøg end i de andre pivotalforsøg.

Patientens selv-injektionsprocedure bør gennemgås regelmæssigt, især hvis der er opstået reaktioner på injektionsstedet.

#### Immunogenicitet

Som med alle terapeutiske proteiner er der en mulighed for immunogenicitet. Der blev indsamlet serumprøver i kontrollerede kliniske undersøgelser hver 3. måned for at monitorere udviklingen af antistoffer mod Betaferon.

I de forskellige, kontrollerede kliniske undersøgelser over recidiverende-remitterende dissemineret sklerose og sekundær progressiv dissemineret sklerose udviklede mellem 23 % og 41 % af patienterne neutraliserende aktivitet mod interferon beta-1b i serum, bekræftet ved mindst 2 efterfølgende positive titreringer; Af disse patienter gik mellem 43 % og 55 % over til en stabil, antistof-negativ status (baseret på to negative titreringer i træk) i løbet af det respektive studies efterfølgende observationsperiode.

Udvikling af neutraliserende aktivitet i disse undersøgelser er associeret med en reduktion i den kliniske virkning, men kun hvad angår relapsaktivitet. Nogle analyser antyder, at denne virkning kunne være større hos patienter med højere titreringsniveauer af neutraliserende aktivitet.

I forsøget med patienter med en enkelt klinisk hændelse, som tyder på dissemineret sklerose, sås mindst én gang neutraliserende aktivitet målt hver 6. måned hos 32 % (89) af patienterne behandlet med Betaferon. Heraf vendte 60 % (53) tilbage til negativ status baseret på den senest tilgængelige vurdering i løbet af en 5-års periode. Inden for denne periode blev udviklingen af neutraliserende aktivitet forbundet med en signifikant stigning i for nyligt aktive læsioner og T2-læsionernes volumen ved MR-scanning. Dette synes dog ikke at være associeret med en reduktion i den kliniske effekt (med hensyn til tid til klinisk definitiv dissemineret sklerose (CDMS), tid til bekræftet EDSS-progression og relapse-frekvensen).

Nye bivirkninger er ikke blevet relateret til udviklingen af neutraliserende aktivitet.

Det er blevet bevist *in vitro*, at Betaferon krydsreagerer med naturlig interferon beta. Dette er dog ikke blevet undersøgt *in vivo*, og den kliniske betydning er usikker. Der er sparsomme og inkonklusive data fra patienter, som har udviklet neutraliserende aktivitet og har afsluttet Betaferon-behandlingen.

Beslutningen om at fortsætte eller seponere behandlingen bør baseres på alle aspekter i patientens sygestatus frem for kun på den neutraliserende aktivitetsstatus.

#### Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. ml, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Virkingen på lægemiddelmetabolismen af 250 mikrogram (8,0 mill. IE) Betaferon - givet hver anden dag til patienter med dissemineret sklerose - er ukendt. Kortikosteroid- eller ACTH-behandling af relaps i perioder på op til 28 dage har været vel tolereret hos patienter, der fik Betaferon.

Grundet manglende klinisk erfaring med patienter med dissemineret sklerose bør Betaferon ikke anvendes sammen med andre immunomodulatorer end kortikosteroider eller ACTH.

Det er blevet rapporteret, at interferoner reducerer aktiviteten af hepatisk cytokrom P450-afhængige enzymer hos mennesker og dyr. Der bør udvises forsigtighed, når Betaferon anvendes samtidig med medikamenter, der har et smalt terapeutisk indeks, og som hovedsagelig er afhængig af cytokrom P450-systemet til clearance. f.eks. antiepileptika. Der bør udvises yderligere forsigtighed ved enhver brug af samtidig medicin, som har en virkning på det hæmatopoietiske system.

Der er ikke udført interaktionsstudier med antiepileptika.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Graviditet

En stor mængde data (fra flere end 1.000 graviditesudfald) fra interferon beta registre, nationale registre og erfaringer efter markedsføring indikerer ingen øget risiko for alvorlige medfødte misdannelser efter eksponering inden undfangelse eller i løbet af graviditetens første trimester. Eksponeringens varighed under det første trimester er imidlertid ikke kendt, fordi data blev indsamlet, mens brug af interferon beta under graviditet var kontraindiceret og behandlingen derfor sandsynligvis blev afbrudt, når graviditeten blev opdaget og/eller bekræftet. Erfaring med eksponering i løbet af andet og tredje trimester er meget begrænset.

Data fra dyreforsøg indikerer, at der er en mulig øget risiko for spontan abort (se pkt. 5.3). Risikoen for spontane aborter hos gravide kvinder, der eksponeres for interferon beta, kan ikke i tilstrækkelig grad evalueres på grundlag af nuværende tilgængelige data, men data tyder indtil videre ikke på en øget risiko.

Hvis det er klinisk nødvendigt, kan det overvejes at bruge Betaferon under graviditet.

#### Amning

Begrænsede tilgængelige oplysninger om overførsel af interferon beta-1b til modermælken, sammenholdt med de kemiske/fysiologiske egenskaber ved interferon beta, tyder på, at mængden af interferon beta-1b, der udskilles i modermælk, er ubetydelig. Der forventes ingen skadelig påvirkning af ammede nyfødte/spædbørn.

Betaferon kan anvendes under amning.

#### Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsundersøgelser (se pkt. 5.3).

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Påvirkning af centralnervesystemet som følge af brugen af Betaferon kan hos modtagelige patienter nedsætte evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Oversigt over sikkerhedsprofilen

Ved starten af behandlingen er bivirkninger almindelige, men generelt aftager de med yderligere behandling. De oftest rapporterede bivirkninger er et kompleks af influenzalignende symptomer (feber, kuldegysninger, ledsmerter, ubehag, perspiration, hovedpine eller myalgi), som hovedsagelig skyldes lægemidlets farmakologiske effekt samt reaktioner ved injektionsstedet. Der opstod ofte reaktioner ved injektionsstedet efter administrering af Betaferon. Rødme, hævelse, misfarvning, inflammation, smerte, overfølsomhed, infektion, nekrose og uspecifikke reaktioner var signifikant forbundet med 250 mikrogram (8,0 millioner IE) Betaferon-behandling.

De mest alvorlige indberettede bivirkninger omfatter trombotisk mikroangiopati (TMA) og hæmolytisk anæmi (HA).

Generelt anbefales dosistitrering ved behandlingsstart for at øge tolerabiliteten over for Betaferon (se pkt. 4.2). Influenzalignende symptomer kan også reduceres ved administrering af ikke-steroid antiinflammatoriske lægemidler. Incidensen af reaktioner på injektionsstedet kan reduceres ved brug af en autoinjektor.

##### Tabel over bivirkninger

Følgende liste over bivirkninger er baseret på rapporter fra kliniske studier og fra overvågning foretaget efter markedsføringen af Betaferon (*meget almindelig*  $\geq 1/10$ , *almindelig*  $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ , *ikke almindelig*  $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ , *sjælden*  $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ , *meget sjælden*  $< 1/10.000$ ). Den mest relevante MedDRA-term er anvendt til at beskrive en vis reaktion og dens synonymer og relaterede tilstande.

*Tabel 1: Bivirkninger baseret på rapporter fra kliniske studier og set under overvågningen efter markedsføringen (hvor hyppighederne er kendte, er de udregnet på basis af de samlede kliniske studiedata)*

Systemorgan-klasse	Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )	Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$ to $< 1/100$ )	Sjælden ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$ )	Hyppighed ikke kendt
<b>Blod og lymfesystem</b>	Reduceret lymfocytal ( $< 1500/\text{mm}^3$ ) <sup>e</sup> , Reduceret antal hvide blodceller ( $< 3000/\text{mm}^3$ ) <sup>e</sup> , Reduceret absolut neutrofil tal ( $< 1500/\text{mm}^3$ ) <sup>e</sup>	Lymfadenopati, Anæmi	Trombocytopeni	Trombotisk mikroangiopati <sup>d</sup> , herunder trombotisk trombocytopenisk purpura/ hæmolytisk uræmisk syndrom <sup>b</sup>	Hæmolytisk anæmi <sup>a, d</sup>
<b>Immunsystemet</b>				Anafylaktiske reaktioner	Kapillært lækage-syndrom ved forudeksisterende monoklonal gammopati <sup>a</sup>
<b>Det endokrine system</b>		Hypo-tyroidisme		Hyper-tyroidisme, thyroidea-forstyrrelser	



Systemorgan-klasse	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1.000 to < 1/100)	Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1000)	Hyppighed ikke kendt
<b>Metabolisme og ernæring</b>		Vægtstigning, vægttab	Forhøjede blodtriglycerider	Anoreksi <sup>a</sup>	
<b>Psykiske forstyrrelser</b>		Konfusion	Selvmodsforsøg (se også pkt. 4.4), følelsesmæssig labilitet		Depression, Angst
<b>Nervesystemet</b>	Hovedpine, Søvnløshed		Kramper		Svimmelhed
<b>Hjerte</b>		Takykardi		Kardiomyopati <sup>a</sup>	Palpitation
<b>Vaskulære sygdomme</b>		Hypertension			Vasodilatation
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>		Dyspnø		Bronkospasme <sup>a</sup>	Pulmonal arteriel hypertension <sup>c</sup>
<b>Mave-tarmkanalen</b>	Mavesmerter			Pancreatitis	Kvalme, Opkastning, Diarré
<b>Lever og galdeveje</b>	Forhøjet alaninamino-transferase (ALAT > 5 gange <i>baseline</i> ) <sup>e</sup>	Forhøjet aspartat- amino-transferase (ASAT > 5 gange <i>baseline</i> ) <sup>e</sup> , Forhøjet blod-bilirubin	Forhøjet gamma-glutamyl-transferase, hepatitis	Lever-skade, leversvigt <sup>a</sup>	
<b>Hud og subkutane væv</b>	Udslæt, Hudlidelse	Urticaria, pruritus, alopeci	Misfarvning af huden		
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	Myalgi, Hypertoni, Artralgi				Lægemiddel-induceret lupus erythematosus
<b>Nyrer og urinveje</b>	Imperiøs vandladning		Nefrotisk syndrom, Glomerulo-sklerose (se pkt. 4.4) <sup>a, b</sup>		
<b>Det reproduktive system og mammae</b>		Menoragi, Impotens, Metroragi			Menstruationsforstyrrelser
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	Reaktion ved injektionssted (forskellige typer <sup>f</sup> ), Influenza-lignende symptomer (kompleks <sup>g</sup> ), Smerte, Feber, Kulde-rystelser, Perifert ødem, Asteni	Nekrose ved injektionssted, Smerte i brystet, Utilpashed			Perspiration

Systemorgan-klasse	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1.000 to < 1/100)	Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1000)	Hyppighed ikke kendt
<p><sup>a</sup> Bivirkninger, der kun er set efter markedsføringen.</p> <p><sup>b</sup> Klasserelateret bivirkning ved interferon-beta-præparater (se pkt. 4.4)</p> <p><sup>c</sup> Vedrørende klassebetegnelse for interferonlægemidler: se pulmonal arteriel hypertension nedenfor.</p> <p><sup>d</sup> Der er indberettet livstruende og/eller letale tilfælde.</p> <p><sup>e</sup> Laboratorieanormalitet.</p> <p><sup>f</sup> Reaktionen på injektionsstedet (forskellige typer) omfatter alle uønskede bivirkninger, som forekommer på injektionsstedet (undtagen nekrose på injektionsstedet), dvs. følgende termer: atrofi på injektionsstedet, ødem på injektionsstedet, blødning på injektionsstedet, overfølsomhed på injektionsstedet, infektion på injektionsstedet, inflammation på injektionsstedet, absces på injektionsstedet, smerte på injektionsstedet og reaktion på injektionsstedet.</p> <p><sup>g</sup> "Influenzalignende systemkompleks" omfatter influenzasyndrom og/eller en kombination af mindst to bivirkninger af feber, kulderystelser, myalgi, utilpashed, perspiration.</p>					

### Pulmonal arteriel hypertension

Der er indberettet tilfælde af pulmonal arteriel hypertension (PAH) med lægemidler indeholdende interferon beta. Hændelserne blev indberettet på forskellige tidspunkter, herunder op til flere år efter påbegyndelse af behandlingen med interferon beta.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

Interferon beta-1b er blevet givet til voksne cancerpatienter i doser op til 5.500 mikrogram (176 millioner IE) intravenøst 3 gange om ugen, uden at der opstod alvorlige bivirkninger på vitale funktioner.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

#### Virkningsmekanisme

Interferoner hører til gruppen af cytokiner, der er naturligt forekommende proteiner. Interferoner har en molekylvægt, der varierer mellem 15.000 og 21.000 Dalton. Der er identificeret 3 større grupper interferoner: alfa, beta og gamma. Interferon alfa, interferon beta og interferon gamma har overlappende og alligevel adskilte biologiske virkninger. Virkningerne af interferon beta-1b er artsspecifikke, og derfor er den mest relevante farmakologiske information udledt fra undersøgelser på dyrkede humane celler eller fra in-vivo humane undersøgelser.

