

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Betaferon 250 Mikrogramm/ml, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml der rekonstituierten Lösung enthält 250 Mikrogramm (8,0 Mio. I.E.) rekombinantes Interferon beta-1b*.

1 Durchstechflasche Betaferon enthält 300 Mikrogramm (9,6 Mio. I.E.) rekombinantes Interferon beta-1b.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

* gentechnisch hergestellt mittels eines Stammes von *Escherichia coli*

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Steriles, weißes bis weißliches Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Betaferon wird angewendet zur Behandlung von

- Patienten mit erstmaligem demyelinisierendem Ereignis mit aktivem entzündlichem Prozess, wenn dieses Ereignis schwer genug ist, um eine intravenöse Kortikosteroidtherapie zu rechtfertigen, wenn mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden und wenn bei diesen Patienten der Beurteilung zufolge ein hohes Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1).
- Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose, die in den letzten zwei Jahren zwei oder mehr Schübe durchgemacht haben.
- Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d. h. klinische Schübe erfahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie mit Betaferon sollte unter der Aufsicht eines mit der Behandlung der Krankheit erfahrenen Arztes begonnen werden.

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis Betaferon beträgt 250 Mikrogramm (8,0 Mio. I.E.), enthalten in 1 ml der rekonstituierten Lösung (siehe Abschnitt 6.6), die jeden zweiten Tag subkutan injiziert wird.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine klinischen oder pharmakokinetischen Studien bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. In begrenztem Umfang vorliegende veröffentlichte Daten deuten jedoch darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen von 12–16 Jahren, denen Betaferon 8,0 Mio. I.E. jeden zweiten Tag subkutan injiziert wird, ähnlich ist wie bei Erwachsenen. Zur Anwendung von Betaferon bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine Daten vor. Daher sollte Betaferon bei dieser Patientenpopulation nicht angewendet werden.

Im Allgemeinen wird zu Beginn der Therapie eine Auftitrierung der Dosis empfohlen.

Die Behandlung sollte mit einer Dosis von 62,5 Mikrogramm (0,25 ml) begonnen werden, die subkutan jeden zweiten Tag verabreicht werden. Anschließend sollte die Dosis langsam auf 250 Mikrogramm (1,0 ml) jeden zweiten Tag gesteigert werden (siehe Tabelle A). Sollten erhebliche unerwünschte Wirkungen auftreten, kann die Titrationsphase angepasst werden. Um eine adäquate Wirksamkeit zu erzielen, sollte eine Dosis von 250 Mikrogramm (1,0 ml) jeden zweiten Tag erreicht werden.

Eine Aufdosierungspackung, die sich aus vier Dreierpackungen zusammensetzt, ist für die Titrationsphase und die anfängliche Behandlung des Patienten mit Betaferon erhältlich. Diese Packung deckt den Bedarf des Patienten für die ersten 12 Injektionen. Die Dreierpackungen sind in unterschiedlichen Farben markiert (siehe Abschnitt 6.5).

Tabelle A: Schema für die Dosistitration*

Behandlungstag	Dosis	Volumen
1, 3, 5	62,5 Mikrogramm	0,25 ml
7, 9, 11	125 Mikrogramm	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 Mikrogramm	0,75 ml
19, 21, 23 et seq.	250 Mikrogramm	1,0 ml

* Sollten erhebliche unerwünschte Wirkungen auftreten, kann die Titrationsphase angepasst werden.

Die optimale Dosis ist nicht eindeutig geklärt.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist nicht bekannt, wie lange behandelt werden sollte. Es liegen Nachbeobachtungsdaten aus kontrollierten klinischen Prüfungen zu Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose über bis zu 5 Jahren und zu Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose über bis zu 3 Jahren vor. Bei schubweise verlaufender Multipler Sklerose hat sich eine Wirksamkeit der Therapie über die ersten 2 Jahre gezeigt. Die verfügbaren Daten für die folgenden 3 Jahre stimmen überein mit der anhaltenden Wirksamkeit der Behandlung über den gesamten Zeitraum.

Bei Patienten mit erstmaligem auf eine Multiple Sklerose hinweisendem klinischen Ereignis wurde das Fortschreiten zu einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose über einen Zeitraum von fünf Jahren signifikant verzögert.

Bei schubweise verlaufender Multipler Sklerose mit weniger als zwei Schüben in den letzten zwei Jahren wird eine Behandlung mit Betaferon nicht empfohlen. Ebenso wenig wird die Behandlung mit Betaferon empfohlen bei Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, bei denen es in den letzten 2 Jahren zu keinem akuten Krankheitsgeschehen gekommen ist.

Wenn der Behandlungserfolg ausbleibt, z. B. wenn über einen Zeitraum von sechs Monaten eine kontinuierliche Zunahme des Expanded Disability Status Scale (EDSS)-Wertes eintritt oder wenn trotz Betaferon-Behandlung eine Therapie mit ACTH oder Kortikosteroiden mit drei oder mehr Behandlungszyklen innerhalb eines Jahres erforderlich wird, sollte die Behandlung mit Betaferon beendet werden.

Art der Anwendung

Zur subkutanen Injektion.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Patienten mit Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes Interferon- β , Humanalbumin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile in der Anamnese.
- Patienten mit bestehenden schweren Depressionen und/oder Suizidneigungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).
- Bei Patienten mit dekompensierter Leberinsuffizienz (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Erkrankungen des Immunsystems

Die Gabe von Zytokinen bei Patienten mit vorbestehender monoklonaler Gammopathie wurde in Zusammenhang gebracht mit der Entwicklung eines Capillary-Leak-Syndroms mit schockähnlichen Symptomen und tödlichem Ausgang.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

In seltenen Fällen wurde unter Betaferon eine Pankreatitis festgestellt, die oft mit einer Hypertriglyzeridämie einherging.

Erkrankungen des Nervensystems

Betaferon sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit vorbestehenden oder aktuellen depressiven Störungen, insbesondere bei Patienten mit früher vorhandener Suizidneigung. Es ist bekannt, dass Depression und Suizidneigung bei Patienten mit Multipler Sklerose und Interferonbehandlung vermehrt auftreten. Patienten die mit Betaferon behandelt werden, sollen angewiesen werden, Symptome einer Depression oder Suizidneigung unmittelbar ihrem behandelnden Arzt zu berichten. Patienten, die an Depression leiden, sollten während der Therapie mit Betaferon engmaschig beobachtet und entsprechend behandelt werden. Gegebenenfalls ist ein Abbruch der Betaferon-Behandlung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Betaferon sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese und bei Patienten, die mit Antiepileptika behandelt werden, besonders bei solchen Patienten, deren Epilepsie nicht adäquat mit Antiepileptika kontrolliert werden kann (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Das Präparat enthält Humanalbumin und birgt daher ein potentiell Risiko der Übertragung viraler Erkrankungen. Das theoretische Risiko für die Übertragung der Creutzfeld-Jacob-Krankheit (CJK) kann nicht ausgeschlossen werden.

Labortests

Regelmäßige Schilddrüsenfunktionstests werden empfohlen bei Patienten mit einer Funktionsstörung der Schilddrüse in der Anamnese oder bei medizinischer Indikation.

Es wird empfohlen, neben den normalerweise im Rahmen der Behandlung von Patienten mit Multipler Sklerose erforderlichen Labortests, vor Behandlungsbeginn sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Betaferon ein großes Blutbild einschließlich differentieller Bestimmung der Leukozytenzahlen und Bestimmung der Thrombozytenzahlen zu erstellen und klinisch chemische Parameter einschließlich Leberwerte (z. B. AST [SGOT], ALT [SGPT] und Gamma-GT) zu

bestimmen. Auch beim Fehlen klinischer Symptome sollten diese Tests anschließend periodisch fortgesetzt werden.

Bei Patienten mit Anämie, Thrombopenie, Leukopenie (allein oder in Kombination) ist möglicherweise eine häufigere Kontrolle von großem Blutbild, einschließlich von Differentialblutbild und Thrombozytenzahlen erforderlich. Patienten, bei denen sich eine Neutropenie entwickelt, sollten engmaschig hinsichtlich des Auftretens von Fieber oder eines Infektes beobachtet werden. Über Thrombopenie mit massiv verringerter Thrombozytenzahl wurde berichtet.

Leber- und Gallenerkrankungen

Während klinischer Studien traten bei mit Betaferon behandelten Patienten sehr häufig asymptomatische – zumeist leichte und vorübergehende – Erhöhungen der Transaminasewerte auf. Bei Patienten unter Therapie mit Betaferon wurde - wie auch für andere Interferone - selten über schwere Leberschädigung einschließlich Fälle von Leberversagen berichtet. Die schwerwiegendsten Fälle traten häufig bei Patienten auf, die andere mit Lebertoxizität assoziierte Medikamente oder Substanzen erhielten oder bei Bestehen gleichzeitiger Erkrankungen (z. B. metastasierende maligne Erkrankungen, schwere Infektionen und Sepsis oder Alkoholmissbrauch).

Patienten müssen auf Anzeichen von Leberversagen hin überwacht werden. Erhöhte Transaminasewerte müssen engmaschig kontrolliert werden. Bei signifikanter Erhöhung oder wenn Symptome auftreten, die mit klinischen Symptomen wie Gelbsucht assoziiert sind, muss in Erwägung gezogen werden, Betaferon abzusetzen. Sind klinische Anzeichen eines Leberschadens nicht vorhanden und die Leberenzymwerte wieder im Normbereich, kann erwogen werden, wieder mit der Therapie zu beginnen. Im weiteren Therapieverlauf muss die Leberfunktion sorgfältig überwacht werden.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sollte die Anwendung von Interferon beta mit Vorsicht erfolgen und es sollte eine engmaschige Überwachung dieser Patienten in Betracht gezogen werden.

Nephrotisches Syndrom

Fälle von nephrotischem Syndrom mit unterschiedlichen zugrundeliegenden Nephropathien, einschließlich der kollabierenden Form der fokal segmentalen Glomerulosklerose (FSGS), Minimal-Change-Glomerulonephritis (MCG), membranproliferativen Glomerulonephritis (MPGN) und membranösen Glomerulopathie (MGN) wurden während der Behandlung mit Interferon beta Produkten berichtet. Ereignisse wurden zu verschiedenen Zeitpunkten der Behandlung berichtet und können nach mehreren Jahren der Behandlung mit Interferon beta auftreten. Eine regelmäßige Überprüfung auf frühe Anzeichen oder Symptome, wie z. B. Ödeme, Proteinurie und Nierenfunktionsstörungen, besonders bei Patienten mit einem erhöhten Risiko von Nierenerkrankungen, wird empfohlen. Eine sofortige Behandlung des nephrotischen Syndroms ist erforderlich und ein Abbruch der Behandlung mit Betaferon sollte in Erwägung gezogen werden.

Herzkrankungen

Betaferon sollte bei Patienten mit vorbestehenden Herzkrankungen mit Vorsicht angewendet werden. Patienten mit vorbestehender relevanter Herzkrankung wie Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit oder Herzrhythmusstörungen, sollten insbesondere zu Beginn der Behandlung mit Betaferon auf eine Verschlechterung des kardialen Zustands überwacht werden.

Betaferon besitzt zwar keine bekannte direkte kardiotoxische Wirkung, die Symptome des mit Beta-Interferonen einhergehenden Grippe-artigen Syndroms können sich für Patienten mit vorbestehender relevanter Herzkrankung jedoch als belastend erweisen. Im Rahmen der Postmarketing-Phase gingen sehr selten Berichte über eine Verschlechterung des kardialen Zustands bei Patienten mit vorbestehender relevanter Herzkrankung ein, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit dem Beginn einer Betaferon-Therapie standen.

Seltene Fälle von Kardiomyopathie wurden berichtet. Wenn ein solcher Fall eintritt, und der Verdacht eines Zusammenhangs mit Betaferon besteht, soll die Behandlung abgebrochen werden.

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA) und hämolytische Anämie (HA)

Bei der Behandlung mit Interferon beta-Arzneimitteln wurden Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie, die sich als thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) oder hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) manifestierten, einschließlich Fälle mit Todesfolge, berichtet. Zu den frühen klinischen Zeichen gehören Thrombozytopenie, Neuauftreten einer Hypertonie, Fieber, ZNS-Symptome (z. B. Verwirrtheit und Parese) und eingeschränkte Nierenfunktion. Zu den Laborbefunden, die auf TMA hinweisen können, gehören verminderte Thrombozytenzahlen, erhöhter Serum-Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel aufgrund von Hämolyse sowie Schistozysten (fragmentierte Erythrozyten) im Blutausstrich. Daher werden beim Beobachten klinischer Zeichen einer TMA weitere Untersuchungen des Thrombozytenspiegels, der Serum-LDH, des Blutausstriches und der Nierenfunktion empfohlen. Darüber hinaus wurden Fälle von HA, die nicht mit TMA in Zusammenhang gebracht wurden, einschließlich Immun-HA mit Interferon beta Produkten gemeldet. Es wurden lebensbedrohliche und tödliche Fälle gemeldet. Fälle von TMA und/oder HA wurden zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung berichtet und können mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Interferon beta auftreten. Bei Diagnose einer TMA und/oder HA und wenn ein Zusammenhang zu Betaferon vermutet wird, ist eine umgehende Behandlung (im Fall einer TMA ggf. mit Plasmaaustausch) erforderlich und ein sofortiges Absetzen von Betaferon wird empfohlen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (seltene, aber schwere akute Reaktionen wie Bronchospasmus, Anaphylaxie und Urtikaria) können auftreten. Bei schweren Reaktionen sollen die Behandlung mit Betaferon abgebrochen und geeignete ärztliche Maßnahmen ergriffen werden.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Bei Patienten, die Betaferon anwenden, sind Reaktionen an der Injektionsstelle einschließlich Infektionen an der Injektionsstelle und Nekrosen an der Injektionsstelle berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Die Nekrose an der Injektionsstelle kann ausgedehnt sein und sowohl die Muskelfaszie als auch das Fettgewebe betreffen und deshalb zur Narbenbildung führen. Gelegentlich sind Abtragungen nekrotischen Gewebes und seltener Hauttransplantationen erforderlich. Die Wundheilung kann bis zu 6 Monaten dauern.

Tritt beim Patienten eine Hautläsion auf, die mit Schwellung oder Flüssigkeitsabsonderung aus der Injektionsstelle verbunden sein kann, soll der Patient den Arzt konsultieren, bevor er die Betaferon-Injektionen fortsetzt.

Falls bei dem Patienten mehrere Läsionen bestehen, sollte die Behandlung mit Betaferon bis zur Abheilung der Läsion unterbrochen werden. Patienten mit einzelnen Läsionen können, vorausgesetzt die Nekrose ist nicht zu ausgedehnt, die Behandlung mit Betaferon fortsetzen, da bei einigen Patienten eine Abheilung der Nekrosen während der Behandlung mit Betaferon stattgefunden hat.

Um das Risiko des Entstehens einer Infektion und einer Nekrose an der Injektionsstelle zu minimieren, sollen Patienten unterrichtet werden über:

- Anwendung einer aseptischen Injektionstechnik
- Wechsel der Injektionsstelle bei jeder Applikation.

Die Inzidenz von Reaktionen an der Injektionsstelle lässt sich durch Anwendung eines Autoinjektors vermindern. In der pivotalen Studie zu Patienten mit erstmaligem auf eine Multiple Sklerose hinweisendem klinischen Ereignis wurde von der Mehrzahl der Patienten ein Autoinjektor angewendet. In dieser Studie wurden Reaktionen an der Injektionsstelle sowie Nekrosen an der Injektionsstelle seltener beobachtet als in den anderen pivotalen Studien.

Der Vorgang der Selbstinjektion durch den Patienten soll regelmäßig überprüft werden, besonders dann, wenn Reaktionen an den Injektionsstellen aufgetreten sind.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutisch angewandten Proteinen kann es potentiell zu einer Immunogenität kommen. In kontrollierten klinischen Prüfungen wurden alle 3 Monate Serumproben entnommen, um zu kontrollieren, ob Antikörper gegen Betaferon aufgetreten waren.

In den unterschiedlichen kontrollierten klinischen Prüfungen zu schubweise verlaufender Multipler Sklerose und sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose trat bei 23 % bis 41 % der Patienten im Serum eine Interferon beta-1b-neutralisierende Aktivität auf, die durch mindestens zwei aufeinander folgende positive Titer bestätigt wurde. Von diesen Patienten wechselten zwischen 43 % und 55 % während der darauf folgenden Beobachtungsphase der jeweiligen Studie auf einen stabilen negativen Antikörper-Status (auf der Basis von zwei aufeinander folgenden Antikörper-Titern).

Die Entwicklung einer neutralisierenden Aktivität in diesen Studien ist assoziiert mit einem Rückgang der klinischen Wirksamkeit, jedoch ausschließlich in bezug auf die Schubhäufigkeit. Einige Analysen lassen vermuten, dass dieser Effekt bei Patienten mit höheren Titern von neutralisierender Aktivität stärker ausgeprägt sein könnte.

In der Studie an Patienten mit erstmaligem auf eine Multiple Sklerose hinweisenden klinischen Ereignis wurde im Rahmen der alle 6 Monate vorgenommenen Bestimmungen mindestens einmal eine neutralisierende Aktivität bei 32 % (89) der Patienten, die sofort mit Betaferon behandelt wurden, beobachtet; von diesen kehrten 60 % (53) basierend auf der letzten verfügbaren Beurteilung innerhalb des Zeitraums von fünf Jahren auf einen negativen Status zurück. Während dieses Zeitraums war das Auftreten einer neutralisierenden Aktivität mit einem signifikanten Anstieg von neuen aktiven Läsionen und von T2 Läsionsvolumen in der Magnetresonanztomographie verbunden. Dies schien aber nicht im Zusammenhang mit einer Verminderung der klinischen Wirksamkeit zu stehen (in Bezug auf die Zeit bis zu einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose (CDMS), die Zeit bis zur nachweislichen Verschlechterung des EDSS-Wertes und die Schubrate).

Neue unerwünschte Ereignisse wurden nicht mit dem Auftreten neutralisierender Aktivität in Verbindung gebracht.

In-vitro-Untersuchungen haben Kreuzreaktionen von Betaferon mit natürlichem Interferon beta gezeigt. Jedoch wurde dies nicht in vivo untersucht, und die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist ungewiss.

Die wenigen nicht schlüssigen Daten von Patienten mit beendeter Betaferon-Behandlung, bei denen sich eine neutralisierende Aktivität entwickelt hat, lassen keine Schlussfolgerungen zu.

Die Entscheidung, die Behandlung fortzusetzen oder abzubrechen, sollte sich eher an sämtlichen Aspekten des Krankheitsstatus des Patienten als allein am Status der neutralisierenden Aktivität orientieren.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die Auswirkung der Behandlung mit Betaferon (250 Mikrogramm = 8,0 Mio. I.E. jeden zweiten Tag) auf den Arzneimittelmetabolismus bei Multipler Sklerose ist nicht bekannt. Die Behandlung von Schüben mit Kortikosteroiden oder ACTH über Zeiträume von bis zu 28 Tagen wurde von Patienten, die Betaferon erhielten, gut vertragen.

Wegen mangelnder klinischer Erfahrung bei Multipler Sklerose wird die Betaferon-Behandlung zusammen mit anderen Immunmodulatoren außer Kortikosteroiden oder ACTH nicht empfohlen.

Es ist berichtet worden, dass Interferone die Aktivität der Zytochrom-P450-abhängigen hepatischen Enzyme bei Menschen und Tieren verringern können. Bei gleichzeitiger Anwendung anderer Substanzen, die eine geringe therapeutische Breite besitzen und deren Clearance stark abhängig vom Zytochrom-P450-System ist, z. B. Antiepileptika, soll Betaferon mit Vorsicht angewendet werden. Zusätzliche Vorsicht ist geboten bei jeder Co-Medikation, die einen Effekt auf das hämatopoetische System hat.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Antiepileptika durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitreichende Erfahrungen (mehr als 1000 Schwangerschaftsausgänge) aus Interferon-beta-Registern, nationalen Registern und nach Markteinführung deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende angeborene Fehlbildungen nach Exposition vor der Empfängnis oder im ersten Schwangerschaftstrimenon hin. Die Dauer der Exposition während des ersten Trimenons ist jedoch nicht genau bekannt, da die Daten zu einem Zeitpunkt erhoben wurden, als die Anwendung von Interferon beta während der Schwangerschaft kontraindiziert war und die Behandlung wahrscheinlich unterbrochen wurde, als eine Schwangerschaft festgestellt und/oder bestätigt wurde. Die Erfahrungen mit einer Exposition während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons sind sehr begrenzt.

Basierend auf Daten aus Tierstudien (siehe Abschnitt 5.3) besteht ein potenziell erhöhtes Risiko für Spontanaborte. Das Risiko von Spontanaborten bei mit Interferon beta exponierten schwangeren Frauen kann anhand der derzeit vorliegenden Daten nicht ausreichend bewertet werden, aber die Daten weisen bisher nicht auf ein erhöhtes Risiko hin.

Falls klinisch erforderlich, kann die Anwendung von Betaferon während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Begrenzte Informationen zum Übergang von Interferon beta-1b in die Muttermilch, zusammen mit den chemisch/physiologischen Eigenschaften von Interferon beta, lassen vermuten, dass die in die Muttermilch ausgeschiedenen Mengen an Interferon beta-1b vernachlässigbar sind. Es werden keine schädlichen Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind erwartet.

Betaferon kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Es wurden keine Untersuchungen zur Fertilität durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Unerwünschte zentralnervöse Wirkungen, die mit dem Gebrauch von Betaferon zusammenhängen, können bei entsprechend veranlagten Patienten die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr und die Bedienung von Maschinen beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zu Beginn der Behandlung sind unerwünschte Wirkungen häufig, diese klingen aber im Allgemeinen bei weiterer Behandlung ab. Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen waren ein grippeähnlicher Symptomenkomplex (Fieber, Schüttelfrost, Gelenkschmerzen, Unwohlsein, Schwitzen, Kopfschmerzen oder Muskelschmerzen), der im Wesentlichen durch die pharmakologischen Wirkungen des Arzneimittels hervorgerufen wird und Reaktionen an der Injektionsstelle. Häufig kam es nach der Injektion von Betaferon zu Reaktionen an der Injektionsstelle. Rötung, Schwellung, Verfärbung, Entzündung, Schmerz, Überempfindlichkeit, Infektion, Nekrose und unspezifische Reaktionen standen in einem signifikanten Zusammenhang mit der Betaferon-Behandlung in der Dosis von 250 Mikrogramm (8,0 Mio. I.E.).

Zu den schwerwiegendsten Nebenwirkungen, über die berichtet wurde, gehören die thrombotische Mikroangiopathie (TMA) und die hämolytische Anämie (HA).

Im Allgemeinen wird zu Beginn der Behandlung eine Auftitrierung der Dosis empfohlen, um die Verträglichkeit von Betaferon zu verbessern (siehe Abschnitt 4.2). Grippeähnliche Symptome lassen sich außerdem durch Verabreichung eines nicht-steroidalen Entzündungshemmers verringern. Die Häufigkeit von Reaktionen an der Injektionsstelle lässt sich durch Anwendung eines Autoinjektors vermindern.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Liste unerwünschter Ereignisse basiert auf Berichten aus klinischen Studien und aus Beobachtungen der Anwendung nach Markteinführung von Betaferon (*sehr häufig* $\geq 1/10$, *häufig* $\geq 1/100$, $< 1/10$, *gelegentlich* $\geq 1/1.000$, $< 1/100$, *selten* $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$, *sehr selten* $< 1/10.000$)).

Zur Beschreibung einer bestimmten Reaktion und ihrer Synonyme und verwandten Störungen wurde der am besten geeignete MedDRA-Term gewählt.

Tabelle 1: Auf der Grundlage von Berichten aus klinischen Studien und nach Markteinführung identifizierte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) (Häufigkeiten – soweit bekannt – berechnet auf der Basis von gepoolten Daten aus klinischen Studien)

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Abnahme der Lymphozytenzahl (<1.500/mm ³) ^e , Abnahme der Leukozytenzahl (<3.000/mm ³) ^e , Abnahme der absoluten Neutrophilenzahl (<1.500/mm ³) ^e	Lymphadenopathie, Anämie	Thrombozytopenie	Thrombotische Mikroangiopathie ^d , einschließlich thrombotischer thrombozytopenischer Purpura/hämolytisch-urämisches Syndrom ^b	Hämolytische Anämie ^{a,d}
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische Reaktionen	Kapillarlecksyndrom bei vorbestehender monoklonaler Gammopathie ^a
Endokrine Erkrankungen		Hypothyreose		Hyperthyreose, Schilddrüsenerkrankungen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme, Gewichtsverlust	Anstieg der Triglyzeride im Blut	Anorexie ^a	
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrtheit	Suizidversuch (siehe auch Abschnitt 4.4), emotionale Instabilität		Depression, Angst
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit		Krampfanfälle		Schwindel
Herzerkrankungen		Tachykardie		Kardiomyopathie ^a	Palpitationen
Gefäßerkrankungen		Hypertonie			Vasodilatation

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe		Bronchospasmus ^a	Pulmonale arterielle Hypertonie ^e
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominelle Schmerzen			Pankreatitis	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
Leber- und Gallenerkrankungen	Anstieg der Alaninaminotransferase (ALAT > 5-mal Ausgangswert) ^e	Anstieg der Aspartataminotransferase (ASAT > 5-mal Ausgangswert) ^e , Anstieg der Bilirubin-Spiegel im Blut	Anstieg der Gamma-glutamyltransferase, Hepatitis	Leberschaden, Leberinsuffizienz ^a	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautausschlag, Hauterkrankung	Urtikaria, Pruritus, Alopezie	Hautverfärbung		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie, Hypertonie, Arthralgie				Arzneimittel-induzierter Lupus erythematodes
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harndrang		Nephrotisches Syndrom, Glomerulosklerose (siehe Abschnitt 4.4) ^{a,b}		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Menorrhagie, Impotenz, Metrorrhagie			Menstruationsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Injektionsstelle (verschiedener Art ^f), Grippe-ähnliche Symptome (Komplex ^g), Schmerzen, Fieber, Schüttelfrost,	Nekrose an der Injektionsstelle, Thoraxschmerzen, Unwohlsein			Schwitzen

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Häufigkeit nicht bekannt
	Periphere Ödeme, Asthenie				
<p><i>a UAW, die ausschließlich nach der Markteinführung bekannt geworden sind</i></p> <p><i>b Klassenbezeichnung gilt für alle Interferon beta-Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.4).</i></p> <p><i>c Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte, siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten.</i></p> <p><i>d Es wurden lebensbedrohliche und/oder tödliche Fälle gemeldet.</i></p> <p><i>e Laborwertveränderung</i></p> <p><i>f Reaktion an der Injektionsstelle (verschiedener Art) umfasst alle an der Injektionsstelle auftretenden unerwünschten Ereignisse (außer Nekrose an der Injektionsstelle), z. B. die folgenden Begriffe: Atrophie an der Injektionsstelle, Ödem an der Injektionsstelle, Blutung an der Injektionsstelle, Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle, Infektion an der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle, Raumforderung an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle und Reaktion an der Injektionsstelle.</i></p> <p><i>g „Grippeähnlicher Symptomkomplex“ bezeichnet das Grippe-syndrom und/oder eine Kombination aus mindestens zwei unerwünschten Ereignissen aus Fieber, Schüttelfrost, Myalgie, Unwohlsein, Schwitzen.</i></p>					

Pulmonale arterielle Hypertonie

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Produkten, die Interferon beta enthalten, wurde über Fälle von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) berichtet. Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemeldet, unter anderem bis zu einigen Jahren nach dem Behandlungsbeginn mit Interferon beta.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Interferon beta-1b wurde erwachsenen Krebspatienten in individueller Dosierung bis zu 5.500 Mikrogramm (176 Mio. I.E.) intravenös 3 x pro Woche verabreicht, ohne schwerwiegende unerwünschte Auswirkungen auf Vitalfunktionen zu verursachen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytokine, Interferone,
ATC-Code: L03 AB 08

Wirkmechanismus

Interferone gehören zu den Zytokinen, natürlich vorkommenden Proteinen. Die Molekulargewichte von Interferonen liegen im Bereich von 15.000 bis 21.000 Dalton. Es wurden drei Hauptklassen von Interferonen identifiziert: Alpha-, Beta- und Gamma-Interferone. Die biologischen Wirkungen von Alpha-, Beta- und Gamma-Interferonen überlappen sich zwar, sind jedoch unterschiedlich. Die Wirkungen von Interferon beta-1b sind speziesspezifisch, sodass die wichtigsten pharmakologischen Informationen über Interferon beta-1b aus Untersuchungen an menschlichen Zellkulturen oder aus *In-vivo*-Studien am Menschen stammen.

Für Interferon beta-1b konnten sowohl antivirale als auch immunregulatorische Wirkungen nachgewiesen werden. Die Wirkungsweise von Interferon beta-1b bei Multipler Sklerose ist nicht genau geklärt. Es ist jedoch bekannt, dass die biologischen Eigenschaften von Interferon beta-1b, die die Immunantwort beeinflussen, durch seine Wechselwirkungen mit spezifischen Zellrezeptoren auf der Oberfläche menschlicher Zellen vermittelt werden. Die Bindung von Interferon beta-1b an diese Rezeptoren führt zur Bildung einer Reihe von Genprodukten, die als Mediatoren der biologischen Wirkungen von Interferon beta-1b betrachtet werden. Eine Reihe dieser Produkte wurde im Serum und in Zellfraktionen im Blut von Patienten nachgewiesen, die mit Interferon beta-1b behandelt wurden. Interferon beta-1b führt sowohl zu einer Verminderung der Bindungsaffinität als auch zu einer Verstärkung von Internalisierung und Abbau des Interferon gamma Rezeptors. Außerdem verstärkt Interferon beta-1b die Suppressoraktivität peripherer Lymphozyten.

Gesonderte Untersuchungen zum Einfluss von Betaferon auf das Herz-Kreislauf-System, das Atmungssystem und die Funktion endokriner Organe wurden nicht durchgeführt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

RR-MS

Es wurde eine kontrollierte klinische Studie zu Betaferon bei Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose durchgeführt, die ohne Hilfe gehfähig waren (EDSS-Wert zu Studienbeginn: 0-5,5). Bei den Patienten, die Betaferon erhielten, kam es zu einem Rückgang der Schubhäufigkeit (30 %) und Schwere der klinischen Schübe sowie der Zahl der krankheitsbedingten Krankenhausaufenthalte. Darüber hinaus verlängerte sich das schubfreie Intervall. Es gibt keinen Hinweis für einen Einfluss von Betaferon auf die Dauer der Schübe oder auf die Symptome zwischen den Schüben und bei der schubweise verlaufenden Multiplen Sklerose wurde keine signifikante Wirkung auf das Fortschreiten der Erkrankung beobachtet.