Interferon beta-1b har vist sig at besidde både antivirale og immunregulerende egenskaber. Det er ikke klart, ved hvilken mekanisme interferon beta-1b virker hos patienter med dissemineret sklerose. Men det vides, at interferons biologiske respons-modificerende egenskaber er formidlet ved dets interaktioner med specifikke cellereceptorer, der findes på overfladen af humane celler. Bindningen af interferon beta-1b til disse receptorer starter en produktion af forskellige genetiske produkter, som man antager er formidlere af den biologiske virkning af interferon beta-1b. En del af disse genetiske produkter er blevet målt i serum og i cellulære fraktioner fra blod opsamlet fra patienter, der er behandlet med interferon beta-1b. Interferon beta-1b både nedsætter bindingsaffiniteten og øger

samtidig internaliseringen og nedbrydningen af interferon-gamma receptorerne. Interferon beta-1b øger også den suppressive effekt af de mononukleære celler i det perifere blod.

Der er ikke foretaget specielle undersøgelser af Betaferons indvirkning på det kardiovaskulære system, åndedrætssystemet eller endokrine organers funktion.

### Klinisk virkning og sikkerhed

#### *RR-MS*

Der blev udført én kontrolleret klinisk undersøgelse af Betaferon med patienter med recidiverende-remitterende dissemineret sklerose, som var i stand til at gå uden hjælp (EDSS-basislinieværdier på 0 - 5,5). Patienter, som modtog Betaferon, viste en reduktion i hyppighed (30 %) og sværhed af kliniske relapser såvel som en reduktion i antallet af hospitalsindlæggelser på grund af sygdommen. Ydermere blev den relapsfri periode forlænget. Betaferons virkning på varigheden af relapserne eller på symptomerne mellem relapserne er ikke blevet påvist, og der blev ikke observeret nogen signifikant virkning på udviklingen af sygdommen med hensyn til recidiverende-remitterende dissemineret sklerose.

#### *SP-MS*

Der blev udført to kontrollerede kliniske undersøgelser af Betaferon, som involverede i alt 1657 patienter med sekundær progressiv dissemineret sklerose (EDSS-basislinieværdier på 3 - 6,5, dvs. patienter, som var i stand til at gå). Patienter med en mild grad af sygdommen og patienter, der ikke var i stand til at gå, blev ikke inkluderet i undersøgelsen. Resultaterne af de to undersøgelser var ikke konsekvente hvad angik det primære endepunkts tid til bekræftet progression, som repræsenterer forsinkelse af progression til invaliditet:

En af de to undersøgelser viste en statistisk signifikant forsinkelse i tid til progression af invaliditet (risikoforhold = 0,69; 95 % konfidensinterval (0,55; 0,86),  $p = 0,0010$ , svarende til en 31 % risikoreduktion forårsaget af Betaferon) og i tid til kørestolsafhængighed (risikoforhold = 0,61; 95 % konfidensinterval (0,44; 0,85),  $p = 0,0036$ , svarende til en 39 % risikoreduktion forårsaget af Betaferon) hos patienter, som modtog Betaferon. Denne virkning fortsatte i løbet af observationsperioden, som var op til 33 måneder. Behandlingens virkning viste sig hos samtlige patienter på alle de invaliditetsniveauer, der blev undersøgt, og var uafhængig af relapsaktivitet. I den anden undersøgelse af Betaferon hos patienter med sekundær progressiv dissemineret sklerose blev der ikke observeret forsinkelse i tid til progression af invaliditet. Noget tyder på, at sygdommen generelt var mindre aktiv hos de patienter, som blev inkluderet i denne undersøgelse, end hos patienter i den anden undersøgelse af sekundær progressiv dissemineret sklerose.

I retrospektive meta-analyser, som inkluderede data fra begge undersøgelser, blev der fundet en generel virkning af behandlingen, som var statistisk signifikant ( $p = 0,0076$ ; 8,0 millioner IE Betaferon sammenlignet med alle placebo-patienter).

Retrospektive analyser hos undergrupper viste, at en virkning af behandlingen af progression af invaliditet er mest sandsynlig hos patienter med aktiv sygdom inden behandlingens påbegyndelse (risikoforhold = 0,72; 95 % konfidensinterval (0,59; 0,88),  $p = 0,0011$ , svarende til en 28 % risikoreduktion forårsaget af Betaferon hos patienter med relapser eller udtalt EDSS-progression, 8,0 millioner IE Betaferon sammenlignet med alle placebo-patienter). Fra disse retrospektive undergruppeanalyser tydede noget på, at relapser så vel som udtalt EDSS-progression (EDSS > 1 point eller > 0,5 point for EDSS  $\geq 6$  i de forudgående to år) kan hjælpe med til at identificere patienter med aktiv sygdom.

I begge undersøgelser viste patienter med sekundær progressiv dissemineret sklerose en reduktion i hyppighed (30 %) af kliniske relapser. Det er ikke påvist, at Betaferon har virkning på varigheden af relapserne.

*Enkelt klinisk hændelse som tyder på dissemineret sklerose:*

Et kontrolleret klinisk forsøg med Betaferon blev udført med patienter med en enkelt klinisk hændelse og MR-scanningskarakteristika, som tydede på dissemineret sklerose (mindst to klinisk ikke symptomgivende læsioner i den T2-vægtede MR-scanning). Patienter med monofokal ellers multifokal debut af sygdommen blev inkluderet (dvs. patienter med klinisk evidens for hhv. en enkelt eller mindst to læsioner i centralnervesystemet). Andre sygdomme end dissemineret sklerose, som bedre kunne forklare patientens tegn og symptomer, skulle udelukkes. Dette studie bestod af to faser, en placebo-kontrolleret fase efterfulgt af en forud fastsat opfølgingsfase. Den placebo-kontrollerede fase varede 2 år eller indtil patienten udviklede klinisk definitiv dissemineret sklerose (CDMS), alt efter hvad der kom først. Efter den placebo-kontrollerede fase indgik patienterne i en forud fastsat opfølgingsfase med Betaferon for at evaluere effekten af øjeblikkelig vs. forsinket start med Betaferon-behandling som en sammenligning med patienter, der oprindeligt blev randomiseret til Betaferon ("øjeblikkelig behandlingsgruppe") eller med placebo-patienter ("forsinket behandlingsgruppe"). Blindingen blev bevaret for både patienter og investigatorene for første behandlingstildeling.

*Table 2:* Primære resultater omkring virkning ved BENEFIT og BENEFIT-opfølgingsstudie

	2-års resultat Placebokontrolleret fase		3-års resultat Åben opfølgning		5-års resultat Åben opfølgning	
	Betaferon 250 µg  n=292	Placebo  n=176	Tidlig Betaferon 250 µg  n=292	Forsinket Betaferon 250 µg  n=176	Tidlig Betaferon 250 µg  n=292	Forsinket Betaferon 250 v  n=176
Antal patienter, der gennemførte studiet	271 (93 %)	166 (94 %)	249 (85 %)	143 (81 %)	235 (80 %)	123 (70 %)
<b>Primære virkningsvariabler</b>						
<b>Tid til CDMS</b>						
<b>Kaplan-Meier bedømmelser</b>	28 %	45 %	37 %	51 %	46 %	57 %
<b>Risikoreduktion</b>	47 % <i>versus</i> placebo		41 % <i>versus</i> forsinket Betaferon-behandling		37 % <i>versus</i> forsinket Betaferon-behandling	
<b>Risikoforhold med 95 % konfidensinterval</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 forlængede tiden til CDMS med 363 dage, fra 255 dage i placebogruppen til 618 dage i Betaferon-gruppen (baseret på den 25. percentil)		p = 0,0011		p = 0,0027	
<b>Tid til McDonaldMS</b>						
<b>Kaplan-Meier bedømmelser</b>	69 %	85 %	Intet primært endepunkt		Intet primært endepunkt	

<b>Risikoreduktion</b>	43 % <i>versus</i> placebo				
<b>Risikoforhold med 95 % konfidensinterval</b>	HR = 0,57 [0,46; 0,71]				
<b>Log-rank-test</b>	p < 0.00001				
<b>Tid til bekræftet EDSS-progression</b>					
<b>Kaplan-Meier bedømmelser</b>	Intet primært endepunkt	16 %	24 %	25 %	29 %
<b>Risikoreduktion</b>		40 % <i>versus</i> forsinket Betaferon-behandling		24 % <i>versus</i> forsinket Betaferon-behandling	
<b>Risikoforhold med 95 % konfidensinterval</b>		HR = 0,60 [0,39; 0,92]		HR = 0,76 [0,52; 1,11]	
<b>Log-rank-test</b>		p = 0,022		p=0,177	

I den placebo-kontrollerede fase forsinkede Betaferon progressionen fra den første kliniske hændelse til klinisk definitiv dissemineret sklerose (CDMS) statistisk signifikant og klinisk betydningsfuldt. Behandlingens effekt sås også på den forsinkede progression til dissemineret sklerose efter McDonald-kriterierne (Tabel 2).

Analyser af undergrupper ifølge *baseline*-faktorer påviste effekt ved progression til CDMS i alle vurderede undergrupper. Risikoen over 2 år for progression til CDMS var højere hos monofokale patienter med mindst 9 T2-læsioner eller Gd-forstærkning ved MR-scanning af hjernen ved *baseline*. Hos multifokale patienter var risikoen for CDMS uafhængig af MR-scanningsfundene ved *baseline*, hvilket tyder på en høj risiko for CDMS på grund af dissemineringen af sygdommen, baseret på kliniske fund. For øjeblikket er der ikke nogen veletableret definition af en højrisikopatient, selvom en mere konservativ tilgang er at acceptere mindst 9 T2-hyperintense læsioner fra den initiale scanning og mindst én ny T2 eller én ny Gd-forstærket læsion på en opfølgings-scanning taget mindst én måned efter den initiale scanning. I alle tilfælde bør behandling kun overvejes for patienter, som klassificeres som værende i højrisikogruppen.

Behandlingen med Betaferon blev godt accepteret, hvilket underbygges af et højt antal patienter, som fuldførte forsøget (93 % i Betaferon-gruppen). For at øge tolerabiliteten af Betaferon blev der anvendt dosistitrering, og der blev givet ikke-steroide antiinflammatoriske lægemidler i starten af behandlingen. Desuden anvendte størstedelen af patienterne en autoinjektor under forsøget.

I den åbne opfølgingsfase var behandlingseffekten på CDMS stadig evident efter 3 og 5 år (Tabel 2), selv om de fleste af patienterne fra placebo-gruppen blev behandlet med Betaferon i det mindste fra det andet år og fremefter. EDSS-progressionen i opfølgingsfasen (bekræftet stigning i EDSS på mindst ét point sammenlignet med *baseline*) var lavere i den tidligt behandlede gruppe (Tabel 2, signifikant effekt efter 3 år, ikke signifikant effekt efter 5 år). De fleste af patienterne i begge behandlingsgrupper havde ingen øget funktionsnedsættelse i den 5 års periode. Der var ikke tilstrækkeligt bevis på udbyttet af denne parameter ved tidlig behandling. Der sås ingen fordele i forhold til livskvalitet (målt ved hjælp af FAMS – Functional Assessment of MS: Treatment Outcome Index), der kunne tilskrives tidlig Betaferon-behandling.

#### *RR-MS, SP-MS og enkelt klinisk hændelse, der tyder på MS*

I alle undersøgelser af dissemineret sklerose viste Betaferon sig at være effektiv til at reducere sygdomsaktivitet (akut inflammation i centralnervesystemet og permanente vævsændringer) som målt ved brug af magnetisk resonans scanning (MRI). Forholdet mellem sygdomsaktiviteten i forbindelse

med dissemineret sklerose, som målt med MRI, og det kliniske udfald er på nuværende tidspunkt ikke fuldstændigt forstået.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Koncentrationer af Betaferon i serum blev fulgt hos patienter og hos raske frivillige ved hjælp af et ikke fuldstændigt specifikt bioassay. Maksimumværdier i serum blev fundet til at være ca. 40 IE/ml 1-8 timer efter subkutan injektion af 500 mikrogram (16,0 millioner IE) interferon beta-1b. På baggrund af data fra adskillige undersøgelser er den gennemsnitlige clearance estimeret til  $30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ , og den gennemsnitlige halveringstid for fordelingsfasen i serum var 5 timer.

Når Betaferon administreres hver anden dag, medfører det ikke forhøjede serumkoncentrationer, og det synes ikke at påvirke farmakokinetikken.

Den absolutte biotilgængelighed af subkutan anvendt interferon beta-1b var ca. 50 %.

## 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Undersøgelser af akut toksicitet er ikke udført. Flerdosisundersøgelser er udført på rhesusaber, idet humant interferon beta ikke har effekt på gnavere. Der blev observeret forbigående hypertermi, signifikant øget lymfocytaltal, signifikant fald i trombocytaltal og segmenterede neutrofile granulocytter.