SP-MS

Es wurden zwei kontrollierte klinischen Studien zu Betaferon bei insgesamt 1657 Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose (EDSS-Werte zu Studienbeginn: 3-6,5, d. h. die Patienten waren gehfähig) durchgeführt. Patienten mit leichten Erkrankungsformen und solche, die nicht gehfähig waren, wurden nicht untersucht. Die beiden Studien zeigten übereinstimmende Ergebnisse für die primäre Erfolgsgröße „Zeit bis zum nachweislichen Fortschreiten der Erkrankung“, d. h. eine Verschlimmerung des Behinderungsgrades konnte hinausgezögert werden.

Eine der beiden Studien zeigte nachweislich bei den mit Betaferon behandelten Patienten eine statistisch signifikante Verzögerung der Zeit bis zum Fortschreiten des Behinderungsgrades (Hazard-Ratio = 0,69; 95%-Konfidenzintervall (0,55-0,86), $P = 0,0010$, entsprechend einer 31-%igen Risikominderung durch Betaferon) und der Zeit bis zur Rollstuhlabhängigkeit (Hazard-Ratio = 0,61; 95%-Konfidenzintervall (0,44-0,85), $P=0,0036$, entsprechend einer 39-%igen Risikominderung durch Betaferon). Dieser Effekt hielt über die Beobachtungsphase von bis zu 33 Monaten hinweg an. Der Behandlungseffekt war bei den Patienten aller untersuchten Behinderungsstufen sowie unabhängig von akuten Schüben festzustellen.

In der zweiten klinischen Prüfung zu Betaferon bei Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose wurde keine Verzögerung der Zeit bis zur Verschlimmerung der Behinderung beobachtet. Es liegen Hinweise darauf vor, dass die in dieser Studie untersuchten Patienten insgesamt weniger akute Krankheitsgeschehen zeigten als die in der anderen Studie untersuchten Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose.

Bei der retrospektiven Metaanalyse, in die die Daten beider Studien einfließen, wurde ein statistisch signifikanter Gesamtbehandlungseffekt festgestellt ($P = 0,0076$; 8,0 Mio. I.E. Betaferon versus alle Placebo-Patienten).

Retrospektive Subgruppen-Analysen ergaben, dass mit einem Behandlungseffekt auf das Fortschreiten der Behinderung am ehesten bei Patienten mit akutem Krankheitsgeschehen vor Beginn der Behandlung zu rechnen ist [Hazard-Ratio 0,72, 95%-Konfidenzintervall (0,59- 0,88), $P = 0,0011$,

entsprechend einer 28-%igen Risikominderung durch Betaferon bei Patienten im Schub oder bei ausgeprägter Verschlechterung des EDSS-Wertes, 8,0 Mio. I.E. Betaferon versus alle Placebo-Patienten]. Diese retrospektiven Subgruppen-Analysen legten den Schluss nahe, dass Schübe sowie ausgeprägte Verschlechterungen der EDSS-Werte (EDSS >1 Punkte oder >½ Punkt bei EDSS-Werten ≥6 in den letzten zwei Jahren) die Identifikation von Patienten mit aktivem Krankheitsgeschehen erleichtern.

In beiden klinischen Studien zeigten mit Betaferon behandelte Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose einen Rückgang der Häufigkeit (30 %) klinischer Schübe. Es liegen keine Hinweise auf einen Einfluss von Betaferon auf die Schubdauer vor.

Erstmaliges, auf eine MS hinweisendes demyelinisierendes Ereignis

Eine kontrollierte Studie zu Betaferon wurde mit Patienten mit erstmaligem klinischem Ereignis und auf eine Multiple Sklerose hinweisendem MRT-Befund (mindestens zwei klinisch stille Läsionen im T2-gewichteten MRT) durchgeführt. Die Studie schloss Patienten mit monofokalem oder multifokalem Erkrankungsbeginn ein (d. h. Patienten mit klinischem Nachweis einer einzelnen bzw. mindestens zweier Läsionen des Zentralnervensystems). Andere Erkrankungen als die Multiple Sklerose, die die Symptome des Patienten besser erklären könnten, mussten ausgeschlossen worden sein. Diese Studie bestand aus zwei Phasen, einer Placebo-kontrollierten Phase, gefolgt von einer vorher geplanten Nachbeobachtungsphase. Die Placebo-kontrollierte Phase dauerte zwei Jahre oder bis der Patient eine klinisch gesicherte Multiple Sklerose (CDMS) entwickelte, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Nach der Placebo-kontrollierten Phase nahmen die Patienten an einer vorher geplanten Nachbeobachtungsphase mit Betaferon teil. So konnte der Effekt einer sofortigen Betaferon-Behandlung im Vergleich zu einem verzögerten Beginn untersucht werden. Dabei wurden Patienten verglichen, die zu Studienbeginn randomisiert Betaferon („Gruppe mit sofortiger Behandlung“) oder Placebo („Gruppe mit verzögerter Behandlung“) erhielten. Patienten und Prüfer blieben bezüglich der Zuteilung der Erstbehandlung weiterhin verblindet.

Tabelle 2: Primäre Wirksamkeitsergebnisse der BENEFIT- und der BENEFIT-Anschlussstudie

	Ergebnisse nach 2 Jahren Placebokontrollierte Phase		Ergebnisse nach 3 Jahren Offene Nachbeobachtung		Ergebnisse nach 5 Jahren Offene Nachbeobachtung	
	Betaferon 250 µg n=292	Placebo n=176	Betaferon 250 µg sofort n=292	Betaferon 250 µg verzögert n=176	Betaferon 250 µg sofort n=292	Betaferon 250 µg verzögert n=176
Anzahl der Patienten, die die Studienphase abgeschlossen haben	271 (93%)	166 (94%)	249 (85%)	143 (81%)	235 (80%)	123 (70%)
Primäre Wirksamkeitsvariablen						
Zeit bis zur CDMS						
Kaplan-Meier-Schätzungen	28%	45%	37%	51%	46%	57%

Risikoreduktion	47% gegenüber Placebo		41% gegenüber Betaferon verzögert		37% gegenüber Betaferon verzögert
Hazard-Ratio mit 95%-Konfidenzintervall	HR = 0,53 [0,39; 0,73]		HR = 0,59 [0,42; 0,83]		HR = 0,63 [0,48; 0,83]
Log-Rank-Test	p < 0,0001		p = 0,0011		p = 0,0027
Betaferon verlängerte die Zeit bis zur CDMS um 363 Tage, von 255 Tagen in der Placebogruppe auf 618 Tage in der Betaferon-Gruppe (basierend auf den 25. Perzentilen)					
Zeit bis zur McDonald-MS					
Kaplan-Meier-Schätzungen	69%	85%	Kein primärer Endpunkt		Kein primärer Endpunkt
Risikoreduktion	43% gegenüber Placebo				
Hazard-Ratio mit 95%-Konfidenzintervall	HR = 0,57 [0,46; 0,71]				
Log-Rank-Test	p < 0,00001				
Zeit bis zur gesicherten EDSS-Progression					
Kaplan-Meier-Schätzungen	Kein primärer Endpunkt		16%	24%	25% 29%
Risikoreduktion			40% gegenüber Betaferon verzögert		24% gegenüber Betaferon verzögert
Hazard-Ratio mit 95%-Konfidenzintervall			HR = 0,60 [0,39; 0,92]		HR = 0,76 [0,52; 1,11]
Log-Rank-Test			p = 0,022		p = 0,177

In der Placebo-kontrollierten Phase verzögerte Betaferon das Fortschreiten vom ersten klinischen Ereignis hin zu einer CDMS in statistisch signifikanter und klinisch relevanter Weise. Die Robustheit des Behandlungseffekts zeigte sich auch in der Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung hin zu einer Multiplen Sklerose gemäß den Kriterien nach McDonald (Tabelle 2).

Subgruppenanalysen nach Baseline-Faktoren erbrachten in allen untersuchten Subgruppen den Nachweis einer Wirksamkeit im Hinblick auf das Fortschreiten zu einer CDMS. Das Risiko des Fortschreitens zu einer CDMS innerhalb von 2 Jahren war bei monofokalen Patienten mit mindestens 9 T2-Läsionen oder Gd-Anreicherung im MRT des Gehirns zu Studienbeginn höher. Bei multifokalen Patienten war das CDMS-Risiko von den MRT-Befunden im Ausgangszustand unabhängig. Diese Patienten gelten aufgrund der sich aus dem klinischen Befund ergebenden disseminierten Erkrankung als mit einem hohen CDMS-Risiko behaftet. Es gibt derzeit keine auf breiter Basis anerkannte Definition für einen Hoch-Risiko-Patienten, obwohl ein mehr konservativer Ansatz von mindestens 9-T2-hyperintensiven Läsionen auf der Initialaufnahme und wenigstens einer neuen T2- oder einer neuen Gd-anreichernden Läsion auf einer Folgeaufnahme, die mindestens 1 Monat nach

Initialaufnahme gemacht wurde, ausgeht. In jedem Fall sollte eine Therapie nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, die als Patienten mit hohem Risiko eingestuft werden. Wie die hohe Rate von Studienabschlüssen zeigt (93 % in der Betaferon-Gruppe), wurde die Behandlung mit Betaferon gut angenommen. Um die Verträglichkeit von Betaferon zu verbessern, wurde eine Auftitrierung der Dosis vorgenommen und es wurden zu Beginn der Behandlung nicht-steroidale Antirheumatika verabreicht. Darüber hinaus wurde von der Mehrzahl der Patienten über den gesamten Studienzeitraum ein Autoinjektor verwendet.

In der offenen Nachbeobachtungsphase war der Behandlungseffekt auf CDMS nach 3 und 5 Jahren immer noch zu erkennen (Tabelle 2), obwohl die Mehrzahl der Patienten aus der Placebogruppe mindestens ab dem zweiten Jahr mit Betaferon behandelt wurden. Die EDSS-Progression (gesicherte Zunahme des EDSS-Werts um mindestens einen Punkt gegenüber Studienbeginn) fiel in der Gruppe mit sofortiger Behandlung geringer aus (Tabelle 2; signifikanter Effekt nach 3 Jahren, kein signifikanter Effekt nach 5 Jahren). Die Mehrzahl der Patienten in beiden Behandlungsgruppen zeigte während des 5-jährigen Zeitraums kein Fortschreiten der Behinderung. Eine belastbare Evidenz für einen Nutzen im Hinblick auf diesen Ergebnisparameter konnte für die „sofortige“ Behandlung nicht nachgewiesen werden. Es ergab sich kein auf sofortige Behandlung mit Betaferon zurückzuführender Vorteil hinsichtlich Lebensqualität (gemessen durch FAM – Functional Assessment of MS: Behandlungsergebnis-Index).

RR-MS, SP-MS und erstmaliges auf eine MS hinweisendes demyelinisierendes Ereignis

Betaferon erwies sich in allen Multiple-Sklerose-Studien bei der Reduktion des aktiven Krankheitsgeschehens (akutes entzündliches Geschehen im zentralen Nervensystem und bleibende Gewebeveränderungen) als wirksam, wie Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchungen zeigten. Das Verhältnis zwischen akutem Krankheitsgeschehen bei der Multiplen Sklerose, wie es im MRT erfasst werden kann, und dem klinischen Outcome wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht vollständig verstanden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Betaferon-Serumspiegel wurden bei Patienten und freiwilligen Probanden mit Hilfe eines nicht vollständig spezifischen Bioassays verfolgt. Maximale Serumkonzentrationen von etwa 40 I.E./ml wurden 1-8 Stunden nach subkutaner Injektion von 500 Mikrogramm (16,0 Mio. I.E.) Interferon beta-1b gefunden. In verschiedenen Studien wurden aus dem Serum mittlere Clearance-Raten bis zu $30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ und Dispositions-Halbwertszeiten bis zu 5 Stunden bestimmt.

Betaferon-Injektionen in zweitägigem Abstand führen nicht zu einem Anstieg der Serumspiegel. Die Pharmakokinetik scheint sich im Verlauf der Therapie nicht zu verändern.

Die absolute Bioverfügbarkeit von subkutan verabreichtem Interferon beta-1b betrug etwa 50 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur akuten Toxizität wurden nicht durchgeführt. Da Nager nicht auf humanes Interferon beta reagieren, wurden Untersuchungen mit wiederholter Verabreichung an Rhesus-Affen durchgeführt. Es wurde eine vorübergehende Hyperthermie sowie ein signifikanter Anstieg der Lymphozyten und eine signifikante Abnahme der Thrombozyten und der segmentierten neutrophilen Granulozyten beobachtet.

Langzeittoxizitätsstudien wurden nicht durchgeführt. Reproduktionsstudien mit Rhesus-Affen zeigten toxische Einflüsse auf das Muttertier und eine erhöhte Abortrate mit daraus resultierender pränataler Mortalität. Bei den überlebenden Tieren wurden keine Missbildungen festgestellt. Untersuchungen zur Fertilität wurden nicht durchgeführt. Einflüsse auf den Fruchtbarkeitszyklus von Affen wurden nicht beobachtet. Erfahrungen mit anderen Interferonen legen die Möglichkeit einer Beeinträchtigung der männlichen und weiblichen Fruchtbarkeit nahe.

In der einzigen Studie zur Genotoxizität (Ames-Test) wurde keine mutagene Wirkung beobachtet. Untersuchungen zur Karzinogenität wurden nicht durchgeführt. Ein *In-vitro*-Zelltransformationstest lieferte keine Hinweise auf ein tumorigenes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Durchstechflasche (mit Pulver für Injektionslösung):

Albumin vom Menschen
Mannitol

Lösungsmittel (Natriumchloridlösung 5,4 mg/ml (0,54 % G/V)):

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit dem unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, mitgelieferten Lösungsmittel, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Rekonstitution wird eine sofortige Anwendung empfohlen, obwohl die Anwendungsstabilität für 3 Stunden bei 2-8 °C nachgewiesen wurde.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung):

3-ml-Durchstechflasche (farblos, Typ-I-Glas) mit Butyl-Gummistopfen (Typ I) und Aluminium-Verschlusskappe.

Lösungsmittel (mit Natriumchloridlösung 5,4 mg/ml (0,54 % G/V)):

2,25-ml-Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit 1,2 ml Lösungsmittel.

Packungsgrößen:

- Packung mit 5 Einzeldosispackungen mit jeweils 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel, 1 Aufsatz für die Durchstechflasche mit Kanüle, 2 Alkoholtupfern oder
- Packung mit 15 Einzeldosispackungen mit jeweils 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel, 1 Aufsatz für die Durchstechflasche mit Kanüle, 2 Alkoholtupfern oder
- Packung mit 14 Einzeldosispackungen mit jeweils 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel, 1 Aufsatz für die Durchstechflasche mit Kanüle, 2 Alkoholtupfern oder
- Packung mit 12 Einzeldosispackungen mit jeweils 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel, 1 Aufsatz für die Durchstechflasche mit Kanüle, 2 Alkoholtupfern oder

- Zweimonatspackung mit 2x14 Einzeldosispackungen mit jeweils 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel, 1 Aufsatz für die Durchstechflasche mit Kanüle, 2 Alkoholtupfern oder
- Dreimonatspackung mit 3x14 Einzeldosispackungen mit jeweils 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel, 1 Aufsatz für die Durchstechflasche mit Kanüle, 2 Alkoholtupfern oder
- Dreimonatspackung mit 3x15 Einzeldosispackungen mit jeweils 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel, 1 Aufsatz für die Durchstechflasche mit Kanüle, 2 Alkoholtupfern oder
- Aufdosierungspackung zur Dosistitration mit 4 unterschiedlich gefärbten und nummerierten Dreierpackungen:
 - gelb, mit der Zahl „1“ (Behandlungstage 1, 3 und 5; 0,25-ml Spritzenmarkierung),
 - rot, mit der Zahl „2“ (Behandlungstage 7, 9 und 11; 0,5-ml Spritzenmarkierung),
 - grün, mit der Zahl „3“ (Behandlungstage 13, 15 und 17; 0,75-ml Spritzenmarkierung),
 - blau, mit der Zahl „4“ (Behandlungstage 19, 21 und 23; 0,25-, 0,5-, 0,75- und 1-ml Spritzenmarkierung)
 Jede Dreierpackung enthält 3 Durchstechflaschen mit Pulver, 3 Fertigspritzen mit Lösungsmittel, 3 Aufsätze für die Durchstechflaschen mit bereits befestigter Kanüle und 6 Alkoholtupfer.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitution

Zur Herstellung der Injektionslösung aus dem gefriergetrockneten Interferon beta-1b-Pulver wird der Aufsatz für die Durchstechflasche mit der Kanüle auf der Flasche angebracht. Die Fertigspritze mit Lösungsmittel wird an dem Aufsatz für die Durchstechflasche befestigt, und die 1,2 ml Lösungsmittel (Natriumchloridlösung, 5,4 mg/ml (0,54 % G/V)) werden in die Betaferondurchstechflasche überführt. Das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung ist ohne Schütteln vollständig zu lösen. Nach der Rekonstitution werden für die Verabreichung von 250 Mikrogramm Betaferon aus der Durchstechflasche 1,0 ml in die Spritze aufgezogen. Zur Dosistitration zu Beginn der Behandlung muss die entsprechende Menge wie in Abschnitt 4.2 angegeben entnommen werden.

Vor dem Injizieren ist die Durchstechflasche mit dem Aufsatz von der Fertigspritze zu entfernen. Betaferon kann auch mit einem geeigneten Autoinjektor verabreicht werden.

Prüfung vor der Verwendung

Vor der Verwendung ist die rekonstituierte Lösung visuell zu prüfen. Die rekonstituierte Lösung ist farblos bis leicht gelblich und leicht milchig bis milchig.

Sie ist wegzuwerfen, wenn sie Partikel enthält oder verfärbt ist.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. November 1995
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31. Januar 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER SAMMELPACKUNG (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Betaferon 250 Mikrogramm/ml, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Interferon beta-1b

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml enthält 250 Mikrogramm (8,0 Mio. I.E.) Interferon beta-1b nach Rekonstitution.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Albumin vom Menschen und Mannitol

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Sammelpackung bestehend aus 15 Einzeldosispackungen mit jeweils:

Sammelpackung bestehend aus 5 Einzeldosispackungen mit jeweils:

Sammelpackung bestehend aus 14 Einzeldosispackungen mit jeweils:

Sammelpackung bestehend aus 12 Einzeldosispackungen mit jeweils:

I. 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält 300 Mikrogramm (9,6 Mio. I.E.). Nach Rekonstitution enthält 1 ml 250 Mikrogramm (8,0 Mio. I.E.) Interferon beta-1b*.

II. 1 Fertigspritze mit 1,2 ml Lösungsmittel für die Rekonstitution enthält Natriumchloridlösung 5,4 mg/ml.

III. 1 Aufsatz für die Durchstechflasche mit Kanüle und 2 Alkoholtupfer.

*Betaferon ist mit einer kalkulierten Überfüllung von 20 % formuliert.

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Injektion nach Herstellung der Injektionslösung mit 1,2 ml Lösungsmittel.
Zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Nach Rekonstitution wird eine sofortige Anwendung empfohlen. Die Anwendungsstabilität wurde für 3 Stunden bei 2-8 °C nachgewiesen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Betaferon

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR MEHRMONATSPACKUNGEN (EINSCHLISSLICH BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Betaferon 250 Mikrogramm/ml, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Interferon beta-1b

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml enthält 250 Mikrogramm (8,0 Mio. I.E.) Interferon beta-1b nach Rekonstitution.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Albumin vom Menschen und Mannitol

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

**Dreimonatspackung bestehend aus 45 (3×15) Einzeldosispackungen mit jeweils:
Dreimonatspackung bestehend aus 42 (3×14) Einzeldosispackungen mit jeweils:
Zweimonatspackung bestehend aus 28 (2×14) Einzeldosispackungen mit jeweils:**

- I. 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung** enthält 300 Mikrogramm (9,6 Mio. I.E.). Nach Rekonstitution enthält 1 ml 250 Mikrogramm (8,0 Mio. I.E.) Interferon beta-1b*.
- II. 1 Fertigspritze mit 1,2 ml Lösungsmittel für die Rekonstitution** enthält Natriumchloridlösung 5,4 mg/ml.
- III. 1 Aufsatz für die Durchstechflasche mit Kanüle und 2 Alkoholtupfer.**

*Betaferon ist mit einer kalkulierten Überfüllung von 20 % formuliert.

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Injektion nach Herstellung der Injektionslösung mit 1,2 ml Lösungsmittel.
Zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Nach Rekonstitution wird eine sofortige Anwendung empfohlen. Die Anwendungstabilität wurde für 3 Stunden bei 2-8 °C nachgewiesen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.
Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Betaferon

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR EINE SAMMELPACKUNG ALS ZWISCHENVERPACKUNG EINER MEHRMONATSPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Betaferon 250 Mikrogramm/ml, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Interferon beta-1b

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml enthält 250 Mikrogramm (8,0 Mio. I.E.) Interferon beta-1b nach Rekonstitution.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Albumin vom Menschen und Mannitol

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Packung mit 15 Einzeldosispackungen als Teil einer Dreimonatspackung bestehend aus 45 (3×15) Einzeldosispackungen. Kein Einzelverkauf von Einzeldosispackungen.

Packung mit 14 Einzeldosispackungen als Teil einer Dreimonatspackung bestehend aus 42 (3×14) Einzeldosispackungen. Kein Einzelverkauf von Einzeldosispackungen.

Packung mit 14 Einzeldosispackungen als Teil einer Zweimonatspackung bestehend aus 28 (2×14) Einzeldosispackungen. Kein Einzelverkauf von Einzeldosispackungen.

Eine Einzeldosispackung enthält:

- I. 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung** enthält 300 Mikrogramm (9,6 Mio. I.E.). Nach Rekonstitution enthält 1 ml 250 Mikrogramm (8,0 Mio. I.E.) Interferon beta-1b*.
- II. 1 Fertigspritze mit 1,2 ml Lösungsmittel für die Rekonstitution** enthält Natriumchloridlösung 5,4 mg/ml.
- III. 1 Aufsatz für die Durchstechflasche mit Kanüle und 2 Alkoholtupfer.**

*Betaferon ist mit einer kalkulierten Überfüllung von 20 % formuliert.

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Injektion nach Herstellung der Injektionslösung mit 1,2 ml Lösungsmittel.
Zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Nach Rekonstitution wird eine sofortige Anwendung empfohlen. Die Anwendungsstabilität wurde für 3 Stunden bei 2-8 °C nachgewiesen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.
Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Betaferon

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER EINZELDOSISPACKUNG ALS ZWISCHENVERPACKUNG VON SAMMELPACKUNGEN ODER MEHRMONATSPACKUNGEN (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Betaferon 250 Mikrogramm/ml, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Interferon beta-1b

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml enthält 250 Mikrogramm (8,0 Mio. I.E.) Interferon beta-1b nach Rekonstitution.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Albumin vom Menschen und Mannitol

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Teil einer Sammelpackung bestehend aus 15 Einzeldosispackungen. Kein Einzelverkauf von Einzeldosispackungen.

Teil einer Sammelpackung bestehend aus 5 Einzeldosispackungen. Kein Einzelverkauf von Einzeldosispackungen.

Teil einer Packung mit 15 Einzeldosispackungen in einer Dreimonatspackung mit 3×15 Einzeldosispackungen. Kein Einzelverkauf von Einzeldosispackungen.

Teil einer Sammelpackung bestehend aus 14 Einzeldosispackungen. Kein Einzelverkauf von Einzeldosispackungen.

Teil einer Packung mit 14 Einzeldosispackungen in einer Dreimonatspackung mit 3×14 Einzeldosispackungen. Kein Einzelverkauf von Einzeldosispackungen.

Teil einer Sammelpackung bestehend aus 12 Einzeldosispackungen. Kein Einzelverkauf von Einzeldosispackungen.

Teil einer Packung mit 14 Einzeldosispackungen in einer Zweimonatspackung mit 2×14 Einzeldosispackungen. Kein Einzelverkauf von Einzeldosispackungen.

1 Durchstechflasche mit Pulver: 300 Mikrogramm (9,6 Mio. I.E.) je Durchstechflasche. Nach Rekonstitution enthält 1 ml 250 Mikrogramm (8,0 Mio. I.E.)/ml Interferon beta-1b.

1 Fertigspritze mit 1,2 ml Lösungsmittel: Natriumchloridlösung 5,4 mg/ml.

1 Aufsatz für die Durchstechflasche mit Kanüle und 2 Alkoholtupfer.

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Injektion nach Herstellung der Injektionslösung mit 1,2 ml Lösungsmittel.

Zum einmaligen Gebrauch.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Nach Rekonstitution wird eine sofortige Anwendung empfohlen. Die Anwendungsstabilität wurde für 3 Stunden bei 2-8 °C nachgewiesen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.
Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER

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. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Betaferon

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**AUFDOSIERUNGSPACKUNG MIT 4 x 1 DREIERPACKUNG
(3 DURCHSTECHFLASCHEN/3 FERTIGSPRITZEN), FÜR DIE ERSTEN 12
INJEKTIONEN/BEHANDLUNGSTAGE (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Betaferon 250 Mikrogramm/ml, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Interferon beta-1b

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml enthält 250 Mikrogramm (8,0 Mio. I.E.) Interferon beta-1b nach Rekonstitution.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Albumin vom Menschen, Mannitol

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

**Aufdosierungspackung
bestehend aus 4 Dreierpackungen, jede davon mit:**

- I. 3 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung**, jede davon enthält 300 Mikrogramm (9,6 Mio. I.E.). Nach Rekonstitution enthält 1 ml 250 Mikrogramm (8,0 Mio. I.E.) Interferon beta-1b*.
- II. 3 Fertigspritzen mit Lösungsmittel für die Rekonstitution**, jede enthält 1,2 ml Natriumchloridlösung, 5,4 mg/ml.
- III. 3 Aufsätze für die Durchstechflaschen mit Kanüle + 6 Alkoholtupfer**

*Betaferon ist mit einer kalkulierten Überfüllung von 20 % formuliert.

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Injektion nach Rekonstitution mit 1,2 ml Lösungsmittel.
Zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Nach der Rekonstitution wird eine sofortige Anwendung empfohlen. Die Anwendungsstabilität wurde für 3 Stunden bei 2-8 °C nachgewiesen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.
Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/95/003/008

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

Gelbe Dreierpackung Nr. 1 für die Behandlungstage 1, 3 und 5 verwenden.
Rote Dreierpackung Nr. 2 für die Behandlungstage 7, 9 und 11 verwenden.
Grüne Dreierpackung Nr. 3 für die Behandlungstage 13, 15 und 17 verwenden.
Blaue Dreierpackung Nr. 4 für die Behandlungstage 19, 21 und 23 verwenden.

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Betaferon

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**UMKARTON FÜR DIE DREIERPACKUNG (3 DURCHSTECHFLASCHEN/
3 FERTIGSPRITZEN) ALS ZWISCHENVERPACKUNG DER
AUFDOSIERUNGSPACKUNG (OHNE BLUE BOX)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Betaferon 250 Mikrogramm/ml, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Interferon beta-1b

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml enthält 250 Mikrogramm (8,0 Mio. I.E.) Interferon beta-1b nach Rekonstitution.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Albumin vom Menschen, Mannitol

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Dreierpackung 1

1. Dosierungsschritt (0,25 ml) für die Behandlungstage 1, 3, 5

Dreierpackung 2

2. Dosierungsschritt (0,5 ml) für die Behandlungstage 7, 9, 11

Dreierpackung 3

3. Dosierungsschritt (0,75 ml) für die Behandlungstage 13, 15, 17

Dreierpackung 4

4. Dosierungsschritt (1,0 ml) für die Behandlungstage 19, 21, 23

Teil einer Aufdosierungspackung. Kein Verkauf von Einzeldosispackungen.

3 Durchstechflaschen mit Pulver: 300 Mikrogramm (9,6 Mio. I.E.) je Durchstechflasche. Nach
Rekonstitution 250 Mikrogramm/ml (8,0 Mio. I.E./ml) Interferon beta-1b.

3 Fertigspritzen mit 1,2 ml Lösungsmittel: Natriumchloridlösung, 5,4 mg/ml,

3 Aufsätze für die Durchstechflaschen mit Kanüle + 6 Alkoholtupfer

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Injektion nach Rekonstitution mit 1,2 ml Lösungsmittel.

Zum einmaligen Gebrauch.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Nach der Rekonstitution wird eine sofortige Anwendung empfohlen. Die Anwendungsstabilität wurde für 3 Stunden bei 2-8 °C nachgewiesen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.
Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/95/003/008

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH (Text für die Innenseite des Deckels)

Lieber Patient,

Die Dreierpackung 1 ist dafür bestimmt, Ihnen zu helfen, die ersten drei Injektionen (Tage 1, 3 und 5) zuzubereiten.

Verwenden Sie das **gesamte** Lösungsmittel in der Spritze, um das Betaferonpulver in der Durchstechflasche aufzulösen.

Ziehen Sie dann die Lösung **bis zur Markierung auf der Spritze auf:**

0,25 ml für die ersten drei Injektionen (am 1., 3. und 5. Therapietag).

Verwerfen Sie die Durchstechflasche mit der restlichen Lösung.

Lieber Patient,

Die Dreierpackung 2 ist dafür bestimmt, Ihnen zu helfen, die nächsten drei Injektionen (Tage 7, 9 und 11) zuzubereiten.

Verwenden Sie das **gesamte** Lösungsmittel in der Spritze, um das Betaferonpulver in der Durchstechflasche aufzulösen.

Ziehen Sie dann die Lösung **bis zur Markierung auf der Spritze auf:**

0,5 ml für die Injektionen am 7., 9. und 11. Therapietag.

Verwerfen Sie die Durchstechflasche mit der restlichen Lösung.

Lieber Patient,

Die Dreierpackung 3 ist dafür bestimmt, Ihnen zu helfen, die nächsten drei Injektionen (Tage 13, 15 und 17) zuzubereiten.

Verwenden Sie das **gesamte** Lösungsmittel in der Spritze, um das Betaferonpulver in der Durchstechflasche aufzulösen.

Ziehen Sie dann die Lösung **bis zur Markierung auf der Spritze auf:**

0,75 ml für die Injektionen am 13., 15. und 17. Therapietag.

Verwerfen Sie die Durchstechflasche mit der restlichen Lösung.