Der er ikke udført langtidsundersøgelser. Reproduktionsstudier udført på rhesusaber viste toksicitet hos moder og øget aborthyppighed, hvilket resulterede i prænatal mortalitet. Der blev ikke observeret misdannelser hos de overlevende dyr.

Der er ikke udført fertilitetsundersøgelser. Der er ikke set påvirkning af abernes hormoncyklus. Erfaringer med andre interferoner antyder, at begge køns fertilitet muligvis kan forringes.

I et enkelt genotoksicitetsstudie (Ames test) blev der ikke observeret mutagen effekt. Der er ikke udført carcinogenicitetsundersøgelser. En *in-vitro* celletransformationstest indikerede ikke potentiale for tumorudvikling.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpestoffer

Hætteglas (med pulver til injektionsvæske, opløsning):

Humant albumin  
Mannitol

Opløsningsmiddel (natriumchlorid-injektionsvæske 5,4 mg/ml (0,54 % vægt/vol.)):

Natriumchlorid  
Vand til injektionsvæsker

### 6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end den leverede solvens, der er anført i pkt. 6.6.

### 6.3 Opbevaringstid

2 år.

Det anbefales at anvende produktet umiddelbart efter rekonstitution. Imidlertid er brugsstabiliteten blevet påvist i 3 timer ved 2 - 8°C.

## 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.  
Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold for det rekonstituerede lægemiddel, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas (med pulver til injektionsvæske, opløsning):

3 ml (type I glas) klart hætteglas med en butylgummiprop (type I) og en aluminiumskapsel.

Solvens (med Natriumchlorid-opløsning 5,4 mg/ml (0,54 % vægt/vol)):

2,25-ml fyldt injektionssprøjte (type I glas) med 1,2 ml solvens.

Pakningsstørrelser:

- Pakning med 5 enkeltpakninger, som hver indeholder 1 hætteglas med pulver, 1 fyldt injektionssprøjte med solvens, 1 tilpasningsstykke til hætteglas med kanyle, 2 spritservietter eller
- Pakning med 15 enkeltpakninger, som hver indeholder 1 hætteglas med pulver, 1 fyldt injektionssprøjte med solvens, 1 tilpasningsstykke til hætteglas med kanyle, 2 spritservietter eller
- Pakning med 14 enkeltpakninger, som hver indeholder 1 hætteglas med pulver, 1 fyldt injektionssprøjte med solvens, 1 tilpasningsstykke til hætteglas med kanyle, 2 spritservietter eller
- Pakning med 12 enkeltpakninger, som hver indeholder 1 hætteglas med pulver, 1 fyldt injektionssprøjte med solvens, 1 tilpasningsstykke til hætteglas med kanyle, 2 spritservietter eller
- 2-måneders pakning med 2 x 14 enkeltpakninger, som hver indeholder 1 hætteglas med pulver, 1 fyldt injektionssprøjte med solvens, 1 tilpasningsstykke til hætteglas med kanyle, 2 spritservietter eller
- 3-måneders pakning med 3 x 15 enkeltpakninger, som hver indeholder 1 hætteglas med pulver, 1 fyldt injektionssprøjte med solvens, 1 tilpasningsstykke til hætteglas med kanyle, 2 spritservietter eller
- 3-måneders pakning med 3 x 14 enkeltpakninger, som hver indeholder 1 hætteglas med pulver, 1 fyldt injektionssprøjte med solvens, 1 tilpasningsstykke til hætteglas med kanyle, 2 spritservietter eller
- Titreringspakning til dosistitrering med 4 tredobbelte pakninger med hver deres farve og nummer:
  - gul, med nummer "1" (behandlingsdagene 1, 3 og 5; injektionssprøjte mærket med 0,25 ml)
  - rød, med nummer "2" (behandlingsdagene 7, 9 og 11; injektionssprøjte mærket med 0,5 ml)
  - grøn, med nummer "3" (behandlingsdagene 13, 15 og 17; injektionssprøjte mærket med 0,75 ml)
  - blå, med nummer "4" (behandlingsdagene 19, 21 og 23; injektionssprøjte mærket med 0,25; 0,5; 0,75 og 1,0 ml)Hver tredobbelt pakning indeholder 3 hætteglas med pulver, 3 fyldte injektionssprøjter med solvens, 3 tilpasningsstykker til hætteglas med en fastgjort kanyle, og 6 spritservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Rekonstitution

For at genopløse det frysetørrede interferon beta-1b før injektion sættes hætteglassets tilpasningsstykke med den tilhørende kanyle på hætteglasset. Sæt den fyldte injektionssprøjte med solvens på hætteglassets tilpasningsstykke og injicer 1,2 ml af denne solvens (NaCl-opløsning 5,4 mg/ml, (0,54 % vægt/vol.)) i Betaferon hætteglasset. Pulveret skal opløses helt uden at blive rystet. Efter rekonstitution trækkes 1,0 ml op fra hætteglasset ind i injektionssprøjten til indgivelse af 250 mikrogram Betaferon. I forbindelse med dosistitreringen i begyndelsen af behandlingen trækkes det forskrevne volumen, som er anført i pkt. 4.2, ind i injektionssprøjten.

Fjern hætteglasset samt tilpasningsstykket fra den fyldte injektionssprøjte før injektion.

Betaferon kan også indgives med en egnet autoinjektor.

#### Inspektion før brug

Undersøg det genopløste produkt visuelt før brug. Det genopløste produkt er farveløst til lysegult og lettere opaliserende til opaliserende.

Kassér produktet før brug, hvis det indeholder partikler eller er misfarvet.

#### Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

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

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 30. november 1995

Dato for seneste fornyelse: 31. januar 2006

### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.



## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Bayer AG  
Müllerstraße 178  
13353 Berlin  
Tyskland

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****KARTON MED MULTIPAKNINGER (INKLUSIVE BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Betaferon 250 mikrogram/ml, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
interferon beta-1b

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml indeholder 250 mikrogram (8,0 mill. IE) interferon beta-1b efter rekonstitution.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpemidler: Humant albumin, mannitol

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

**Multipakning, der indeholder 15 engangspakninger, hver med:**

**Multipakning, der indeholder 5 engangspakninger, hver med:**

**Multipakning, der indeholder 14 engangspakninger, hver med:**

**Multipakning, der indeholder 12 engangspakninger, hver med:**

**I. 1 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning** indeholder 300 mikrogram (9,6 mill. IE). Efter rekonstitution indeholder 1 ml 250 mikrogram (8,0 mill. IE) interferon beta-1b\*.

**II. 1 fyldt injektionssprøjte med 1,2 ml solvens til rekonstitution** indeholder natriumchloridopløsning 5,4 mg/ml.

**III. 1 tilpasningsstykke til hætteglas med kanyle + 2 spritservietter.**

\* Betaferon er formuleret til at indeholde et beregnet overskud på 20 %.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Til subkutan injektion efter rekonstitution med 1,2 ml solvens.

Engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Det anbefales at anvende produktet umiddelbart efter rekonstitution. Brugsstabiliteten er påvist i 3 timer ved 2 - 8 °C.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.  
Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Betaferon

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****KARTON MED MULTI-MÅNEDERS PAKNING (INKLUSIVE BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Betaferon 250 mikrogram/ml, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
interferon beta-1b

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml indeholder 250 mikrogram (8,0 mill. IE) interferon beta-1b efter rekonstitution.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpemidler: Humant albumin, mannitol

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

**3-måneders pakning, der indeholder 45 (3x15) enkeltpakninger, der hver indeholder:**  
**3-måneders pakning, der indeholder 42 (3x14) enkeltpakninger, der hver indeholder:**  
**3-måneders pakning, der indeholder 28 (2x14) enkeltpakninger, der hver indeholder:**

- I. 1 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning** indeholder 300 mikrogram (9,6 mill. IE). Efter rekonstitution indeholder 1 ml 250 mikrogram (8,0 mill. IE) interferon beta-1b\*.
- II. 1 fyldt injektionssprøjte med solvens til rekonstitution** indeholder 1,2 ml natriumchloridopløsning 5,4 mg/ml.
- III. 1 tilpasningsstykke til hætteglas med kanyle + 2 spritservietter.**

\* Betaferon er formuleret til at indeholde et beregnet overskud på 20 %.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Til subkutan injektion efter rekonstitution med 1,2 ml solvens.  
Engangsbrug.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**



EXP

Det anbefales at anvende produktet umiddelbart efter rekonstitution. Brugsstabiliteten er påvist i 3 timer ved 2 - 8° C.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.  
Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Betaferon

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN

NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****KARTON MED MULTIPAKNING, SOM ER EN DELPAKNING AF MULTI- MÅNEDERS (EKSKLUSIVE BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Betaferon 250 mikrogram/ml, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
interferon beta-1b

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml indeholder 250 mikrogram (8,0 mill. IE) interferon beta-1b efter rekonstitution.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer: Humant albumin, mannitol

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

**Pakning indeholder 15 enkeltpakninger, som er en del af en 3-måneders pakning, der indeholder 45 (3 x 15) enkeltpakninger. Intet salg af enkeltpakninger.**

**Pakning indeholder 14 enkeltpakninger, som er en del af en 3-måneders pakning, der indeholder 42 (3 x 14) enkeltpakninger. Intet salg af enkeltpakninger.**

**Pakning indeholder 14 enkeltpakninger, som er en del af en 2-måneders pakning, der indeholder 28 (2 x 14) enkeltpakninger. Intet salg af enkeltpakninger.**

**Hver enkeltpakning indeholder:**

- I. 1 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning** indeholder 300 mikrogram (9,5 mill. IE). Efter rekonstitution indeholder 1 ml 250 mikrogram (8,0 mill IE) interferon beta-1b\*.
- II. 1 fyldt injektionssprøjte med 1,2 ml solvens til rekonstitution** indeholder natriumchloridopløsning 5,4 mg/ml.
- III. 1 tilpasningsstykke til hætteglas med kanyle + spritservietter.**

\*Betaferon er formuleret til at indeholde et beregnet overskud på 20 %.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Til subkutan injektion efter rekonstitution med 1,2 ml solvens.

Engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Det anbefales at anvende produktet umiddelbart efter rekonstitution. Brugsstabiliteten er påvist i 3 timer ved 2 - 8° C.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25° C.  
Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Betaferon

**17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

### **KARTON MED ENKELTPAKNINGEN, SOM EN DELPAKNING I MULTIPAKNINGER ELLER MULTI- MÅNEDERS PAKNINGER (EKSKLUSIVE BLUE BOX)**

#### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Betaferon 250 mikrogram/ml, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
interferon beta-1b

#### **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml indeholder 250 mikrogram (8,0 mill. IE) interferon beta-1b efter rekonstitution.

#### **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpemidler: Humant albumin, mannitol

#### **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

**Del af en multipakning, der indeholder 15 enkeltpakninger. Intet salg af enkeltpakninger.**  
**Del af en multipakning, der indeholder 5 enkeltpakninger. Intet salg af enkeltpakninger.**  
**Del af en pakning, der indeholder 15 enkeltpakninger med 3x15 enkeltpakninger. Intet salg af enkeltpakninger.**  
**Del af en multipakning, der indeholder 14 enkeltpakninger. Intet salg af enkeltpakninger.**  
**Del af en pakning, der indeholder 14 enkeltpakninger i en 3-måneders pakning med 3x14 enkeltpakninger. Intet salg af enkeltpakninger.**  
**Del af en multipakning, der indeholder 12 enkeltpakninger. Intet salg af enkeltpakninger.**  
**Del af en pakning, der indeholder 14 enkeltpakninger i en 2-måneders pakning med 2x14 enkeltpakninger. Intet salg af enkeltpakninger.**

1 hætteglas med pulver: 300 mikrogram (9,6 mill. IE) per hætteglas. Efter rekonstitution indeholder 250 mikrogram/ml (8,0 mill. IE/) interferon beta-1b.

1 fyldt injektionssprøjte med 1,2 ml solvens: Natriumchloridopløsning 5,4 mg/ml.

1 tilpasningsstykke til hætteglas med kanyle + 2 spritservietter.

#### **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Til subkutan injektion efter rekonstitution med 1,2 ml solvens.

Engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

#### **6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Det anbefales at anvende produktet umiddelbart efter rekonstitution. Brugsstabiliteten er påvist i 3 timer ved 2 - 8° C.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25° C.  
Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

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. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Betaferon

**17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**TITRERINGSPAKNING MED 4x1 TREDOBBELTE PAKNINGER (3 HÆTTEGLAS/3 FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTER), TIL DE FØRSTE 12 INJEKTIONER/BEHANDLINGS-DAGE (INKLUSIVE BLUE BOX)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Betaferon 250 mikrogram/ml, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
interferon beta-1b

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml indeholder 250 mikrogram (8,0 mill. IE) interferon beta-1b efter rekonstitution

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: Humant albumin, mannitol

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

**Titreringspakning**  
indeholder 4 tredobbelte pakninger, der hver indeholder:

- I. 3 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning.** Hvert hætteglas indeholder 300 mikrogram (9,6 mill. IE). Efter rekonstitution indeholder 1 ml 250 mikrogram (8,0 mill. IE) Interferon beta-1b\*.
- II. 3 fyldte injektionssprøjter med solvens til rekonstitution.** Hver injektionssprøjte indeholder 1,2 ml natriumchloridopløsning, 5,4 mg/ml.
- III. 3 tilpasningsstykker til hætteglas med kanyle + 6 spritservietter.**

\* Betaferon er formuleret til at indeholde et beregnet overskud på 20 %.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Til subkutan injektion efter rekonstitution med 1,2 ml solvens.  
Engangsbrug.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Det anbefales at anvende produktet umiddelbart efter rekonstitution. Brugsstabiliteten er påvist i 3 timer ved 2 - 8° C.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.  
Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

EU/1/95/003/008

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

Den gule tredobbelte pakning nr. 1 anvendes til behandlingsdagene 1, 3 og 5  
Den røde tredobbelte pakning nr. 2 anvendes til behandlingsdagene 7, 9 og 11  
Den grønne tredobbelte pakning nr. 3 anvendes til behandlingsdagene 13, 15 og 17  
Den blå tredobbelte pakning nr. 4 anvendes til behandlingsdagene 19, 21 og 23

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Betaferon

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****KARTON MED DEN TREDOBBELTE PAKNING (3 HÆTTEGLAS/3 FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTER), SOM EN DEL AF TITRERINGSPAKNINGEN (EKSKLUSIVE BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Betaferon 250 mikrogram/ml, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
interferon beta-1b

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml indeholder 250 mikrogram (8,0 mill. IE) interferon beta-1b efter rekonstitution.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer: Humant albumin, mannitol

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tredobbelt pakning 1  
Første doseringstrin (0,25 ml) til behandlingsdagene 1, 3, 5

Tredobbelt pakning 2  
Andet doseringstrin (0,5 ml) til behandlingsdagene 7, 9, 11

Tredobbelt pakning 3  
Tredje doseringstrin (0,75 ml) til behandlingsdagene 13, 15, 17

Tredobbelt pakning 4  
Fjerde doseringstrin (1,0 ml) til behandlingsdagene 19, 21, 23

Del af en titreringspakning. Intet salg af enkeltpakninger.

3 hætteglas med pulver: 300 mikrogram (9,6 mill. IE) per hætteglas. Efter rekonstitution 250 mikrogram/ml (8,0 mill. IE/ml) interferon beta-1b.

3 fyldte injektionssprøjter med 1,2 ml solvens: Natriumchloridopløsning 5,4 mg/ml.

3 tilpasningsstykker til hætteglas med kanyler + 6 spritservietter.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Til subkutan injektion efter rekonstitution med 1,2 ml solvens.

Engangsbrug.

Læs indlægsedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Det anbefales at anvende produktet umiddelbart efter rekonstitution. Brugsstabiliteten er påvist i 3 timer ved 2 - 8 °C.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.  
Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

EU/1/95/003/008

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN (tekst på indersiden af flappen)**

**Til patienten:**

Tredobbelt pakning 1 er lavet for at hjælpe dig med at forberede de 3 første injektioner (til dag 1, 3 og 5).

Brug **al** solvensen i injektionssprøjten til at opløse Betaferon-pulveret i hætteglasset.

Træk derefter opløsningen ind i injektionssprøjten **til markeringen på injektionssprøjten:**

**0,25 ml** til de første tre injektioner (dag 1, 3 og 5 i behandlingsforløbet).

**Kassér hætteglasset med den ubrugte del af opløsningen.**

**Til patienten:**

Tredobbelt pakning 2 er lavet for at hjælpe dig med at forberede de 3 næste injektioner (til dag 7, 9 og 11).

Brug **al** solvensen i injektionssprøjten til at opløse Betaferon-pulveret i hætteglasset.

Træk derefter opløsningen ind i injektionssprøjten **til markeringen på injektionssprøjten:**

**0,5 ml** til de næste tre injektioner (dag 7, 9 og 11 i behandlingsforløbet).

**Kassér hætteglasset med den ubrugte del af opløsningen.**

**Til patienten:**

Tredobbelt pakning 3 er lavet for at hjælpe dig med at forberede de 3 næste injektioner (til dag 13, 15 og 17).

Brug **al** solvensen i injektionssprøjten til at opløse Betaferon-pulveret i hætteglasset.

Træk derefter opløsningen ind i injektionssprøjten **til markeringen på injektionssprøjten:**

**0,75 ml** til de næste tre injektioner (dag 13, 15 og 17 i behandlingsforløbet).

**Kassér hætteglasset med den ubrugte del af opløsningen.**

**Til patienten:**

Tredobbelt pakning 4 er lavet for at hjælpe dig med at forberede de 3 første injektioner (til dag 19, 21 og 23).

Brug **al** solvensen i injektionssprøjten til at opløse Betaferon-pulveret i hætteglasset.

Træk derefter opløsningen ind i injektionssprøjten **til 1,0 ml markeringen på injektionssprøjten:**

**1,0 ml** til de næste tre injektioner (dag 19, 21 og 23 i behandlingsforløbet).

**Kassér hætteglasset med den ubrugte del af opløsningen.**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Betaferon

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE (SOLVENS)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Solvens til rekonstitution af Betaferon  
1,2 ml natriumchloridopløsning 5,4 mg/ml.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

1,2 ml

**6. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS (BETAFERON)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Betaferon 250 mikrogram/ml, pulver til injektionsvæske, opløsning  
Interferon beta-1b  
Subkutan brug

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

Efter rekonstitution anbefales øjeblikkelig anvendelse. Brugsstabiliteten er påvist i 3 timer ved 2 - 8 °C

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

250 mikrogram (8,0 mill. IE)/ml efter rekonstitution



## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Betaferon 250 mikrogram/ml, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning interferon beta-1b

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Betaferon
3. Sådan skal du bruge Betaferon
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger  
Tillæg - Fremgangsmåde, når du selv skal indsprøjte medicinen

#### 1. Virkning og anvendelse

##### Hvad Betaferon er

Betaferon er en type medicin, der kaldes interferon, og som bruges til at behandle dissemineret sklerose. Interferoner er proteiner, der dannes af kroppen, og som hjælper immunsystemet med at bekæmpe f.eks. luftvejsinfektioner.

##### Sådan virker Betaferon

**Dissemineret sklerose (DS)** er en kronisk sygdom, der rammer centralnervesystemet (CNS), især funktionen af hjernen og rygmarven. Betændelsestilstanden ved dissemineret sklerose nedbryder det beskyttende lag (der kaldes *myelin*) rundt om nerverne i centralnervesystemet, så nerverne ikke længere kan fungere korrekt. Dette kaldes *demyelinering*.

Den nøjagtige årsag til dissemineret sklerose er ukendt. En unormal reaktion på kroppens immunsystem menes at spille en vigtig rolle i den proces, der skader centralnervesystemet.

**Beskadigelse på centralnervesystemet** kan ske ved et dissemineret skleroseangreb (*relaps*). Det kan være forbigående invaliderende, og kan f.eks. medføre gangbesvær. Symptomerne kan forsvinde enten helt eller delvist.

Interferon beta-1b har vist sig at ændre immunsystemets reaktion og bidrage til at hæmme sygdomsaktivitet.

##### Hvordan Betaferon bidrager til at bekæmpe din sygdom

**Enkelt klinisk hændelse, der indikerer, at der er stor risiko for, at du kan udvikle dissemineret sklerose:** Betaferon har vist sig at forsinke sygdomsudviklingen indtil diagnosen definitivt dissemineret sklerose kan stilles.

**Recidiverende-remitterende dissemineret sklerose:** Patienter med recidiverende-remitterende dissemineret sklerose har periodevis angreb eller relaps, hvor symptomerne bliver mærkbart

værre. Betaferon har vist sig at mindske antallet af angreb og gøre dem mindre alvorlige. Det nedsætter antallet af hospitalsindlæggelser, der er forårsaget af sygdommen, og forlænger perioden uden relaps.

**Sekundær progressiv dissemineret sklerose:** I nogle tilfælde har patienter med recidiverende-remitterende dissemineret sklerose erfaret, at deres symptomer forstærkes, og at de udvikler en anden form for dissemineret sklerose, der kaldes progressiv dissemineret sklerose. Dermed befinder patienten sig i en situation med langsom forværring af sygdommen, uanset om han eller hun har relaps eller ej. Betaferon kan nedsætte antallet af angreb og deres sværhedsgrad, og kan senke sygdommens fremadskriden.

## Betaferon bruges til

### Betaferon skal bruges til patienter

- ▶ **som for første gang har oplevet symptomer, der tyder på, at patienten har en høj risiko for at udvikle dissemineret sklerose.** Din læge vil udelukke andre årsager, som kan forklare symptomerne, før du bliver behandlet.
- ▶ **som lider af recidiverende-remitterende dissemineret sklerose med mindst to relaps inden for de sidste to år.**
- ▶ **som lider af sekundær progressiv dissemineret sklerose med aktiv sygdom, påvist ved relaps.**

## 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Betaferon

### Brug ikke Betaferon

- **hvis du er allergisk (overfølsom)** over for naturligt eller rekombinant interferon beta (rekombinant: fremstillet ved genteknik), humant albumin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Betaferon (angivet i punkt 6).
- **hvis du for tiden lider af en alvorlig depression og/eller har selvmordstanker** (se ”Advarsler og forsigtighedsregler” og punkt 4. ”Bivirkninger”).
- **hvis du har en alvorlig leversygdom** (se ”Advarsler og forsigtighedsregler”, ”Brug af anden medicin sammen med Betaferon” og punkt 4. ”Bivirkninger”).
  - ▶ **Kontakt din læge**, hvis et eller flere af ovennævnte udsagn gælder dig.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du begynder at bruge Betaferon:

- **Hvis du har monoklonal gammopati.** Dette er en defekt i immunsystemet, hvor et abnormt protein er til stede i blodet. Der kan opstå problemer med dine små blodkar (*kapillærer*) ved brug af lægemidler som Betaferon (*systemisk kapillær lækage-syndrom*). Dette kan fremkalde shock (*kollaps*) og kan endog være dødeligt.
- **Hvis du har haft depression eller er deprimeret, eller hvis du tidligere har haft selvmordstanker.** Din læge vil nøje overvåge dig under behandlingen. Hvis din depression og/eller dine selvmordstanker er alvorlige, vil du ikke få ordineret Betaferon (se også ”Brug ikke Betaferon”).
- **Hvis du nogensinde har haft krampeanfald eller tager medicin mod epilepsi (antiepileptika).** Din læge vil i disse tilfælde nøje overvåge din behandling, (se også ”Brug af anden medicin sammen med Betaferon” og punkt 4. ”Bivirkninger”).

- **Hvis du har alvorlige nyreproblemer. Din læge kan i dette tilfælde** vælge at overvåge din nyrefunktion under behandlingen.

Din læge skal også vide følgende **mens du bruger Betaferon:**

- **Hvis du får symptomer som kløe over hele kroppen, opsvulmning af dit ansigt og/eller din tunge eller pludselig kortåndethed.** Dette kan være symptom på en alvorlig allergisk reaktion (*overfølsomhed*), der kan udvikle sig til en livstruende tilstand.
- **Hvis du føler dig betydeligt mere trist eller mere nedtrykt end før behandlingen med Betaferon, eller hvis du får selvmordstanker.** Hvis du bliver deprimeret, mens du er i behandling med Betaferon, kan du få brug for særskilt behandling, og din læge vil nøje overvåge dig, og kan også overveje at stoppe din behandling. Hvis du lider af en alvorlig depression og/eller har selvmordstanker, vil du ikke blive behandlet med Betaferon (se også ”Brug ikke Betaferon”).
- **Hvis du bemærker usædvanlige blå mærker, voldsom blødning efter tilskadekomst, eller hvis du mener, at du får mange infektioner.** Dette kan være symptomer på et fald i antallet af dine blodlegemer eller i antallet af blodplader i dit blod (celler, som hjælper blodet med at størkne). Du kan have behov for ekstra overvågning af din læge.
- **Hvis du oplever tab af appetit, træthed, føler dig syg (*kvalme*), har gentagen opkastning, og især hvis du bemærker spredt kløe, gulfarvning af huden eller af det hvide i øjnene samt en tendens til at få blå mærker.** Disse symptomer kan være tegn på problemer med din lever. Ændringer i levertallene er opstået hos patienter, som blev behandlet med Betaferon i kliniske undersøgelser. Som ved andre beta-interferoner er der i sjældne tilfælde set alvorlige leverskader, herunder tilfælde med leversvigt, hos patienter i behandling med Betaferon. De mest alvorlige tilfælde blev set hos patienter under behandling med anden medicin, eller som led i sygdomme med kendte leverpåvirkninger (f.eks. alkoholmisbrug og alvorlig infektion).
- **Hvis du får symptomer som f.eks. uregelmæssig puls, hævede ankler eller ben eller kortåndethed.** Dette kan være tegn på hjertemuskelsygdom (*kardiomyopati*), som er set i sjældne tilfælde hos patienter, der bruger Betaferon.
- **Hvis du bemærker mavesmerter med udstråling til ryggen, og/eller du føler dig syg eller har feber.** Dette kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen (*pankreatitis*), som er set ved brugen af Betaferon. Dette er ofte forbundet med en stigning i indholdet af visse fedtstoffer i blodet (*triglycerider*).
  - ▶ **Hold op med at bruge Betaferon, og kontakt straks din læge,** hvis du oplever et eller flere af disse symptomer.