Lieber Patient,

Die Dreierpackung 4 ist dafür bestimmt, Ihnen zu helfen, die nächsten drei Injektionen (Tage 19, 21 und 23) zuzubereiten.

Verwenden Sie das **gesamte** Lösungsmittel in der Spritze, um das Betaferonpulver in der Durchstechflasche aufzulösen.

Ziehen Sie dann die Lösung **bis zur Markierung auf der Spritze auf:**

1,0 ml für die Injektionen am 19., 21. und 23. Therapietag.

Verwerfen Sie die Durchstechflasche mit der restlichen Lösung.

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Betaferon

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

BESCHRIFTUNG DER FERTIGSPRITZE (LÖSUNGSMITTEL)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung mit Betaferon
1,2 ml Natriumchloridlösung 5,4 mg/ml

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1,2 ml

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

BESCHRIFTUNG DER DURCHSTECHFLASCHE (BETAFERON)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Betaferon 250 Mikrogramm/ml, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Interferon beta-1b zur subkutanen Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

Nach Rekonstitution wird die sofortige Anwendung empfohlen. Die Anwendungsstabilität wurde für 3 Stunden bei 2-8 °C nachgewiesen.

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

250 Mikrogramm (8,0 Mio. I.E.)/ml Interferon beta-1b nach Rekonstitution

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Betaferon 250 Mikrogramm/ml, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Interferon beta-1b

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Betaferon und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Betaferon beachten?
3. Wie ist Betaferon anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Betaferon aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
Anhang: Gebrauchsanleitung zur Selbstinjektion

1. Was ist Betaferon und wofür wird es angewendet?

Was Betaferon ist

Betaferon ist ein Arzneimittel aus der Gruppe der so genannten Interferone und wird zur Behandlung der Multiplen Sklerose eingesetzt. Interferone sind vom Körper selbst produzierte Proteine, die bei Angriffen auf das Immunsystem, wie z. B. Virusinfektionen, die Abwehr unterstützen.

Wie Betaferon wirkt

Die **Multiple Sklerose (MS)** ist eine chronische Erkrankung, die sich auf das Zentralnervensystem (ZNS), vor allem auf die Funktion des Gehirns und des Rückenmarks, auswirkt. Bei MS zerstören Entzündungsvorgänge die Schutzhülle (*Myelinscheide*), die die Nerven des ZNS umgibt, und verhindern eine ordnungsgemäße Funktion der Nerven. Dies nennt man Myelinverlust (*Demyelinisierung*).

Die genaue Ursache der MS ist unbekannt. Es wird angenommen, dass bei dem Prozess, der das ZNS schädigt, eine anormale Reaktion des körpereigenen Immunsystems eine wichtige Rolle spielt.

Die **Schädigung des ZNS** kann während einer MS-Attacke (*Schub*) stattfinden. Dadurch kann es zu einer vorübergehenden Behinderung kommen, wie z. B. zu Schwierigkeiten beim Gehen. Die Symptome können vollständig oder teilweise wieder verschwinden.

Es wurde gezeigt, dass Interferon beta-1b die Immunreaktion verändert und dazu beiträgt, die Krankheitsaktivität zu vermindern.

Auf welche Weise Betaferon bei der Bekämpfung Ihrer Krankheit hilft

Ein einzelnes klinisches Ereignis, das auf ein hohes Risiko für das Auftreten einer Multiplen Sklerose hinweist: Betaferon verlangsamt nachweislich das Fortschreiten zu einer eindeutigen Multiplen Sklerose.

Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose: Bei Menschen mit schubförmig-remittierender MS kommt es zu gelegentlichen Krankheitsattacken bzw. Schüben, in deren Verlauf die Symptome merklich stärker werden. Betaferon vermindert nachweislich die Zahl der Schübe und verringert ihren Schweregrad. Betaferon verringert die Zahl krankheitsbedingter Krankenhausaufenthalte und verlängert die schubfreien Zeiten.

Sekundär progrediente Multiple Sklerose: Bei Menschen mit schubförmig-remittierender MS kommt es in einigen Fällen zu einer Zunahme der Symptome und zum Fortschreiten hin zu einer anderen MS-Form, der sogenannten sekundär progredienten MS. Bei dieser Form fühlen sich die Patienten, unabhängig von Schüben, zunehmend beeinträchtigt. Betaferon kann die Anzahl und den Schweregrad der Schübe vermindern und das Fortschreiten der Behinderung verlangsamen.

Wofür Betaferon angewendet wird

Betaferon ist für die Anwendung bei Patienten bestimmt,

- ▶ **die zum ersten Mal Beschwerden hatten, die auf ein hohes Risiko für das Auftreten einer Multiplen Sklerose hinweisen.** Bevor Sie behandelt werden, wird Ihr Arzt alle anderen möglichen Ursachen für Ihre Beschwerden ausschließen.
- ▶ **die an einer schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose mit mindestens zwei Schüben innerhalb der letzten zwei Jahre leiden.**
- ▶ **die an einer sekundär progredienten Multiplen Sklerose mit Krankheitsaktivität, erkennbar an Schüben, leiden.**

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Betaferon beachten?

Betaferon darf nicht angewendet werden

- **wenn Sie allergisch (*überempfindlich*)** gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta, Humanalbumin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
 - **wenn Sie gerade an einer schweren Depression und/oder unter Suizidgedanken leiden** (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ und Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
 - **wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden** (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“, „Anwendung von Betaferon zusammen mit anderen Arzneimitteln“ und Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- ▶ **Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn davon etwas bei Ihnen zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Betaferon anwenden:

- **wenn Sie eine *monoklonale Gammopathie* haben. Bei dieser Krankheit des Immunsystems findet sich ein abnormes Protein im Blut.** Bei Anwendung von Arzneimitteln wie Betaferon können Probleme mit den kleinen Blutgefäßen (*Kapillaren*) auftreten (*systemisches Kapillarlecksyndrom*). Dies kann zum Schock (*Kollaps*) und sogar zum Tod führen.
- **wenn Sie eine Depression hatten oder haben oder schon einmal Suizidgedanken hatten.** Ihr Arzt wird Sie während der Behandlung sorgfältig überwachen. Bei schwerer Depression und/oder Suizidgedanken wird man Ihnen kein Betaferon verordnen (siehe auch „Betaferon darf nicht angewendet werden“).

- **wenn Sie irgendwann einmal Krampfanfälle hatten oder wenn Sie Medikamente zur Behandlung einer Epilepsie (Antiepileptika) einnehmen**, wird Ihr Arzt Ihre Behandlung sorgfältig überwachen (siehe auch „Anwendung von Betaferon zusammen mit anderen Arzneimitteln“ und Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- **wenn Sie eine schwere Nierenerkrankung haben**, wird Ihr Arzt eventuell während der Behandlung Ihre Nierenfunktion kontrollieren.

Auch über Folgendes muss Ihr Arzt informiert werden, **während Sie Betaferon anwenden:**

- **wenn bei Ihnen Symptome, wie z. B. Juckreiz am ganzen Körper, Schwellung des Gesichts und/oder der Zunge oder plötzliche Atemnot auftreten.** Dies können Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion (*Überempfindlichkeit*) sein, die lebensbedrohlich werden kann.
- **wenn Sie sich deutlich trauriger oder hoffnungsloser fühlen als vor Beginn der Behandlung mit Betaferon, oder wenn Sie Suizidgedanken haben.** Wenn Sie während der Betaferon-Behandlung depressiv werden, kann es sein, dass Sie eine besondere Therapie benötigen. Ihr Arzt wird Sie sorgfältig überwachen und eventuell auch einen Abbruch Ihrer Behandlung in Erwägung ziehen. Wenn Sie an einer schweren Depression und/oder Suizidgedanken leiden, werden Sie nicht mit Betaferon behandelt (siehe auch „Betaferon darf nicht angewendet werden“).
- **wenn Sie eine ungewöhnliche Neigung zu blauen Flecken oder übermäßiges Bluten nach Verletzungen bemerken oder besonders viele Infektionen zu haben scheinen.** Dies könnte eine Abnahme der Zahl der Blutzellen oder der Blutplättchen (Zellen, die bei der Blutgerinnung mitwirken) anzeigen. Eventuell ist eine besondere ärztliche Überwachung erforderlich.
- **wenn Sie an Appetitlosigkeit, Erschöpfung, Unwohlsein (*Übelkeit*), wiederholtem Erbrechen - besonders bei ausgedehntem Juckreiz -, Gelbfärbung der Haut oder des Weißen im Auge oder einer Neigung zu blauen Flecken leiden.** Diese Symptome können Leberprobleme anzeigen. Bei Patienten, die in klinischen Studien mit Betaferon behandelt wurden, traten Veränderungen der Leberwerte auf. Wie für andere Beta-Interferone auch, wurde bei Patienten unter Betaferon selten über schwere Leberschäden, einschließlich Leberversagen, berichtet. Die schwerwiegendsten Fälle wurden bei Patienten berichtet, die andere Arzneimittel einnahmen oder an Krankheiten litten, die die Leber beeinträchtigen können (z. B. Alkoholmissbrauch, schwere Infektion).
- **wenn Sie Symptome wie unregelmäßigen Herzschlag, Schwellungen, wie z. B. an den Fußknöcheln oder Beinen oder Atemnot bemerken.** Dies kann auf eine Krankheit des Herzmuskels (*Kardiomyopathie*) hindeuten, über die bei Patienten unter Betaferon selten berichtet wurde.
- **wenn Sie an Bauchschmerzen, die in den Rücken ausstrahlen, und/oder an Unwohlsein leiden oder Fieber haben.** Dies kann auf eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse (*Pankreatitis*) hindeuten, über die unter Betaferon berichtet wurde. Damit verbunden ist oft ein Anstieg bestimmter Blutfette (*Triglyzeride*).
 - ▶ **Beenden Sie die Anwendung von Betaferon und informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich**, wenn irgendetwas davon eintritt.

Was während der Anwendung von Betaferon noch zu beachten ist

- **Es müssen Blutuntersuchungen durchgeführt werden**, um die Zahl der Blutzellen, die Blutchemie und die Leberenzyme zu bestimmen. Dies geschieht **vor Beginn der Behandlung mit Betaferon, regelmäßig nach Behandlungsbeginn und in Abständen während der Behandlung**, auch wenn Sie keine besonderen Symptome haben. Diese Blutuntersuchungen

kommen zu den Untersuchungen hinzu, die standardmäßig zur Kontrolle der MS gemacht werden.

- **Wenn Sie an einer Herzkrankheit leiden, können die grippeähnlichen Symptome, die oft zu Beginn der Behandlung auftreten, belastend für Sie sein.** Betaferon muss mit Vorsicht verabreicht werden. Ihr Arzt wird Sie daraufhin überwachen, ob sich Ihre Herzkrankung, insbesondere zu Beginn der Behandlung, verschlechtert. Betaferon selbst hat keine direkte Auswirkung auf das Herz.
- **Ihr Arzt wird Ihre Schilddrüsenfunktion untersuchen,** entweder regelmäßig oder wann immer er es aus sonstigen Gründen für erforderlich hält.
- **Da Betaferon Humanalbumin enthält, besteht das potentielle Risiko einer Übertragung von Viruserkrankungen.** Das Risiko einer Übertragung der Creutzfeld-Jakob-Krankheit (CJD) kann nicht ausgeschlossen werden.
- **Während der Behandlung mit Betaferon kann Ihr Körper so genannte *neutralisierende Antikörper* bilden,** die mit Betaferon reagieren können (*neutralisierende Wirkung*). Es ist noch nicht klar, ob diese neutralisierenden Antikörper die Wirksamkeit der Behandlung vermindern. Nicht alle Patienten bilden neutralisierende Antikörper. Zur Zeit kann man nicht vorhersagen, welche Patienten zu dieser Gruppe gehören.
- **Während der Behandlung mit Betaferon können Nierenprobleme, die Ihre Nierenfunktion einschränken können, einschließlich Narbenbildungen (*Glomerulosklerose*) auftreten.** Ihr Arzt kann Tests durchführen, um Ihre Nierenfunktion zu überprüfen.
- **Während der Behandlung können Blutgerinnsel in den kleinen Blutgefäßen auftreten.** Diese Blutgerinnsel können Auswirkungen auf Ihre Nieren haben. Dies kann mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Betaferon auftreten. Ihr Arzt wird Ihren Blutdruck, Ihr Blut (Anzahl der Blutplättchen) und Ihre Nierenfunktion überwachen.
- **Blässe, gelbe Haut oder dunkel gefärbter Urin, möglicherweise begleitet von ungewöhnlichem Schwindel, Müdigkeit oder Kurzatmigkeit können während Ihrer Behandlung auftreten.** Dies können Symptome eines Zerfalls der roten Blutzellen sein. Dies kann mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Betaferon auftreten. Ihr Arzt kann Blutuntersuchungen durchführen. Informieren Sie bitte Ihren Arzt über andere Arzneimittel, die Sie gleichzeitig einnehmen.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Während der Behandlung mit Betaferon sind Reaktionen an der Injektionsstelle wahrscheinlich. Symptome sind Rötung, Schwellung, Verfärbung der Haut, Entzündung, Schmerz und Überempfindlichkeit. Über Infektionen im Injektionsbereich sowie Haut- und Gewebeschäden (*Nekrosen*) wurde seltener berichtet. Reaktionen an der Injektionsstelle nehmen gewöhnlich mit der Zeit ab.

Haut- und Gewebeschäden an der Injektionsstelle können zu Narbenbildung führen. Wenn diese schwerwiegend sind, muss ein Arzt eventuell Fremdmaterial und abgestorbenes Gewebe entfernen (*Debridement*). Seltener ist eine Hauttransplantation erforderlich, deren Heilung bis zu 6 Monate dauern kann.

Um das Risiko einer Reaktion an der Injektionsstelle, wie Infektion oder Nekrose zu vermindern, müssen Sie:

- eine sterile (*aseptische*) Injektionstechnik verwenden,
- die Injektionsstelle bei jeder Injektion wechseln (siehe Anhang „Gebrauchsanleitung zur Selbstinjektion“ Teil II im zweiten Teil dieser Packungsbeilage)

Reaktionen an der Injektionsstelle können Sie durch Verwendung eines Autoinjektors und durch Wechsel der Injektionsstelle verringern. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal können Ihnen mehr dazu sagen.

Wenn es bei Ihnen zu einer Hautschädigung kommt, die mit einer Schwellung oder Absonderung von Flüssigkeit aus der Injektionsstelle verbunden sein kann:

- ▶ **Beenden Sie die Betaferon-Injektionen** und wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- ▶ **Wenn Sie nur eine wunde Injektionsstelle (*Läsion*) haben und die Gewebszerstörung (*Nekrose*) nicht zu ausgedehnt ist, können Sie Betaferon weiter anwenden.**
- ▶ **Wenn Sie mehr als eine wunde Injektionsstelle (*multiple Läsionen*) haben,** müssen Sie die Anwendung von Betaferon unterbrechen, bis Ihre Haut geheilt ist.

Ihr Arzt wird regelmäßig kontrollieren, wie Sie Ihre Selbstinjektion vornehmen, besonders dann, wenn bei Ihnen Reaktionen an der Injektionsstelle aufgetreten sind.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine gezielten klinischen Studien bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Für Kinder und Jugendliche von 12–16 Jahren liegen jedoch in begrenztem Umfang Daten vor. Diese Daten deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil in dieser Altersgruppe bei der Anwendung von Betaferon 8,0 Mio. I.E. unter die Haut jeden zweiten Tag dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen gleicht. Zur Anwendung von Betaferon bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine Daten vor. Daher sollte Betaferon in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden.