#### **Andre ting der skal overvejes ved brugen af Betaferon**

- **Du skal have foretaget blodprøver** for at måle antallet af dine blodlegemer, blodkemi og dine leverenzymmer. Dette vil foregå, **før du begynder at bruge Betaferon, regelmæssigt efter at du er begyndt at bruge Betaferon, og periodisk under hele Betaferon-behandlingen. Det gælder også,** selv om du ikke har nogen nævneværdige symptomer. Disse blodprøver vil være et supplement til andre prøver, der normalt udføres for at overvåge din disseminerede sklerose.
- **Hvis du har en hjertesygdom, kan de influenzalignende symptomer, der forekommer i starten af behandlingen, være belastende for dig.** Betaferon skal anvendes med forsigtighed, og din læge vil overvåge dig for at konstatere, om hjertelidelsen bliver forværret, især i starten af behandlingen. Betaferon har i sig selv ingen direkte indvirkning på hjertet.

- **Du vil få kontrolleret funktionen af skjoldbruskkirtlen** regelmæssigt, eller når som helst din egen læge af andre årsager måtte finde det nødvendigt.
- **Betaferon indeholder humant albumin, og har derved en potentiel risiko for at overføre virussygdomme.** En risiko for overførsel af Creutzfeld-Jacob-sygdom kan ikke udelukkes.
- **Under behandlingen med Betaferon kan din krop producere stoffer, som kaldes neutraliserende antistoffer,** som kan reagere med Betaferon (*neutraliserende aktivitet*). Det er endnu ikke klart, om disse neutraliserende antistoffer nedsætter behandlingens effektivitet. Der produceres ikke neutraliserende antistoffer hos alle patienter. Det er for tiden ikke muligt at forudsige, hvilke patienter, der hører til denne gruppe.
- **Der kan under behandling med Betaferon opstå nyreproblemer, som kan nedsætte din nyrefunktion, herunder ardannelse (glomerulosklerose).** Din læge vil muligvis tage nogle prøver for at kontrollere din nyrefunktion.
- **Under behandlingen kan der opstå blodpropper i de små blodårer.** Disse blodpropper kan påvirke dine nyrer. Dette kan ske flere uger til flere år efter, du er startet på behandlingen med Betaferon. Din læge kan ønske at kontrollere dit blodtryk, blod (blodpladetal) og din nyrefunktion.
- **Under behandlingen kan der forekomme bleghed, gullig hud eller mørk urin, muligvis ledsaget af usædvanlig svimmelhed, træthed eller åndenød.** Disse kan være symptomer på nedbrydning af røde blodceller. Det kan ske flere uger til flere år efter påbegyndelse af behandling med Betaferon. Din læge vil måske tage blodprøver. Fortæl din læge om anden medicin, du tager samtidig med Betaferon.

### Reaktion ved injektionsstedet

#### Under Betaferon-behandlingen vil du kunne observere reaktioner ved injektionsstedet.

Symptomerne omfatter rødme, hævelse, ændring i hudfarven, betændelse, smerter og overfølsomhed. Infektion rundt om injektionsstedet og hudnedbrydning og ødelagt væv (*nekrose*) er set mindre hyppigt. Reaktionerne på injektionsstedet aftager sædvanligvis med tiden.

Nedbrudt hud og ødelagt væv ved injektionsstedet kan medføre ardannelse. Hvis ardannelsen er udbredt, kan det være nødvendigt at lægen fjerner fremmed stof og dødt væv (*debridering*). Mindre hyppigt kan det være nødvendigt at foretage hudtransplantationer, og heling kan tage op til 6 måneder.

#### For at reducere risikoen for reaktioner ved injektionsstedet, såsom infektion eller nekrose, skal du:

- bruge en steril (*aseptisk*) injektionsteknik.
- skifte mellem injektionsstederne ved hver injektion (se tillægget "Fremgangsmåde, når du selv skal indsprøjte medicinen", del II, i anden del af denne indlægsseddel).

Reaktioner ved injektionsstedet kan forekomme mindre hyppigt, hvis du bruger en autoinjektor og ved at rotere injektionsstederne. Det kan din læge eller sundhedspersonalet fortælle dig mere om.

#### Hvis du får hudbristninger, som kan have forbindelse med hævelse, eller det væsker fra injektionsstedet:

- ▶ **Stop Betaferon-injektionerne** og kontakt din læge.
- ▶ **Hvis du kun har ét ømt injektionssted (sår) og hudbristningen (nekrosen) ikke er alt for udbredt, kan du fortsætte med at bruge Betaferon.**
- ▶ **Hvis du har mere end ét ømt injektionssted (flere sår), skal du holde op med at bruge Betaferon, indtil din hud er helet.**

**Din læge vil regelmæssigt kontrollere, hvordan du indsprøjter Betaferon, især hvis du har haft reaktioner ved injektionsstedet.**

## **Børn og unge**

Der er ikke udført formelle kliniske studier hos børn eller unge.

Der findes dog nogle oplysninger om børn og unge fra 12-16 år. Oplysningerne antyder, at sikkerheden ved brugen af Betaferon (8,0 millioner IE under huden hver anden dag) til børn i denne aldersgruppe, er den samme som for voksne. Der findes ikke nogen oplysninger om anvendelsen af Betaferon til børn under 12 år. Derfor bør Betaferon ikke anvendes til denne gruppe.

## **Brug af anden medicin sammen med Betaferon**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Der er ikke udført formelle undersøgelser over de indvirkninger, som én form for medicin kan have på virkningen af en anden medicin, for at finde ud af, om Betaferon indvirker på andre lægemidler eller påvirkes af disse.

Betaferon bør normalt ikke anvendes sammen med andre lægemidler, der hæmmer immunsystemet, med undtagelse af medicin mod betændelsestilstande kaldet *kortikosteroider* eller *adrenokortikotrop hormon (ACTH)*.

Betaferon skal anvendes med forsigtighed sammen med:

- **Medicin, der nedbrydes i kroppen ved hjælp af et specielt enzymssystem i leveren (CYP-enzymssystem, f.eks. medicin til behandling af epilepsi (som phenytoin))**
- **Medicin, der påvirker produktionen af blodceller**

## **Brug af Betaferon sammen med mad og drikke**

Betaferon sprøjtes ind under huden. Det forventes derfor ikke, at indtagelsen af mad og drikke vil have nogen indflydelse på Betaferon.

## **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Der forventes ingen skadelige virkninger på ammede nyfødte/spædbørn. Betaferon kan anvendes under amning.

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Betaferon kan forårsage bivirkninger i centralnervesystemet (se punkt 4. "Bivirkninger"). Hvis du er særlig følsom, kan dette påvirke din evne til at køre bil eller betjene maskiner.

## **Betaferon indeholder mannitol, humant albumin og natrium**

De ikke-aktive stoffer i Betaferon omfatter

- små mængder mannitol, som er et naturligt dannet sukkerstof, samt human albumin, som er et protein.
- natrium: Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

Hvis du ved, at du er allergisk (*overfølsom*) over for et eller flere af indholdsstofferne, eller hvis du bliver det, må du ikke bruge Betaferon.

### 3. Sådan skal du bruge Betaferon

Behandlingen med Betaferon bør opstartes under overvågning af en læge med erfaring i behandling af dissemineret sklerose.

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

#### Den anbefalede dosis er:

**Hver anden dag** (én gang hver anden dag) indsprøjtes 1,0 ml af den klargjorte Betaferon-injektionsvæske (se tillæg ”Fremgangsmåde, når du selv skal indsprøjte medicinen”, del II, i anden del af denne indlægsseddel) under huden (*subkutan*). Dette svarer til 250 mikrogram (8,0 mill. IE) interferon beta-1b.

Du vil bedst kunne tåle Betaferon i opstarten af behandlingen, hvis dosis gradvist øges, dvs. at der indledes med en lav dosis på 0,25 ml, og efter hver tredje injektion øges dosis, først til 0,5 ml, så til 0,75 ml og endelig til den fulde dosis (1 ml) af Betaferon.

Din læge kan sammen med dig afgøre, om tidsintervallerne for øgning af dosis skal ændres, afhængigt af de eventuelle bivirkninger, du får i starten af behandlingen. For at gøre det lettere at øge dosis under de første 12 injektioner kan du få en speciel **titreringspakning**, der indeholder fire pakninger med forskellige farver. Hver pakning indeholder særligt mærkede injektionssprøjter samt detaljerede instruktioner for titreringspakningen.

#### Klargøring af injektion

**Før injektion skal Betaferon-injektionsvæsken forberedes ved at blande** et hætteglas med Betaferon-pulver med 1,2 ml væske fra den fyldte injektionssprøjte med solvens. Dette gøres enten af din læge eller sundhedspersonalet, eller af dig selv, efter at du har fået en omhyggelig instruktion. Se tillægget ”Fremgangsmåde, når du selv skal indsprøjte medicinen”, del I, for detaljer om, hvordan du klargør Betaferon-injektionsvæsken til injektion.

**Du kan finde detaljeret information om selv-injektion af Betaferon under huden** i del I E i tillægget ”Fremgangsmåde, når du selv skal indsprøjte medicinen”.

**Skift injektionssted regelmæssigt.** Se punkt 2. ”Advarsler og forsigtighedsregler”, og følg anvisningerne i del II ”Vælg forskellige injektionssteder” og i del III (Betaferon behandlingskalender) i tillægget ”Fremgangsmåde, når du selv skal indsprøjte medicinen”.

#### Behandlingens varighed

På nuværende tidspunkt vides det ikke, hvor lang tid behandlingen med Betaferon skal fortsætte. **Lægen bestemmer sammen med dig, hvor lang tid du skal behandles.**

#### Hvis du har brugt for meget Betaferon

En injektion af Betaferon i doser, der er mange gange større end den anbefalede dosis til behandling af dissemineret sklerose, har ikke ført til livstruende situationer.

- **Kontakt din læge**, hvis du indsprøjter for meget Betaferon, eller indsprøjter det for ofte.

## Hvis du har glemt at bruge Betaferon

Hvis du har glemt at give dig selv en indsprøjtning på det rigtige tidspunkt, skal du tage indsprøjtningen, så snart du kommer i tanker om det, og så tage den næste indsprøjtning 48 timer senere.

Du må ikke indsprøjte en dobbeltdosis som erstatning for den glemte enkeltdosis.

## Hvis du holder op med at bruge Betaferon

Kontakt din læge, hvis du ophører med behandlingen eller ønsker at ophøre med den. Ophør med Betaferon-behandlingen er ikke kendt for at forårsage akutte abstinenssymptomer.

- ▶ Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Betaferon kan forårsage alvorlige bivirkninger. Tal med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

### ▶ **Kontakt straks din læge og hold op med at bruge Betaferon:**

- hvis du får symptomer som **klø over hele kroppen, opsvulmning af dit ansigt og/eller din tunge, eller pludselig kortåndethed.**
- hvis du føler dig **betydeligt mere trist eller mere nedtrykt end før behandlingen med Betaferon, eller hvis du får selvmordstanker.**
- hvis du bemærker **usædvanlige blå mærker, voldsom blødning efter tilskadekomst, eller hvis du mener, at du hyppigt får infektioner.**
- hvis du oplever **appetitløshed, træthed, kvalme, har gentagne opkastninger, og især hvis du bemærker udbredt kløe, gulfarvning af huden eller af det hvide i øjnene, eller hvis du let får blå mærker.**
- hvis du får symptomer som f.eks. **uregelmæssige hjerteslag (puls), hævede ankler eller ben eller stakåndethed.**
- hvis du bemærker **mavesmerter med udstråling til ryggen, og/eller du føler dig syg eller har feber.**

### ▶ **Kontakt straks din læge:**

- hvis du får et eller flere af disse symptomer: **skummende urin, træthed, hævelse (især af anklerne og øjenlågene) og vægtstigning**, da dette kan være tegn på et muligt nyreproblem.

I starten af behandlingen er bivirkninger almindelige, men generelt aftager de i takt med yderligere behandling.

De hyppigste bivirkninger er:

- ▶ **Influenzalignende symptomer** som feber, kulderystelser, ledsmerter, alment ubehag, svedudbrud, hovedpine eller muskelsmerter. Disse symptomer kan reduceres ved at tage paracetamol eller ikke-steroid medicin mod betændelse som f.eks. ibuprofen.
- ▶ **Reaktioner ved injektionsstedet.** Symptomerne kan være rødme, hævelse, misfarvning, betændelse, infektion, smerte, overfølsomhed, ødelagt væv (*nekrose*). Se ”Advarsler og forsigtighedsregler” under punkt 2 for yderligere oplysninger, og hvad du skal gøre, hvis



du får en reaktion ved injektionsstedet. Reaktionerne kan reduceres, hvis du bruger en autoinjektor og ved at rotere injektionsstederne. Kontakt din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet for yderligere information.

For at reducere bivirkningerne i starten af behandlingen skal din læge give dig en lav dosis Betaferon i starten, og gradvist øge den (se punkt 3. ”Sådan skal du **bruge** Betaferon”).

**Følgende liste over bivirkninger er baseret på kliniske undersøgelser med Betaferon, og rapporter efter markedsføring af præparatet.**

► **Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede):**

- Nedsat antal hvide **blodlegemer**
- **Hovedpine**
- Søvnforstyrrelse (*insomni*)
- Mavesmerter
- Et specifikt leverenzym (alaninaminotransferase eller ALAT) kan stige (vil vise sig i blodprøver)
- Udslæt
- **Hudlidelse**
- Muskelsmerter (*myalgi*)
- **Muskeltivhed** (*hypertoni*)
- Smertefulde led (*artralgi*)
- Kraftig og pludselig vandladningstrang
- Reaktion ved **injektionsstedet** (omfatter rødme, hævelse, misfarvning, betændelse, smerte, infektion, allergiske reaktioner (*overfølsomhed*))
- **Influenzalignende** symptomer, smerte, feber, kulderystelser, væskeansamlinger i arme eller ben (*perifert ødem*), tab af/eller mangel på styrke (*asteni*)

► **Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede):**

- Hævede **lymfekirtler** (*lymfadenopati*)
- Antallet af røde blodlegemer i blodet kan falde (*anæmi*)
- Skjoldbruskkirtlen fungerer ikke korrekt (der produceres for lidt hormon) (*hypothyroidisme*)
- Vægtstigning eller vægttab
- Forvirring
- Unormalt hurtig puls (*takykardi*)
- Forhøjet **blodtryk** (*hypertension*)
- Et specifikt leverenzym (aspartataminotransferase eller ASAT) kan stige (vil vise sig i blodprøver)
- **Kortåndethed** (*dyspnø*)
- Et rødgult farvestof (*bilirubin*), som dannes i leveren, kan forøges (viser sig i blodprøver)
- Hævede og sædvanligvis kløende områder i hud eller slimhinder (*urticaria*)
- Kløe (*pruritus*)
- Tab af hår på hovedet (*alopeci*)
- Menstruationsforstyrrelser (*menoragi*)
- Kraftig blødning fra livmoderen (*metroragi*) specielt mellem menstruationsperioderne
- **Impotens**
- Nedbrydning af huden og ødelagt væv (*nekrose*) på injektionsstedet (se punkt 2 ”Advarsler og forsigtighedsregler”)
- Smerter i brystet
- Utilpashed

► **Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede):**

- Antallet af blodplader (medvirker til, at blodet størkner) kan falde (*trombocytopeni*)

- En bestemt type fedtstoffer i blodet (*triglycerider*) kan øges (vil vise sig i blodprøver), se punkt 2 ”Advarsler og forsigtighedsregler”
- Selvmordsforsøg
- Humørsvingninger
- Krampe
- Et specielt leverenzym (*gamma-GT*), som dannes i leveren, kan øges (vil vise sig i blodprøver)
- Leverbetændelse (*hepatitis*)
- Misfarvning af huden
- Nyreproblemer, herunder ardannelse (*glomerulosklerose*), der kan nedsætte din nyrefunktion

► **Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 behandlede)**

- Blodpropper i de små blodårer, der kan påvirke dine nyrer (trombotisk trombocytopenisk purpura eller hæmolytisk uræmisk syndrom). Symptomerne kan omfatte øget tendens til blå mærker, blødning, feber, ekstrem svaghed, hovedpine, svimmelhed eller uklarhed. Din læge vil måske finde ændringer i dit blod eller i din nyrefunktion.
- Alvorlige allergiske (*anafylaktiske*) reaktioner
- Skjoldbruskkirtlen fungerer ikke korrekt (*tyreoidea-sygdomme*), (der produceres for meget hormon) (*hypertyroidisme*)
- Alvorlig appetitløshed, som kan føre til vægttab (*anoreksi*)
- Hjertemuskelsygdom (*kardiomyopati*)
- Pludselig kortåndethed (*bronkospasme*)
- Betændelse i bugspytkirtlen (*pankreatitis*), se punkt 2 ”Advarsler og forsigtighedsregler”
- Leveren fungerer ikke korrekt (*leverskade herunder hepatitis, leversvigt*)

► **Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)**

- Nedbrydning af røde blodlegemer (*hæmolytisk anæmi*)
- Der kan opstå problemer med dine små blodårer, når du bruger medicin som Betaferon (*systemisk kapillært lækage-syndrom*)
- **Depression, ængstelse**
- Svimmelhed
- Uregelmæssige, hurtige hjerteslag eller hjertebanken (*palpitation*)
- Rødme og/eller ansigtsrødmen, der skyldes en udvidelse af blodkarrene (*vasodilation*)
- Svær forsnævring af blodkarrene i lungerne med deraf følgende højt blodtryk i de blodkar, der fører blodet fra hjertet til lungerne (*pulmonal arteriel hypertension*). Pulmonal arteriel hypertension er blevet iagttaget på forskellige tidspunkter under behandlingen, også flere år efter påbegyndelse af behandlingen med Betaferon
- Kvalme
- Opkastning
- Diarré
- Udslæt, rødmen af huden i ansigtet, ledsmerter, feber, svækkelse og andre tilstande, der skyldes medicinen (*lægemiddelinduceret lupus erythematosus*)
- **Menstruationsforstyrrelser**
- Svedudbrud

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Må ikke nedfryses.

Efter klargøringen af injektionsvæsken skal du straks anvende den. Hvis du imidlertid ikke er i stand til straks at anvende den, kan den bruges inden for 3 timer, hvis den opbevares ved 2 - 8 °C (i et køleskab).

Brug ikke Betaferon, hvis det indeholder partikler, eller hvis det er misfarvet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Betaferon indeholder:

**Aktivt stof:** interferon beta-1b, 250 mikrogram pr. 1 milliliter, når det er genopløst.

### Øvrige indholdsstoffer:

- i pulveret: mannitol og humant albumin
- i solvensen (natriumchloridopløsning 5,4 mg/ml (0,54 % (vægt/vol.)): natriumchlorid, vand til injektionsvæsker.

Betaferon-pulveret leveres i et 3 milliliter hætteglas indeholdende 300 mikrogram (9,6 million IE) interferon beta-1b pr. hætteglas. Efter rekonstitutionen indeholder hver milliliter 250 mikrogram (8,0 million IE) interferon beta-1b.

Solvensen til Betaferon leveres i en 2,25 milliliter fyldt injektionssprøjte, og indeholder 1,2 ml natriumchloridopløsning 5,4 mg/ml (0,54 % vægt/vol.).

### Udseende og pakningsstørrelser

Betaferon er et sterilt, hvidt til offwhite pulver til opløsning til injektion.

Betaferon findes i pakningsstørrelser med:

- multipakninger med 5 enkeltpakninger, som hver indeholder 1 hætteglas med pulver, 1 fyldt injektionssprøjte med solvens, 1 tilpasningsstykke til hætteglas med kanyle, 2 spritservietter eller
- multipakninger med 12 enkeltpakninger, som hver indeholder 1 hætteglas med pulver, 1 fyldt injektionssprøjte med solvens, 1 tilpasningsstykke til hætteglas med kanyle, 2 spritservietter eller
- multipakninger med 14 enkeltpakninger, som hver indeholder 1 hætteglas med pulver, 1 fyldt injektionssprøjte med solvens, 1 tilpasningsstykke til hætteglas med kanyle, 2 spritservietter eller
- multipakninger med 15 enkeltpakninger, som hver indeholder 1 hætteglas med pulver, 1 fyldt injektionssprøjte med solvens, 1 tilpasningsstykke til hætteglas med kanyle, 2 spritservietter eller
- 2-måneders pakninger, der indeholder 2x14 enkeltpakninger, som hver indeholder 1 hætteglas med pulver, 1 fyldt injektionssprøjte med solvens, 1 tilpasningsstykke til hætteglas med kanyle, 2 spritservietter eller

- 3-måneders pakninger, der indeholder 3x15 enkeltpakninger, som hver indeholder 1 hætteglas med pulver, 1 fyldt injektionssprøjte med solvens, 1 tilpasningsstykke til hætteglas med kanyle, 2 spritservietter eller
- 3-måneders pakninger, der indeholder 3x14 enkeltpakninger, som hver indeholder 1 hætteglas med pulver, 1 fyldt injektionssprøjte med solvens, 1 tilpasningsstykke til hætteglas med kanyle, 2 spritservietter eller
- titreringspakning til de første 12 injektioner, der indeholder 4 tredobbelte pakninger, som hver indeholder 3 hætteglas med pulver, 3 fyldte injektionssprøjter med solvens, 3 tilpasningsstykker til hætteglas med kanyle, og 6 spritservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

Fremstiller

Bayer AG  
Müllerstraße 178  
13353 Berlin  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België / Belgique / Belgien**

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

**България**

Байер България ЕООД  
Тел. +359 (0)2 4247280

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420 266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 23 50 00

**Deutschland**

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

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372 655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ:+30 210 618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33 (0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: +385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 216 3300

**Ísland**

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) 23 799 1000

**Norge**

Bayer AS  
Tlf. +47 23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 46-0

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel.: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40 21 529 59 00

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421 2 59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-20 785 21

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Bayer AG  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## Tillæg: FREMGANGSMÅDE, NÅR DU SELV SKAL INDSPRØJTE MEDICINEN

Din læge har ordineret Betaferon til behandling af din disseminerede sklerose. Du vil bedst kunne tåle Betaferon i opstarten af behandlingen, hvis du starter med en lav dosis, og gradvist øger til den fulde standarddosis (se første del af indlægssedlen, punkt 3. ”Sådan skal du **bruge** Betaferon”). For at gøre det lettere at øge dosis under de første 12 injektioner kan du få en speciel titreringspakning, der indeholder fire tredobbelte pakninger med forskellige farver. Hver pakning indeholder særligt mærkede injektionssprøjter samt detaljerede instruktioner for titreringspakningen. Injektionssprøjterne i titreringspakningen er mærket således, at den passende dosis indgives (0,25, 0,5, 0,75 eller 1,0 ml).

Denne vejledning og billederne forklarer, hvordan du klargør Betaferon, og hvordan du selv indsprøjter Betaferon. Læs instruktionen omhyggeligt, og følg den trin for trin. Din læge eller sundhedspersonalet vil hjælpe dig med at lære, hvordan du indsprøjter medicinen. Du må ikke selv indsprøjte Betaferon, før du er sikker på, at du ved, hvordan opløsningen til indsprøjtning klargøres, og hvordan du indsprøjter opløsningen.

### DEL I: TRINVIS INSTRUKTION

Instruktionerne omfatter følgende hovedpunkter:

- A) **Almindelige forholdsregler**
- b) **Forberedelse af injektionen**
- C) **Trinvis tilberedning af opløsningen**
- D) **Opsugning i injektionssprøjten**
- E) **Selve injektionen**
- F) **En hurtig gennemgang af processen**

#### A. **Almindelige forholdsregler**

##### ► **Kom godt i gang!**

I løbet af et par uger bliver behandlingen en naturlig del af din rutine. Når du starter behandlingen, kan du have glæde af følgende:

- Opret et permanent opbevaringssted på et passende sted, utilgængeligt for børn, så du altid nemt kan finde din Betaferon og andet materiale til behandlingen.  
Detaljer om opbevaringsbetingelser finder du under punkt 5 i første del af denne indlægsseddel: ”Opbevaring”.
- Forsøg at give injektionen på samme tid hver dag. Det gør det nemmere at huske, og nemmere at planlægge et tidsrum uden afbrydelser.
- Klargør først hver dosis, når du er klar til injektionen. Efter at Betaferon er opløst, skal du foretage injektionen omgående (se punkt 5 i første del af denne indlægsseddel: ”Opbevaring”, hvis du ikke bruger medicinen omgående).

##### ► **Vigtige råd at huske**

- Vær konsekvent – anvend Betaferon som beskrevet under punkt 3 i første del af denne indlægsseddel: ”Sådan skal du **bruge** Betaferon”. Kontroller altid din dosis.
- Opbevar dine injektionssprøjter og affaldsbeholderen til injektionssprøjterne utilgængeligt for børn. Lås om muligt materialet til behandlingen inde.
- Genbrug aldrig injektionssprøjter eller kanyler.
- Brug altid en steril (*aseptisk*) teknik som beskrevet nedenfor.
- Kasser altid brugte injektionssprøjter i den dertil indrettede affaldsbeholder.

## B) Forberedelse af injektionen

### ► Valg af injektionssted

Før du klargør injektionen, skal du beslutte, hvor du vil indsprøjtne medicinen. Du skal indsprøjtne Betaferon i fedtlaget mellem huden og musklen (dvs. ca. 8-12 mm under huden). De bedste steder til injektioner er der, hvor huden er løs og blød og ikke i nærheden af led, nerver eller knogler, f.eks. på mave, arm, lår eller balder.