Anwendung von Betaferon zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Es wurden keine gezielten Wechselwirkungsstudien durchgeführt, um zu untersuchen, ob Betaferon andere Arzneimittel beeinflusst oder von ihnen beeinflusst wird.

Die Anwendung von Betaferon zusammen mit anderen Arzneimitteln, die die Immunantwort beeinflussen, wird nicht empfohlen, mit Ausnahme entzündungshemmender Arzneimittel, so genannter *Kortikosteroide*, und des *adrenocorticotropen Hormons (ACTH)*.

Vorsicht bei der Anwendung von Betaferon ist erforderlich bei Anwendung zusammen mit:

- **Arzneimitteln, für deren Abbau im Körper ein bestimmtes Enzymsystem der Leber** (das *Cytochrom-P450*-System) **benötigt wird**, z. B. Arzneimittel zur Behandlung der Epilepsie (wie Phenytoin).
- **Arzneimitteln, die die Bildung von Blutzellen beeinflussen.**

Anwendung von Betaferon zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Betaferon wird unter die Haut gespritzt. Was Sie essen oder trinken wird daher voraussichtlich keine Auswirkung auf das Betaferon haben.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es werden keine schädlichen Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind erwartet. Betaferon kann während der Stillzeit angewendet werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Betaferon kann Nebenwirkungen im zentralen Nervensystem auslösen (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Wenn Sie besonders empfindlich sind, kann dadurch Ihre Fahrtüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst werden.

Betaferon enthält Mannitol, Humanalbumin und Natrium

Zu den sonstigen Bestandteilen von Betaferon zählen

- geringe Mengen von Mannitol, einem natürlich vorkommenden Zucker und Humanalbumin, einem Eiweiß.
- Natrium – dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wenn Sie wissen, dass Sie gegen irgendeinen der sonstigen Bestandteile überempfindlich (*allergisch*) sind oder sich eine derartige Überempfindlichkeit bei Ihnen entwickelt, dürfen Sie Betaferon nicht anwenden.

3. Wie ist Betaferon anzuwenden?

Eine Behandlung mit Betaferon muss unter Aufsicht eines in der Behandlung der Multiplen Sklerose erfahrenen Arztes eingeleitet werden.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder medizinischem Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt:

Jeden zweiten Tag (einmal alle zwei Tage) wird 1,0 ml der zubereiteten Betaferon-Injektionslösung (siehe Anhang „Gebrauchsanleitung zur Selbstinjektion“ im zweiten Teil dieser Packungsbeilage) unter die Haut (*subkutan*) injiziert. Dies entspricht 250 Mikrogramm (8,0 Mio. I.E.) Interferon beta-1b.

Zu Beginn der Behandlung ist Betaferon am besten verträglich, wenn die Dosis allmählich gesteigert wird, d. h. man beginnt mit nur 0,25 ml des Arzneimittels und steigert die Dosis nachfolgend nach jeder 3. Injektion erst auf 0,5 ml, dann 0,75 ml und schließlich auf die volle Betaferon-Dosis (1 ml). Je nach den bei Behandlungsbeginn möglicherweise auftretenden Nebenwirkungen kann Ihr Arzt gemeinsam mit Ihnen entscheiden, die Zeitabstände zwischen den Dosissteigerungen zu verändern. Um die Dosierung während der ersten 12 Injektionen einfach zu steigern, können Sie eine spezielle **Aufdosierungspackung** erhalten, die vier unterschiedlich gefärbte Packungen mit speziell markierten Spritzen und genauen Anweisungen in der separaten Einführungs-Packungsbeilage für die Aufdosierungspackung enthält.

Herstellung der Injektionslösung

Vor jeder Injektion muss die Betaferon-Lösung aus Betaferon-Pulver in einer Durchstechflasche und 1,2 ml Lösungsmittel aus einer damit gefüllten Spritze **hergestellt werden**. Dies wird entweder von Ihrem Arzt oder von dem medizinischen Fachpersonal durchgeführt, oder von Ihnen selbst, nachdem Sie dies gründlich geübt haben. Einzelheiten dazu, wie die Betaferon Lösung zur Injektion hergestellt wird, finden Sie im Anhang ‚Gebrauchsanleitung zur Selbstinjektion‘, Teil I.

Eine ausführliche Anleitung zur Selbstinjektion von Betaferon unter die Haut finden Sie im Teil IE des Anhangs ‚Gebrauchsanleitung zur Selbstinjektion‘.

Die Injektionsstelle muss regelmäßig gewechselt werden. Siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ und folgen Sie den Anweisungen in Teil II unter „Rotation der Injektionsstellen“ und Teil III (Patiententagebuch) im Anhang ‚Gebrauchsanleitung zur Selbstinjektion‘.

Dauer der Behandlung

Gegenwärtig ist nicht bekannt, wie lange eine Behandlung mit Betaferon dauern sollte. **Über die Dauer der Behandlung entscheidet Ihr Arzt gemeinsam mit Ihnen.**

Wenn Sie eine größere Menge von Betaferon angewendet haben, als Sie sollten

Auch die Anwendung eines Vielfachen der zur Behandlung der Multiplen Sklerose empfohlenen Betaferon-Dosis führte nicht zu lebensbedrohlichen Situationen.

- ▶ **Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie zu viel Betaferon oder Betaferon zu häufig injiziert haben.

Wenn Sie die Anwendung von Betaferon vergessen haben

Wenn Sie die Selbstinjektion zur vorgesehenen Zeit vergessen haben, holen Sie sie sofort nach, sobald es Ihnen eingefallen ist. Ihre darauf folgende Injektion sollten Sie sich dann 48 Stunden später geben.

Injizieren Sie nicht die doppelte Menge, wenn Sie eine Einzeldosis vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Betaferon abbrechen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie die Behandlung beendet haben oder beenden möchten. Es sind keine akuten Entzugssymptome zu erwarten, wenn Sie Betaferon absetzen.

- ▶ Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Betaferon kann schwerwiegende Nebenwirkungen hervorrufen. Informieren Sie bitte Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

- ▶ **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt und brechen Sie die Anwendung von Betaferon ab:**
 - wenn bei Ihnen Symptome wie z. B. **Juckreiz am ganzen Körper, Schwellung des Gesichts und/oder der Zunge oder plötzliche Atemnot** auftreten.
 - wenn Sie sich **deutlich trauriger oder hoffnungsloser fühlen als vor der Behandlung mit Betaferon, oder wenn Sie Suizidgedanken haben.**
 - wenn Sie eine **ungewöhnliche Neigung zu blauen Flecken oder übermäßiges Bluten nach einer Verletzung bemerken, oder wenn Sie viele Infektionen zu haben scheinen.**

- wenn Sie an **Appetitlosigkeit, Erschöpfung, Unwohlsein, wiederholtem Erbrechen - besonders mit ausgedehntem Juckreiz -, Gelbfärbung der Haut oder des Weißen im Auge oder einer Neigung zu blauen Flecken** leiden.
 - wenn Sie Symptome wie **unregelmäßigen Herzschlag, Schwellungen, wie z. B. an den Fußknöcheln oder Beinen oder Atemnot** feststellen.
 - wenn Sie an **Bauchschmerzen, die in den Rücken ausstrahlen, und/oder Unwohlsein leiden oder Fieber** haben.
- **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt:**
- wenn bei Ihnen einige oder alle diese Symptome auftreten: **schäumender Urin, Erschöpfung, Schwellung, besonders an den Fußknöcheln und Augenlidern und Gewichtszunahme**, da dies Anzeichen für ein mögliches Nierenproblem sein können.

Zu Beginn der Behandlung sind Nebenwirkungen häufig, diese nehmen aber im Allgemeinen bei weiterer Behandlung ab.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind:

- **Grippeähnliche Symptome**, wie z. B. Fieber, Schüttelfrost, Gelenkschmerzen, Unwohlsein, Schwitzen, Kopfschmerzen oder Muskelschmerzen. Diese Symptome können durch die Einnahme von Paracetamol oder nichtsteroidalen entzündungshemmenden Mitteln, wie z. B. Ibuprofen gemildert werden.
- **Reaktionen an der Injektionsstelle**. Mögliche Symptome sind Rötung, Schwellung, Verfärbung, Entzündung, Infektion, Schmerzen, Überempfindlichkeit, Gewebeschäden (*Nekrose*). Weitere Informationen und Empfehlungen zum Vorgehen bei einer Reaktion an der Injektionsstelle siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ in Abschnitt 2. Reaktionen an der Injektionsstelle können durch Anwendung eines Autoinjektors und durch Wechsel der Injektionsstelle vermindert werden. Wenden Sie sich wegen weiterer Informationen an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Um Nebenwirkungen zu Behandlungsbeginn zu verringern, sollte Ihr Arzt Ihnen zunächst eine niedrige Dosis Betaferon verordnen und diese schrittweise steigern (siehe Abschnitt 3 „Wie ist Betaferon anzuwenden?“).

Die folgende Liste von Nebenwirkungen basiert auf Meldungen aus klinischen Studien mit Betaferon und auf Meldungen nach der Marktzulassung des Präparates.

► **Sehr häufig (kann bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):**

- Abnahme der Anzahl der **weißen Blutkörperchen**
- **Kopfschmerzen**
- Schlafstörungen (*Insomnie*)
- Bauchschmerzen
- eine bestimmte Art von Leberenzymen (Alaninaminotransferase oder ALAT) kann ansteigen (zeigt sich in Blutuntersuchungen)
- Hautausschlag
- **Hauterkrankungen**
- Muskelschmerzen (*Myalgie*)
- **Muskelsteifigkeit** (*Hypertonus*)
- Gelenkschmerzen (*Arthralgie*)
- Harndrang
- Reaktionen an der **Injektionsstelle** (einschließlich Rötung, Schwellung, Verfärbung, Entzündung, Schmerzen, Infektion, allergische Reaktion (*Überempfindlichkeit*))
- **grippeähnliche Symptome**, Schmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Einlagerung von Flüssigkeit in den Armen oder Beinen (*peripheres Ödem*), Kräfteverlust/-mangel (*Asthenie*)

► **Häufig (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):**

- vergrößerte **Lymphknoten** (*Lymphadenopathie*)
- die Anzahl der roten Blutzellen kann sich vermindern (*Anämie*)
- Funktionsstörung der Schilddrüse (zu geringe Hormonproduktion) (*Hypothyreose*)
- Gewichtszunahme oder -verlust
- Verwirrtheit
- abnorm beschleunigter Herzschlag (*Tachykardie*)
- erhöhter **Blutdruck** (*Hypertonie*)
- eine bestimmte Art von Leberenzymen (Aspartataminotransferase oder ASAT) kann ansteigen (zeigt sich in Blutuntersuchungen)
- **Kurzatmigkeit** (*Dyspnoe*)
- möglicher Anstieg eines rötlich-gelben Farbstoffs (*Bilirubin*), der von der Leber produziert wird (zeigt sich in Blutuntersuchungen)
- geschwollene und meist juckende Flecken auf Haut oder Schleimhäuten (*Urtikaria*)
- Juckreiz (*Pruritus*)
- Haarausfall auf dem Kopf (*Alopezie*)
- Menstruationsstörungen (*Menorrhagie*)
- starke Blutungen aus der Gebärmutter (*Metrorrhagie*), insbesondere zwischen den Regelblutungen
- **Impotenz**
- Haut- und Gewebeschäden (*Nekrose*) an der Injektionsstelle (siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)
- Brustschmerzen
- Unwohlsein

► **Gelegentlich (kann bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten):**

- die Anzahl der Thrombozyten (die bei der Blutgerinnung mitwirken) kann sich vermindern (*Thrombozytopenie*)
- eine bestimmte Art von Blutfetten (*Triglyzeride*) kann ansteigen (zeigt sich in Blutuntersuchungen), siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“
- Suizidversuch
- Stimmungsschwankungen
- Krampfanfall

- möglicher Anstieg eines bestimmten Leberenzym (Gamma-GT) (zeigt sich in Blutuntersuchungen)
- Leberentzündung (*Hepatitis*)
- Hautverfärbung
- Nierenprobleme, einschließlich Vernarbung (*Glomerulosklerose*), die Ihre Nierenfunktion einschränken können

► **Selten (kann bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten):**

- Blutgerinnsel in den kleinen Blutgefäßen, die Auswirkungen auf Ihre Nieren haben können (*thrombotisch-thrombozytopenische Purpura oder hämolytisch-urämisches Syndrom*). Die Symptome können vermehrte Blutergüsse, Blutungen, Fieber, extremes Schwächegefühl, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl oder Benommenheit umfassen. Ihr Arzt wird möglicherweise Veränderungen in Ihrem Blut und Ihrer Nierenfunktion feststellen.
- schwerwiegende allergische (*anaphylaktische*) Reaktionen
- Funktionsstörung der Schilddrüse (*Schilddrüsenerkrankungen*), zu starke Hormonproduktion (*Hyperthyreose*)
- starke Appetitlosigkeit, die zu Gewichtsverlust führt (*Anorexie*)
- Erkrankung des Herzmuskels (*Kardiomyopathie*)
- plötzliche Atemnot (*Bronchospasmus*)
- Bauchspeicheldrüsenentzündung (*Pankreatitis*), siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“
- Funktionsstörung der Leber (*Leberschaden (einschließlich Hepatitis, Leberinsuffizienz)*)

► **nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):**

- Zerfall der roten Blutzellen (*hämatolytische Anämie*)
- bei der Anwendung von Arzneimitteln wie Betaferon kann es zu Problemen mit den kleinen Blutgefäßen kommen (*Kapillarlecksyndrom*)
- **Depression, Angst**
- Schwindel
- unregelmäßiges, schnelles Schlagen oder Pulsieren des Herzens (*Palpitation*)
- Rötung und/oder Gesichtsröte hervorgerufen durch die Erweiterung der Blutgefäße (*Vasodilatation*)
- schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren (*Pulmonale arterielle Hypertonie*). Pulmonale arterielle Hypertonie wurde zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung beobachtet, unter anderem bis zu einige Jahre nach Beginn der Behandlung mit Betaferon.
- Übelkeit
- Erbrechen
- Durchfall
- Hautausschlag, Rötung der Haut im Gesicht, Gelenkschmerzen, Fieber, Schwäche und andere durch das Medikament verursachte Symptome (*arzneimittelinduzierter Lupus erythematodes*)
- **Menstruationsbeschwerden**
- Schwitzen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Betaferon aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

Nach Herstellung der Lösung sollten Sie sie sofort injizieren. Wenn Ihnen das nicht möglich ist, können Sie die Lösung noch innerhalb von 3 Stunden anwenden, wenn sie bei 2-8 °C (im Kühlschrank) gelagert wurde.

Sie dürfen Betaferon nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass die Lösung Partikel enthält oder verfärbt ist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Betaferon enthält

Der Wirkstoff ist Interferon beta-1b, 250 Mikrogramm je Milliliter, nach Zubereitung der Lösung.

Die sonstigen Bestandteile sind

- im Pulver: Mannitol und Humanalbumin
- im Lösungsmittel (Natriumchloridlösung 5,4 mg/ml [0,54 % G/V]): Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

Das Betaferon-Pulver wird in einer 3-Milliliter-Durchstechflasche bereitgestellt, wobei jede Durchstechflasche 300 Mikrogramm (9,6 Mio. I.E.) Interferon beta-1b enthält. Nach der Zubereitung der Lösung enthält jeder Milliliter 250 Mikrogramm (8,0 Mio. I.E.) Interferon beta-1b.