**Vigtigt:** Undlad at indsprøjtne på steder, hvor du har infiltrationer, knuder, faste knuder, smerte eller hvor huden er misfarvet, indsunken, er skorpet eller brudt op. Tal med din læge eller sundhedspersonalet om dette eller om andre usædvanlige tilstande, du bemærker.

Du skal benytte et nyt injektionssted ved hver injektion. Hvis nogle af områderne er for vanskelige at nå, kan du eventuelt bede et familiemedlem eller en ven om at hjælpe med disse injektioner. Følg den rækkefølge, der er beskrevet i skemaet til sidst i tillægget (se del II "Vælg forskellige injektionssteder") og du vil komme tilbage til det første injektionssted efter 8 injektioner (16 dage). Det giver hvert injektionssted mulighed for at komme sig helt før en ny injektion.

Se venligst rotationsskemaet til sidst i dette tillæg vedrørende valg af injektionssted. Et eksempel på en behandlingskalender er også inkluderet (se del III i tillægget). Det vil være en hjælp for dig, så du kan holde rede på dine injektionssteder og injektionsdatoer.

### ► Kontrol af æskens indhold

I Betaferon-æsken finder du:

- 1 hætteglas med Betaferon (med pulver til injektionsvæske, opløsning).
- 1 fyldt injektionssprøjte med solvens til Betaferon (natriumchloridinjektionsvæske 5,4 mg/ml (0,54 % vægt/vol.)).
- 1 tilpasningsstykke til hætteglas med en fastgjort kanyle.
- 2 spritservietter.

Desuden vil du få brug for en affaldsbeholder til brugte injektionssprøjter og kanyler. Til desinfektion af huden skal du bruge et passende desinfektionsmiddel.

Hvis du har en Betaferon-titreringspakning er der 4 tredobbelte pakninger med hver deres farve og nummer. Hver pakning indeholder:

- 3 Betaferon-hætteglas (med pulver til injektionsvæske, opløsning)
- 3 fyldte injektionssprøjter med solvens til Betaferon-pulveret (natriumchloridinjektionsvæske 5,4 mg/ml (0,54 % vægt/vol.))
- 3 tilpasningsstykker til hætteglas med en fastgjort kanyle
- 6 spritservietter

Desuden vil du få brug for en affaldsbeholder til brugte injektionssprøjter og kanyler. Til desinfektion af huden skal du bruge et passende desinfektionsmiddel.

Start med den **gule tredobbelte pakning 1**, som indeholder 3 injektionssprøjter med markering ved 0,25 ml, til behandlingsdagene 1, 3 og 5.

Brug herefter den **røde tredobbelte pakning 2**, som indeholder 3 injektionssprøjter med markering ved 0,5 ml, til behandlingsdagene 7, 9 og 11.

Fortsæt med den **grønne tredobbelte pakning 3**, som indeholder 3 injektionssprøjter med markering ved 0,75 ml, til behandlingsdagene 13, 15 og 17.

Brug den **blå tredobbelte pakning 4**, som indeholder 3 injektionssprøjter med markering ved 0,25, 0,5, 0,75 og 1,0 ml, til behandlingsdagene 19, 21 og 23.

### C) Trinvis tilberedning af opløsningen



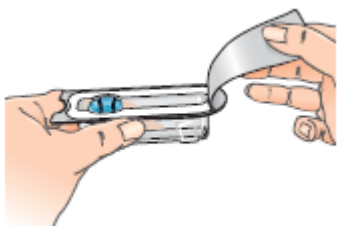
1 – Vask hænderne grundigt med vand og sæbe, før du går i gang med denne proces.



2 – Åbn hætteglasset med Betaferon, og læg det på bordet. Det er bedst at bruge tommelfingeren. Undgå at bruge neglen, da den kan brække.



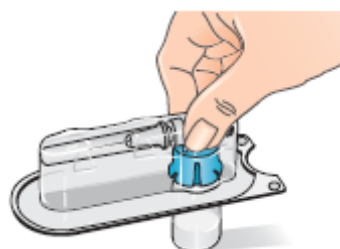
3 – Aftør toppen af hætteglasset med en spritserviet. Bevæg kun servietten i én retning. Lad spritservietten ligge oven på hætteglasset.



4 – Åbn blisterpakningen med tilpasningsstykket til hætteglasset, men lad tilpasningsstykket blive liggende i pakningen.

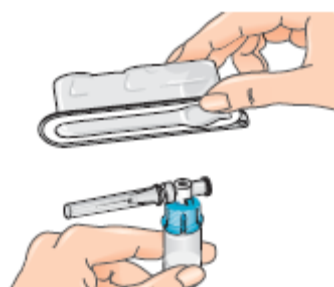
**Fjern ikke hætteglassets tilpasningsstykke fra blisterpakningen på nuværende tidspunkt.**

Rør ikke ved hætteglassets tilpasningsstykke. Derved holdes det sterilt.



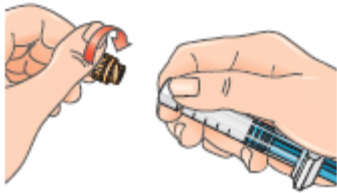
5 – Før du monterer tilpasningsstykket, skal du fjerne spritservietten fra hætteglasset. Smid spritservietten ud. Lad hætteglasset hvile på en plan flade.

6 – Hold på ydersiden af blisterpakningen og placer tilpasningsstykket oven på hætteglasset. Pres det hårdt ned, til du mærker, at det klikker på plads.

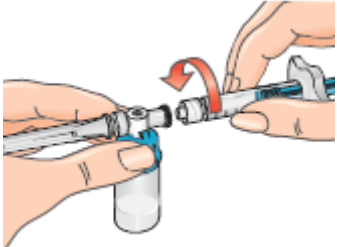


7 – Fjern blisterpakningen fra hætteglassets tilpasningsstykke ved at holde i kanten af blisterpakningen. Nu er du klar til at tilslutte injektionssprøjten med solvens til hætteglassets tilpasningsstykke.

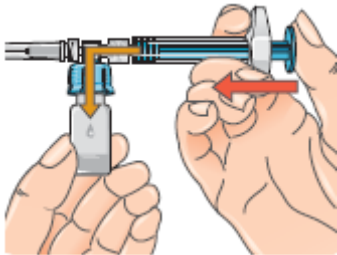




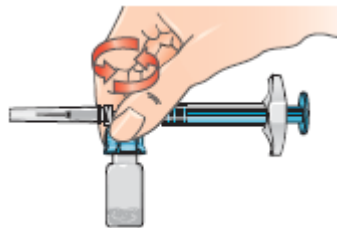
8 – Tag injektionssprøjten og sikr dig, at den orange hætte sidder fast på injektionssprøjten! Fjern hættten ved at dreje den. Smid hættten ud.



9 – Forbind injektionssprøjten med åbningen på siden af hætteglassets tilslutningsstykke ved at indsætte enden af injektionssprøjten og forsigtigt stramme til. Skub og drej samtidigt injektionssprøjten med uret (se pilen). Injektionsprøjten er nu monteret.



10 - Hold den monterede injektionssprøjte i bunden af hætteglasset. Pres langsomt sprøjtestemplet helt i bund for at overføre al solvensen til hætteglasset. Slip stemplet, der muligvis går tilbage til sin oprindelige position. Dette gælder også for titreringspakningen.



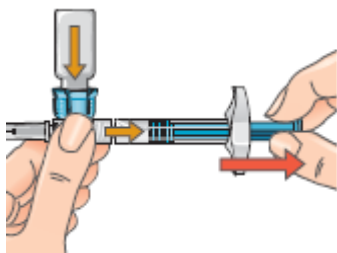
11 – Mens den monterede injektionssprøjte stadig er fastgjort, roterer du hætteglasset forsigtigt for at opløse Betaferon-pulveret fuldstændigt.

**Ryst ikke hætteglasset.**



12 – Undersøg nøje opløsningen. Den skal være klar, og må ikke indeholde nogen partikler. Hvis opløsningen er misfarvet eller indeholder partikler, skal du kassere den og starte forfra med en ny enkeltpakning. Hvis der er skum i glasset, hvilket kan forekomme, hvis hætteglasset rystes eller roteres for meget, skal du lade hætteglasset stå, indtil skummet er væk.

## D) Opsugning i injektionssprøjten



13 – Hvis stemplet går tilbage til sin oprindelige position, skal du skubbe det ind igen, og holde det på plads. Klargør injektionen ved at vende den monterede enhed, så hætteglasset er øverst med hættan pegende nedad, så opløsningen kan løbe ned i injektionssprøjten.

### **Hold injektionssprøjten vandret.**

Træk langsomt stemplet tilbage for at trække al opløsningen ud af hætteglasset og ind i injektionssprøjten.

Hvis titreringspakningen anvendes, skal opløsningen **kun trækkes op til markeringen på injektionssprøjten:**

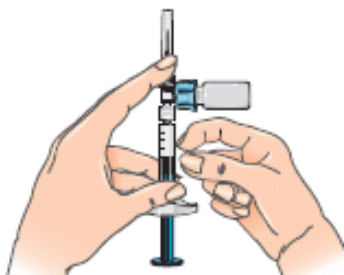
**0,25 ml** ved de første 3 injektioner (behandlingsdagene 1, 3, 5), **eller**

**0,5 ml** ved injektionerne på behandlingsdagene 7, 9, 11, **eller**

**0,75 ml** ved injektionerne på behandlingsdagene 13, 15, 17.

**Kassér hætteglasset med den ubrugte del af opløsningen.**

Fra dag 19 skal du indsprøjte **den fulde dosis på 1,0 ml.**

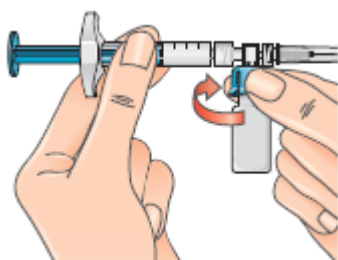


14 – Når du har trukket opløsningen op i den monterede injektionssprøjte, så drej injektionssprøjten, så kanylen peger opad. Dette muliggør, at eventuelle luftbobler kan stige op i toppen af opløsningen.

15 – Fjern eventuelle luftbobler ved forsigtigt at banke på injektionssprøjten og skubbe stemplet ind til 1 ml-mærket eller til den mængde, din læge har ordineret.

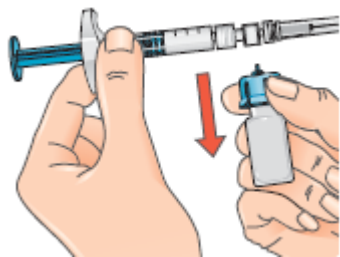
Hvis du skal indsprøjte mindre end 1 ml, som ved brug af titreringspakningen, er det ikke sikkert, at der kommer nogen luftbobler. Luftbobler kan dog forekomme ved den fulde dosis. Fjern eventuelle luftbobler ved forsigtigt at banke på injektionssprøjten og skubbe stemplet ind til den foreskrevne markering på injektionssprøjten.

Hvis der kommer for mange luftbobler ind i hætteglasset sammen med opløsningen, skal du vende injektionssprøjten tilbage i vandret position (se billede 13) og trække stemplet lidt tilbage for at trække opløsningen op i injektionssprøjten igen.



16 – Tag dernæst fat om det blå tilpasningsstykke med det påmonterede hætteglas, og fjern det fra injektionssprøjten ved at dreje det, og derefter trække det ned og bort fra injektionssprøjten.

**Tag kun fat om det blå plasttilpasningsstykke, når det skal fjernes. Hold injektionssprøjten vandret og hætteglasset under injektionssprøjten.**



Når du fjerner hætteglas og tilpasningsstykke fra injektionssprøjten sikrer du, at opløsningen løber ud fra kanylen under indsprøjtningen.

17 – Kassér hætteglasset og den ubrugte del af opløsningen i affaldsbeholderen.

18 – Du er nu klar til injektionen.

Hvis du af en eller anden grund ikke straks kan indsprøjtte Betaferon, kan du opbevare den

genopløste opløsning i injektionssprøjten i et køleskab i op til 3 timer, før du bruger den.

Opløsningen må ikke nedfryses, og du må ikke vente længere end 3 timer, før du indsprøjtter den.

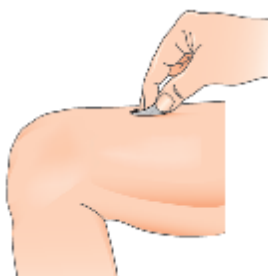
Hvis der går mere end 3 timer, skal du kassere den genopløste Betaferon-injektionsvæske, og

klargøre en ny opløsning. Når du bruger opløsningen, skal du varme den op i hånden, før du

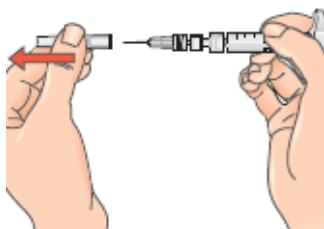
indsprøjtter den, for at undgå smerter.