Das Lösungsmittel für Betaferon wird in einer 2,25-Milliliter-Fertigspritze bereitgestellt, die 1,2 ml Natriumchloridlösung 5,4 mg/ml (0,54 % G/V) enthält.

Wie Betaferon aussieht und Inhalt der Packung

Betaferon ist ein steriles, weißes bis weißliches Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Betaferon ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

- Sammelpackungen mit 5 Einzeldosispackungen mit jeweils 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel, 1 Aufsatz für die Durchstechflasche mit Kanüle, 2 Alkoholtupfern oder
- Sammelpackungen mit 12 Einzeldosispackungen mit jeweils 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel, 1 Aufsatz für die Durchstechflasche mit Kanüle, 2 Alkoholtupfern oder
- Sammelpackungen mit 14 Einzeldosispackungen mit jeweils 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel, 1 Aufsatz für die Durchstechflasche mit Kanüle, 2 Alkoholtupfern oder
- Sammelpackungen mit 15 Einzeldosispackungen mit jeweils 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel, 1 Aufsatz für die Durchstechflasche mit Kanüle, 2 Alkoholtupfern oder

- Zweimonatspackung mit 2x14 Einzeldosispackungen mit jeweils 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel, 1 Aufsatz für die Durchstechflasche mit Kanüle, 2 Alkoholtupfern oder
- Dreimonatspackung mit 3x15 Einzeldosispackungen mit jeweils 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel, 1 Aufsatz für die Durchstechflasche mit Kanüle, 2 Alkoholtupfern oder
- Dreimonatspackung mit 3x14 Einzeldosispackungen mit jeweils 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel, 1 Aufsatz für die Durchstechflasche mit Kanüle, 2 Alkoholtupfern oder
- Aufdosierungspackung für die ersten 12 Injektionen mit 4 Dreierpackungen mit jeweils 3 Durchstechflaschen mit Pulver, 3 Fertigspritzen mit Lösungsmitteln, 3 Aufsätzen für die Durchstechflaschen mit Nadel, 6 Alkoholtupfern

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer
 Bayer AG
 51368 Leverkusen
 Deutschland

Hersteller
 Bayer AG
 Müllerstraße 178
 13353 Berlin
 Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Bayer "plc"

Tel: +44-(0)118 206 3000

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Anhang: GEBRAUCHSANLEITUNG ZUR SELBSTINJEKTION

Ihr Arzt hat Ihnen Betaferon zur Behandlung Ihrer MS verschrieben. Sie werden Betaferon am besten vertragen, wenn Sie mit einer niedrigen Dosis anfangen und diese allmählich auf die volle Standarddosis steigern (siehe erster Teil dieser Packungsbeilage, Abschnitt 3 ‚Wie ist Betaferon anzuwenden?’). Zur Erleichterung der Dosissteigerung während den ersten 12 Injektionen können Sie eine spezielle Aufdosierungspackung mit vier unterschiedlich gefärbten Dreierpackungen mit speziell markierten Spritzen und genauen Anweisungen in der separaten Einführungs-Packungsbeilage der Aufdosierungspackung erhalten. Die Spritzen in dieser Aufdosierungspackung sind mit den entsprechenden Dosierungen gekennzeichnet (0,25, 0,5, 0,75 oder 1,0 ml).

Die folgende Anleitung und die Abbildungen erklären, wie Betaferon für die Injektion zubereitet wird und wie Sie Betaferon selbst injizieren. Bitte lesen Sie die Anleitung sorgfältig durch und befolgen Sie sie Punkt für Punkt. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen helfen, die Technik der Selbstinjektion zu erlernen. Nehmen Sie erst dann eine Selbstinjektion vor, wenn Sie in der Herstellung der Injektionslösung sicher sind und die Handhabung der Selbstinjektion beherrschen.

TEIL I: ANLEITUNG - SCHRITT FÜR SCHRITT

Die Anleitung ist in folgende wesentliche Schritte gegliedert:

- A) Allgemeine Empfehlungen**
- B) Vorbereitungen vor der Injektion**
- C) Herstellung der Injektionslösung - Schritt für Schritt**
- D) Aufziehen der Injektionslösung**
- E) Die Injektion**
- F) Schnellübersicht**

A) Allgemeine Empfehlungen

► So machen Sie es von Anfang an richtig!

Nach ein paar Wochen wird Ihre Behandlung ein ganz natürlicher Bestandteil Ihres Alltags sein. Jetzt zu Beginn mögen Ihnen die folgenden Hinweise helfen:

- Richten Sie sich an einem geeigneten, für Kinder unzugänglichen Ort einen ständigen Aufbewahrungsort ein, damit Sie Ihr Betaferon und das gesamte Zubehör immer leicht finden.
- Einzelheiten zu den Lagerungsbedingungen finden Sie in Abschnitt 5 ‚Wie ist Betaferon aufzubewahren?’ im ersten Teil dieser Packungsbeilage.
- Versuchen Sie, Ihre Injektion immer zur gleichen Tageszeit vorzunehmen. Das macht es leichter, daran zu denken und eine Zeit einzuplanen, in der Sie nicht gestört werden.
- Stellen Sie die einzelne Dosis erst dann her, wenn Sie für eine Injektion bereit sind. Sie sollten die Injektion sofort nach der Herstellung der Betaferon-Lösung vornehmen. (Falls Betaferon nicht sofort angewendet wird, siehe Abschnitt 5 ‚Wie ist Betaferon aufzubewahren?’ im ersten Teil dieser Packungsbeilage.)

► Wichtige Hinweise, die Sie beachten müssen

- Gehen Sie stets gleich vor. Wenden Sie Betaferon immer genauso an wie im Abschnitt 3 ‚Wie ist Betaferon anzuwenden?’ im ersten Teil dieser Packungsbeilage beschrieben. Kontrollieren Sie Ihre Dosis immer zweimal.
- Bewahren Sie Ihre Spritzen und den Abfallbehälter für die gebrauchten Spritzen für Kinder unzugänglich auf; wenn möglich, unter Verschluss.
- Verwenden Sie Spritzen oder Nadeln niemals zweimal.
- Wenden Sie immer eine sterile (*aseptische*) Injektionstechnik an, wie hier beschrieben.
- Entsorgen Sie die gebrauchten Spritzen immer in dem dafür vorgesehenen Abfallbehälter.

B) Vorbereitungen vor der Injektion

► Wahl einer Injektionsstelle

Bevor Sie die Injektionslösung herstellen, bestimmen Sie den Ort der Injektion. Sie müssen Betaferon in die Fettschicht zwischen Haut und Muskel (d. h. subkutan, ca. 8 bis 12 mm unter die Haut) injizieren. Am besten geeignet für eine Injektion sind Stellen, wo die Haut locker und weich ist und die fern von Gelenken, Nerven und Knochen liegen, also z. B. am Bauch, Arm, Oberschenkel oder Gesäß.

Wichtig: Setzen Sie die Injektion nicht an einer Stelle, wo Sie Schwellungen, Beulen, harte Knoten oder Schmerzen fühlen oder wo die Haut verfärbt, eingezogen, verschorft oder geschädigt ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie diese oder andere Auffälligkeiten feststellen.

Bei jeder Injektion müssen Sie die Injektionsstelle wechseln. Wenn Sie einige Gebiete nicht gut erreichen können, brauchen Sie bei diesen Injektionen eventuell die Hilfe eines Familienmitglieds oder eines Freundes. Halten Sie sich an den im Schema am Ende dieses Anhangs (siehe Teil II, ‚Rotation der Injektionsstellen‘) beschriebenen Ablauf, dann kommen Sie nach 8 Injektionen (16 Tagen) wieder zurück zum ersten Injektionsgebiet. Dadurch kann sich jede Injektionsstelle vollständig erholen, bis dort wieder injiziert wird.

Bitte entnehmen Sie dem Rotationsschema am Ende dieses Anhangs, wie Sie eine Injektionsstelle auswählen. Dort finden Sie auch ein Beispiel für ein Patiententagebuch (siehe Anhang Teil III). Das soll Ihnen zeigen, wie Sie die Stelle und das Datum Ihrer Injektionen schriftlich festhalten können.

► Kontrolle des Packungsinhalts

Die Betaferon-Packung enthält:

- 1 Durchstechflasche Betaferon (mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung)
- 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel für Betaferon (Natriumchlorid-Lösung 5,4 mg/ml (0,54 % G/V))
- 1 Aufsatz für die Durchstechflasche mit Nadel
- 2 Alkoholtupfer

Außerdem benötigen Sie einen Abfallbehälter für gebrauchte Spritzen und Nadeln.

Verwenden Sie zur Hautdesinfektion ein geeignetes Desinfektionsmittel.

Wenn Sie eine Aufdosierungspackung von Betaferon haben, finden Sie 4 unterschiedlich gefärbte und nummerierte Dreierpackungen, jede mit:

- 3 Betaferon-Durchstechflaschen (mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung)
- 3 Fertigspritzen mit Lösungsmittel für das Betaferon-Pulver (Natriumchloridlösung 5,4 mg/ml (0,54 % G/V))
- 3 Aufsätzen für die Durchstechflaschen mit Nadel
- 6 Alkoholtupfern

Außerdem benötigen Sie einen Abfallbehälter für gebrauchte Spritzen und Nadeln.

Verwenden Sie zur Hautdesinfektion ein geeignetes Desinfektionsmittel.

Beginnen Sie mit der **gelben Dreierpackung 1** mit 3 Spritzen mit einer 0,25 ml-Markierung für die Behandlungstage 1, 3 und 5.

Verwenden Sie dann die **rote Dreierpackung 2** mit 3 Spritzen mit einer 0,5 ml-Markierung für die Behandlungstage 7, 9 und 11.

Fahren Sie fort mit der **grünen Dreierpackung 3** mit 3 Spritzen mit einer 0,75 ml-Markierung für die Behandlungstage 13, 15 und 17.

Verwenden Sie die **blaue Dreierpackung 4** mit 3 Spritzen mit einer Markierung bei 0,25, 0,5, 0,75 und 1,0 ml für die Behandlungstage 19, 21 und 23.

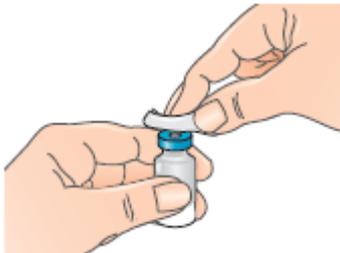
C) Herstellung der Injektionslösung – Schritt für Schritt



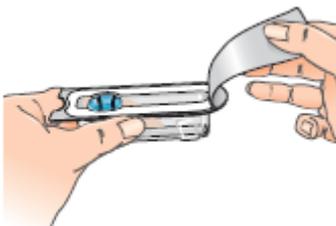
1 – Waschen Sie sich die Hände gründlich mit Wasser und Seife, bevor Sie beginnen.



2 – Öffnen Sie die Durchstechflasche mit Betaferon und stellen Sie sie auf den Tisch. Verwenden Sie zum Öffnen den Daumen - nicht Ihre Fingernägel, da diese abbrechen könnten.



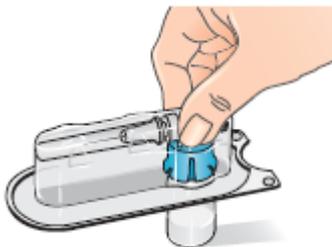
3 – Wischen Sie die Durchstechflasche oben mit einem Alkoholtupfer ab. Wischen Sie dabei nur in eine Richtung. Lassen Sie den Tupfer danach auf der Durchstechflasche liegen.



4 – Öffnen Sie die Packung mit dem Aufsatz für die Durchstechflasche, aber lassen Sie den Aufsatz noch darin liegen.

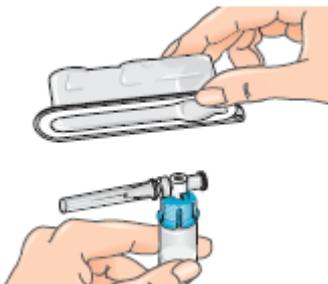
Nehmen Sie den Aufsatz für die Durchstechflasche jetzt noch nicht aus der Packung heraus.

Berühren Sie den Aufsatz für die Durchstechflasche nicht, damit er steril bleibt.



5 – Bevor der Aufsatz befestigt wird, entfernen und werfen Sie den Alkoholtupfer und stellen Sie die Durchstechflasche auf eine ebene Fläche.

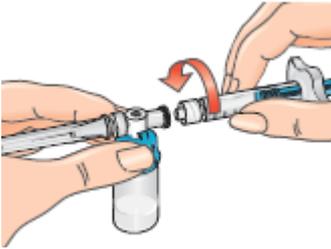
6 - Halten Sie die Blisterpackung außen fest und setzen Sie sie auf die Durchstechflasche auf. Drücken Sie sie fest hinunter, bis Sie merken, dass der Aufsatz auf der Durchstechflasche einrastet.



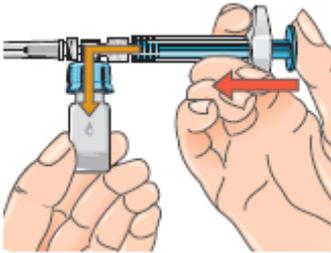
7 – Entfernen Sie die Packung vom Aufsatz für die Durchstechflasche, wobei Sie die Packung an den Rändern festhalten. Jetzt können Sie die Spritze mit Lösungsmittel an dem Aufsatz anbringen.



8 – Nehmen Sie die Spritze zur Hand. Achten Sie darauf, dass der orangefarbene Verschluss fest auf der Spritze mit Lösungsmittel sitzt. Entfernen Sie den Verschluss durch Abdrehen. Werfen Sie den Verschluss weg.

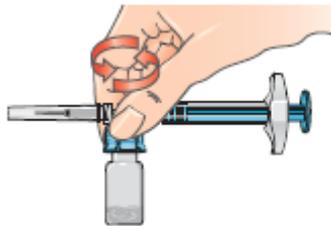


9 – Bringen Sie die Spritze an der seitlichen Öffnung des Aufsatzes für die Durchstechflasche an. Führen Sie hierzu das Ende der Spritze ein und ziehen Sie sie vorsichtig durch gleichzeitiges Drehen und Drücken im Uhrzeigersinn (siehe Pfeil) fest. Nun ist die Spritzeneinheit vollständig.



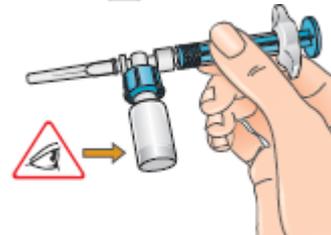
10 – Halten Sie die Spritzeneinheit am Boden der Durchstechflasche fest. Drücken Sie den Spritzenkolben langsam vollständig nach vorn, um das gesamte Lösungsmittel in die Durchstechflasche zu überführen. Lassen Sie den Kolben los. Dabei kann er sich eventuell bis zur Ausgangsposition zurückbewegen.

Das gilt auch für die Aufdosierpackung.



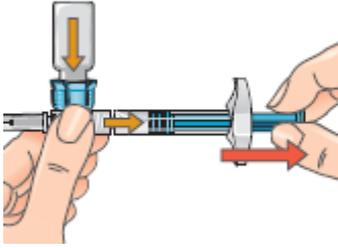
11 – Schwenken Sie die Durchstechflasche mitsamt der daran noch befestigten Spritzeneinheit vorsichtig im Kreis, um das trockene Betaferon-Pulver vollständig aufzulösen.