## E) Selve injektionen

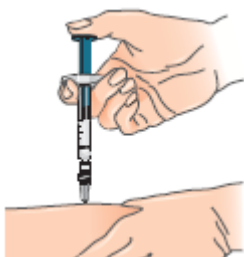
1 – Vælg et område til injektion (se de råd, der er anført først i dette tillæg samt diagrammerne sidst i tillægget), og noter det i din behandlingskalender.



2 - Brug en spritserviet til at aftørre huden på injektionsstedet, og lad den lufttørre. Smid servietten væk. Du kan bruge et passende desinfektionsmiddel til desinfektion af huden.



3 – Fjern hættten fra kanylen ved at trække i den. Du må ikke dreje den.



4 - Klem forsigtigt huden sammen omkring injektionsstedet (for at løfte huden en smule).

5 – Hold injektionssprøjten som en blyant eller en dartpil. Stik kanylen direkte ind i huden (i en vinkel på 90 °) med en hurtig, bestemt bevægelse. Bemærk: Betaferon kan også indsprøjtes med en autoinjektor

6 - Indsprøjt medicinen med et langsomt, roligt tryk på stemplet. (Pres stemplet helt i bund, indtil injektionssprøjten er tom.)

7- Kassér injektionssprøjten i affaldsbeholderen.

## **F) En hurtig gennemgang af processen**

- Tag det indhold ud af pakningen, der skal bruges til én indsprøjtning.
- Fastgør hætteglassets tilpasningsstykke til hætteglasset.
- Forbind injektionssprøjten med hætteglassets tilpasningsstykke.
- Tryk på sprøjtestemplet for at overføre al solvensen til hætteglasset.
- Vend den monterede injektionssprøjte om, og træk derefter den forskrevne volumen af opløsningen op i injektionssprøjten.
- Fjern hætteglasset fra injektionssprøjten. Du er nu klar til at indsprøjte medicinen.

**BEMÆRK:** Indsprøjtningen bør foretages straks efter at du har blandet pulver og solvens (hvis indsprøjtningen forsinkes, skal opløsningen opbevares på køl og indsprøjtes inden for 3 timer). Må ikke nedfryses.

## DEL II: VÆLG FORSKELLIGE INJEKTIONSSTEDER

Du skal vælge et nyt sted til hver injektion for at give området tid til at komme sig og hjælpe med til at forebygge infektion. Du kan finde råd om, hvilke områder, du kan vælge imellem, i tillæggets første del. Det er en god ide at vide, hvor du har tænkt dig at indsprøjte opløsningen, før du gør injektionssprøjtningen klar. Rotationsplanen nedenfor kan hjælpe dig med et passende skifte mellem injektionsstederne. For eksempel kan du vælge højre side af maven til den første injektion, og venstre side til den næste injektion. Derefter kan du vælge højre lår til den tredje osv., indtil alle passende områder på kroppen er brugt. Hold regnskab med, hvor og hvornår du sidst gav dig selv injektioner. Dette kan du f.eks. gøre ved at indføre det på den vedlagte behandlingskalender.

Ved at følge denne plan vil du komme tilbage til det første område (f.eks. mavens højre side) efter 8 injektioner (16 dage). Det kaldes en rotationscyklus. På vort eksempel er hvert område igen opdelt i seks injektionssteder (hvilket i alt giver 48 injektionssteder), nemlig venstre og højre: øverste, midterste og nederste del af hvert område. Hvis du kommer tilbage til et område efter en rotationscyklus, skal du vælge det injektionssted i området, som ligger længst væk. Hvis et område bliver ømt, skal du tale med din læge eller sygeplejerske om at vælge andre injektionssteder.

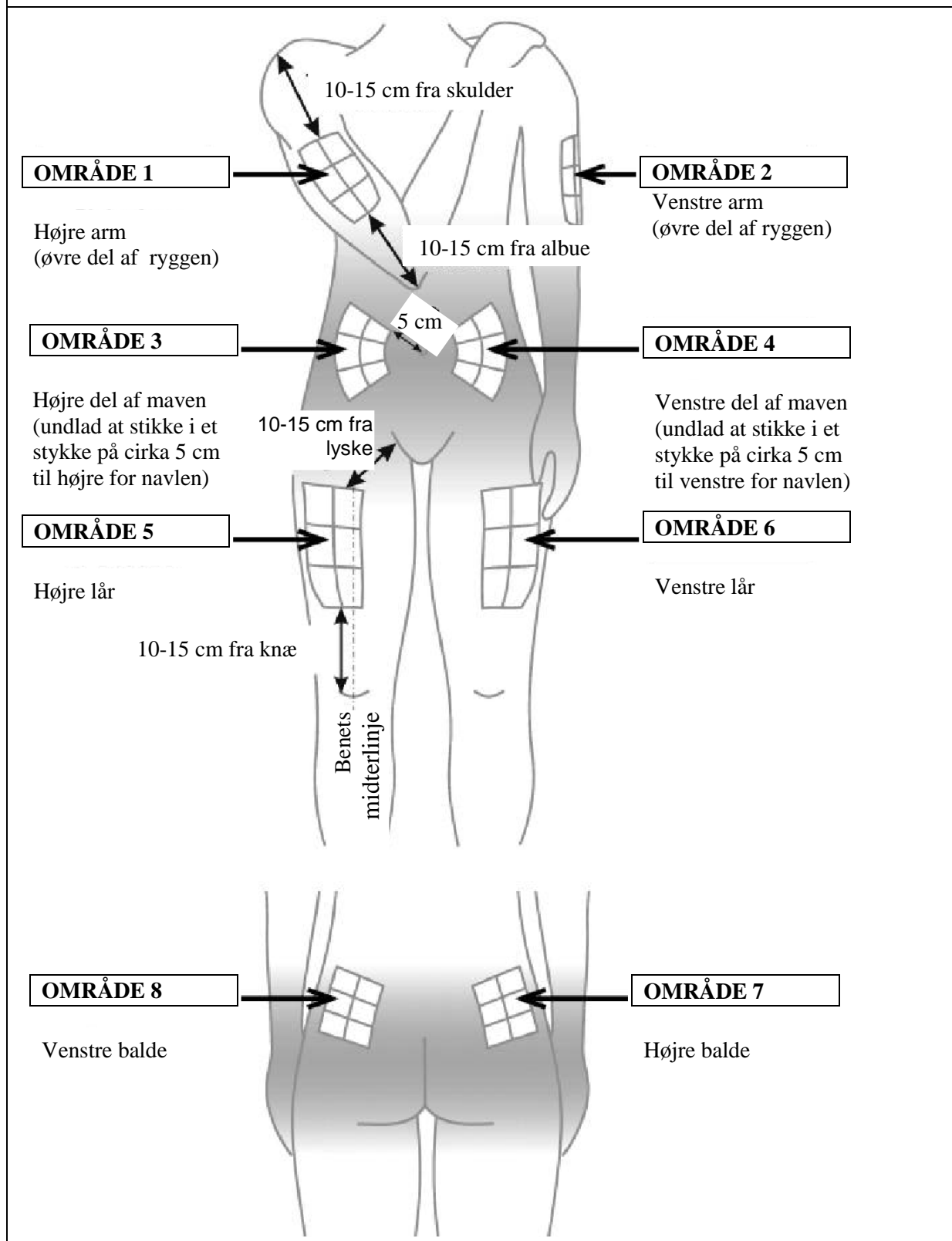
### Rotationsplan:

For at hjælpe dig med at skifte mellem injektionsstederne på en passende måde anbefaler vi, at du noterer dato og sted for din injektion. Du kan benytte følgende rotationsplan.

Anvend hver enkelt rotationscyklus på skift. Hver rotationscyklus vil være på 8 injektioner (16 dage), der gives fra område 1 til område 8 på skift. Når du følger denne rækkefølge, får hvert område mulighed for at komme sig, før du igen indsprøjter i området.

- Rotationscyklus 1:** Øverste venstre del af hvert område
- Rotationscyklus 2:** Nederste højre del af hvert område
- Rotationscyklus 3:** Midterste venstre del af hvert område
- Rotationscyklus 4:** Øverste højre del af hvert område
- Rotationscyklus 5:** Nederste venstre del af hvert område
- Rotationscyklus 6:** Midterste højre del af hvert område

## ROTATIONSPLAN:



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

#### **Sådan holder du rede på dine injektioner og datoerne for injektionerne**

- Vælg et injektionssted til din første injektion.
- Brug en spritserviet til at aftørre huden på injektionsstedet og lad den lufttørre.
- Efter injektionen skal du skrive det anvendte injektionssted og datoen på tabellen i dit injektionsskema (se eksemplet "Betaferon behandlingskalender").



**EKSEMPEL PÅ BEHANDLINGSKALENDER:**

**Betaferon behandlingskalender**

10-15 cm fra skulder

10-15 cm fra albue

5 cm

10-15 cm fra lyske

10-15 cm fra knæ

Benets midterlinje

Højre arm

04/12	
	20/12

Højre del af maven

08/12	

Højre lår

12/12	

Venstre arm

06/12	

Venstre del af maven

10/12	

Venstre lår

14/12	

Venstre balde

18/12	

Højre balde

16/12	

## Tillæg: INTRODUKTIONSFOLDER TIL TITRERINGSPAKNINGEN

Din læge har ordineret Betaferon til behandling af din disseminerede sklerose. Du vil bedst kunne tåle Betaferon i opstarten af behandlingen, hvis du starter med en lav dosis, som gradvist øges til den fulde standarddosis (se første del af indlægssedlen, punkt 3 "Sådan skal du **bruge** Betaferon").

Injektionssprøjterne i denne titreringspakning er mærket således, at den passende dosis indsprøjtes (0,25, 0,5, 0,75 eller 1,0 ml).

### ► Kontrol af pakningens indhold

I Betaferon-titreringspakningen er der 4 tredobbelte pakninger med hver deres farve og nummer. Hver pakning indeholder:

- 3 Betaferon-hætteglas (med pulver til injektionsvæske, opløsning)
- 3 fyldte injektionssprøjter med solvens til Betaferon-pulveret (natriumchloridinjektionsvæske 5,4 mg/ml (0.54 % vægt/vol.))
- 3 tilpasningsstykker til hætteglas med en fastgjort kanyler
- 6 spritservietter

Hver tredobbelt pakning indeholder de injektionssprøjter, som du skal bruge til at forberede hver dosis. Injektionssprøjterne har en speciel markering, som passer til den ønskede dosis.

Følg venligst nedenstående behandlingsvejledning grundigt. Ved hvert titreringsstrin skal du anvende al solvensen i injektionssprøjten til at opløse Betaferon-pulveret, og derefter trække den foreskrevne dosis op i injektionssprøjten.

Start med den **gule tredobbelte pakning**, der er tydeligt mærket med nummer "1" i pakningens øverste højre hjørne.

Denne første tredobbelte pakning skal anvendes til behandlingsdagene 1, 3 og 5.

Pakningen indeholder særligt mærkede injektionssprøjter, der er mærket med **0,25 ml**. Dette vil hjælpe dig med kun at indsprøjte den foreskrevne dosis.

Når du har brugt den første gule pakning, skal du begynde at bruge den **røde tredobbelte pakning**, som er tydeligt mærket med nummer "2" i pakningens øverste højre hjørne.

Denne anden tredobbelte pakning skal anvendes til behandlingsdagene 7, 9 og 11.

Pakningen indeholder særligt mærkede injektionssprøjter, der er mærket med **0,5 ml**. Dette vil hjælpe dig med kun at indsprøjte den foreskrevne dosis.

Når du har brugt den røde pakning, skal du begynde at bruge den **grønne tredobbelte pakning**, som er tydeligt mærket med nummer "3" i pakningens øverste højre hjørne.

Denne tredje tredobbelte pakning skal anvendes til behandlingsdagene 13, 15 og 17.

Pakningen indeholder særligt mærkede injektionssprøjter, der er mærket med **0,75 ml**. Dette vil hjælpe dig med kun at indsprøjte den foreskrevne dosis.

Til sidst, når du har brugt den grønne pakning, skal du begynde at bruge den **blå tredobbelte pakning**, som er tydeligt mærket med nummer "4" i pakningens øverste højre hjørne.

Denne sidste tredobbelte pakning skal anvendes til behandlingsdagene 19, 21 og 23.

Pakningen indeholder injektionssprøjter, der er mærket med **0,25, 0,5, 0,75 og 1,0 ml**. Med den tredobbelte pakning mærket "4" kan du indsprøjte den fulde dosis på 1,0 ml.

Du kan finde en detaljeret beskrivelse af, hvordan du forbereder og bruger Betaferon-pulveret i punkt 3 "Sådan skal du **bruge** Betaferon" i første del af indlægssedlen og i tillægget "Fremgangsmåde, når du selv skal indsprøjte medicinen" i anden del af indlægssedlen.

Desuden vil du få brug for en affaldsbeholder til brugte injektionssprøjter og kanyler.