Schütteln Sie die Durchstechflasche nicht.



12 – Prüfen Sie die Lösung sorgfältig. Sie muss klar sein und keine Partikel enthalten. Weist die Lösung Verfärbungen oder Partikel auf, werfen Sie sie weg und wiederholen Sie den Vorgang mit einer neuen Einzeldosispackung aus Ihren Vorräten. Stellen Sie eine Schaumbildung fest – wozu es kommen kann, wenn die Durchstechflasche geschüttelt oder zu kräftig geschwenkt wird –, lassen Sie die Durchstechflasche ruhig stehen, bis sich der Schaum gesetzt hat.

D) Aufziehen der Injektionslösung



13 – Falls der Kolben wieder in seine ursprüngliche Position zurückgekehrt ist, drücken Sie ihn erneut nach vorne und halten Sie ihn in dieser Position. Um die Injektion vorzubereiten, drehen Sie die Spritzeneinheit so, dass sich die Durchstechflasche oben befindet und ihr Verschluss nach unten zeigt. Hierdurch kann die Lösung in die Spritze fließen.

Halten Sie die Spritze waagrecht.

Ziehen Sie den Kolben langsam zurück, um die gesamte Lösung aus der Durchstechflasche in die Spritze aufzuziehen.

Ziehen Sie bei der Aufdosierungspackung die Lösung nur **bis zur Markierung auf der Spritze** auf:

0,25 ml für die ersten drei Injektionen (am 1., 3. und 5. Behandlungstag), **oder**

0,5 ml für die Injektionen am 7., 9. und 11. Behandlungstag **oder**

0,75 ml für die Injektionen am 13., 15. und 17. Behandlungstag.

Verwerfen Sie die Durchstechflasche mit der restlichen Lösung.

Ab dem 19. Tag injizieren Sie die **volle Dosis von 1,0 ml**.

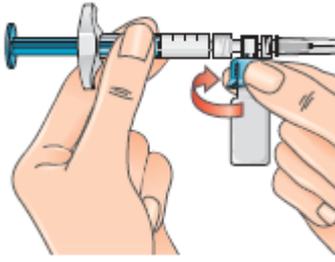


14 – Nach dem Aufziehen der Lösung drehen Sie die Spritzeneinheit so, dass die Nadel nach oben zeigt. Hierdurch können eventuell vorhandene Luftblasen an die Oberfläche der Lösung aufsteigen.

15 – Um mögliche Luftblasen zu entfernen, klopfen Sie sanft gegen die Spritze und drücken Sie den Kolben bis zur 1-ml-Markierung bzw. bis zur Markierung für das Volumen, das Ihnen der Arzt verschrieben hat.

Wenn Sie die Aufdosierungspackung verwenden und weniger als 1 ml injizieren, entstehen möglicherweise keine Luftblasen, bei der Injektion der vollen Dosis könnten jedoch Luftblasen entstehen. Entfernen Sie diese, indem Sie sanft gegen die Spritze klopfen und den Kolben bis zur entsprechenden Markierung auf der Spritze drücken.

Gelangt zusammen mit den Luftblasen zu viel Lösung in die Durchstechflasche, halten Sie die Spritze erneut waagrecht (siehe Abb. 13) und ziehen Sie den Kolben etwas zurück, um die Lösung zurück in die Spritze zu ziehen.



16 – Fassen Sie als nächstes den blauen Aufsatz für die Durchstechflasche mitsamt der daran befestigten Durchstechflasche und lösen ihn von der Spritze. Dazu drehen Sie ihn und ziehen ihn anschließend von der Spritze nach unten ab.

Fassen Sie beim Entfernen lediglich den blauen Kunststoffaufsatz. Halten Sie die Spritze dabei waagrecht mit der Durchstechflasche unterhalb der Spritze.



Durch Entfernen der Durchstechflasche und des Aufsatzes von der Spritze wird gewährleistet, dass die Lösung bei der Injektion durch die Nadel austritt.

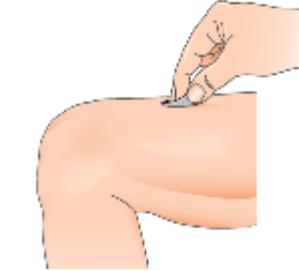
17 – Werfen Sie die Durchstechflasche mit den nicht benötigten Resten der Lösung in den Abfallbehälter.

18 - Jetzt sind Sie für die Injektion bereit.

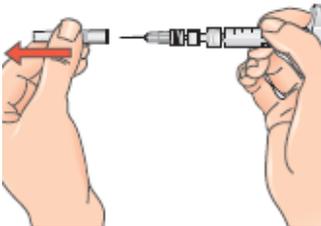
Wenn Sie aus irgendeinem Grund die Betaferon-Injektion nicht sofort vornehmen können, können Sie die fertige Lösung in der Spritze in einem Kühlschrank bis zu 3 Stunden vor der Anwendung aufbewahren. Frieren Sie die Lösung nicht ein. Warten Sie nicht länger als 3 Stunden mit der Injektion. Wenn mehr als 3 Stunden vergangen sind, werfen Sie die fertige Betaferon-Lösung weg und stellen Sie eine neue Injektionslösung her. Wärmen Sie die Lösung vor dem Injizieren in Ihren Händen an, um Schmerzen zu vermeiden.

E) Die Injektion

1 – Bestimmen Sie eine Stelle für die Injektion (siehe Empfehlungen am Anfang und Grafiken am Ende dieses Anhangs). Notieren Sie die Stelle in Ihrem Patiententagebuch.



2 – Wischen Sie die Haut an der Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer ab. Lassen Sie die Haut an der Luft trocknen. Werfen Sie den Tupfer weg. Verwenden Sie zur Hautdesinfektion ein geeignetes Desinfektionsmittel.



3 – Entfernen Sie die Schutzhülle von der Nadel, indem Sie ziehen, nicht drehen.



4 – Drücken Sie die Haut um die desinfizierte Injektionsstelle sanft zusammen (um sie leicht anzuheben).

5 – Halten Sie die Spritze wie einen Bleistift oder einen Pfeil und drücken Sie die Nadel mit einer raschen, sicheren Bewegung in einem Winkel von 90° gerade in die Haut hinein. Beachten Sie bitte: Betaferon kann auch mit einem Autoinjektor injiziert werden.

6 – Spritzen Sie das Medikament mit langsamem und gleichmäßigem Druck auf den Kolben ein. (Drücken Sie den Kolben ganz hinunter, bis die Spritze leer ist.)

7 – Werfen Sie die Spritze in den Abfallbehälter.

F) Schnellübersicht

- Entnehmen Sie den für eine Injektion erforderlichen Inhalt
- Befestigen Sie den Aufsatz für die Durchstechflasche an der Durchstechflasche
- Verbinden Sie die Spritze mit dem Aufsatz
- Drücken Sie den Kolben der Spritze hinunter, um das gesamte Lösungsmittel in die Durchstechflasche zu übertragen
- Drehen Sie die Spritzeneinheit um und ziehen Sie die verschriebene Lösungsmenge auf
- Lösen Sie die Durchstechflasche von der Spritze – jetzt sind Sie für die Injektion bereit

HINWEIS: Die Injektion sollte unmittelbar nach Herstellung der Lösung vorgenommen werden. (Wenn sich die Injektion verzögert, bewahren Sie die Spritze im Kühlschrank auf und nehmen Sie die Injektion innerhalb von 3 Stunden vor.) Nicht einfrieren.

Teil II: ROTATION DER INJEKTIONSSTELLEN

Sie müssen für jede Injektion eine neue Stelle auswählen, damit das betreffende Gebiet Zeit hat, sich zu erholen. Dies beugt auch Infektionen vor. Im ersten Teil dieses Anhangs nennen wir Ihnen geeignete Stellen. Sie sollten bereits festlegen, wo Sie injizieren werden, bevor Sie Ihre Spritze vorbereiten. Das in der Grafik unten dargestellte Schema wird Ihnen helfen, die Injektionsstellen in geeigneter Weise zu wechseln. Sie können zum Beispiel die erste Injektion in die rechte Seite des Bauches setzen, die zweite in die linke Seite, die dritte dann in den rechten Oberschenkel und so weiter entsprechend der Grafik, bis alle geeigneten Körperstellen verwendet wurden. Halten Sie schriftlich fest, wo und wann Sie sich das letzte Mal eine Injektion gegeben haben. Eine Möglichkeit dazu bietet Ihnen die beiliegende Karte „Aufzeichnungen zur Betaferon-Behandlung“.

Wenn Sie diesem Schema folgen, kommen Sie nach 8 Injektionen (16 Tagen) zurück zu Ihrem ersten Gebiet (z. B. die rechte Bauchseite). Das nennt man einen Rotationszyklus. In unserem Beispielschema haben wir jedes Injektionsgebiet noch einmal in 6 einzelne Injektionsstellen jeweils links und rechts im oberen, mittleren und unteren Teil jedes Gebiets aufgeteilt. (Das ergibt insgesamt 48 Injektionsstellen.) Wenn Sie nach einem Rotationszyklus zu einem Gebiet zurückkommen, wählen Sie innerhalb dieses Gebiets die von der letzten Injektion am weitesten entfernte Stelle. Wenn ein Gebiet wund geworden ist, besprechen Sie mit Ihrem Arzt oder der Schwester die Wahl anderer Injektionsstellen.

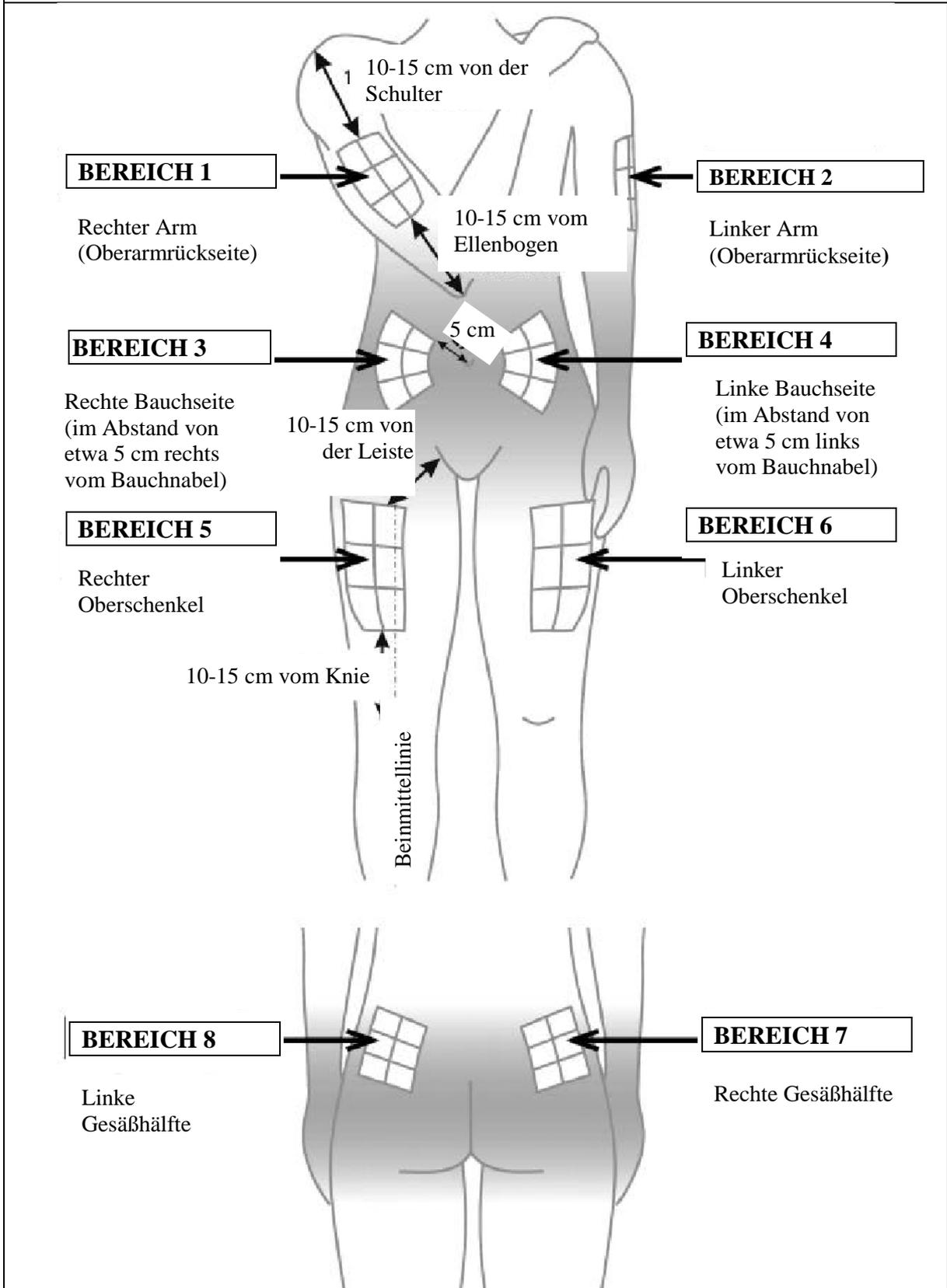
Rotationschema:

Wir empfehlen Ihnen, Datum und Stelle Ihrer Injektionen in ein Tagebuch einzutragen, damit Sie die Injektionsstellen in geeigneter Weise wechseln können. Sie können das folgende Rotationschema benutzen.

Folgen Sie den einzelnen Rotationszyklen der Reihe nach. Jeder Zyklus umfasst 8 Injektionen (16 Tage), die der Reihe nach in den Gebieten 1 bis 8 gegeben werden. Wenn Sie sich an diese Abfolge halten, kann sich jedes Gebiet erholen, bevor dort eine neue Injektion stattfindet.

- Rotationszyklus 1:** Stelle oben links innerhalb des jeweiligen Gebiets
- Rotationszyklus 2:** Stelle unten rechts innerhalb des jeweiligen Gebiets
- Rotationszyklus 3:** Stelle Mitte links innerhalb des jeweiligen Gebiets
- Rotationszyklus 4:** Stelle oben rechts innerhalb des jeweiligen Gebiets
- Rotationszyklus 5:** Stelle unten links innerhalb des jeweiligen Gebiets
- Rotationszyklus 6:** Stelle Mitte rechts innerhalb des jeweiligen Gebiets

ROTATIONSSCHEMA:



TEIL III: *Patiententagebuch für BETAFERON*

Anleitung zum Führen eines Tagebuchs über Stelle und Datum der Injektionen

- Bestimmen Sie eine Injektionsstelle für Ihre erste Injektion.
- Wischen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer ab und lassen Sie sie an der Luft trocknen.
- Wenn Sie die Injektion vorgenommen haben, tragen Sie die Injektionsstelle und das Datum in die Tabelle Ihres Tagebuchs ein (siehe das Beispiel: ‚Aufzeichnung von Stelle und Datum der Injektionen‘).

BEISPIEL FÜR EIN PATIENTENTAGEBUCH:

Aufzeichnung der Injektionsstellen und des Datums der Injektion

Rechter Arm

04/12	
	20/12

10-15 cm von der Schulter

10-15 cm vom Ellenbogen

5 cm

10-15 cm von der Leiste

10-15 cm vom Knie

Beinmittellinie

Linker Arm

06/12	

Linke Bauchseite

10/12	

Rechter Oberschenkel

12/12	

Linker Oberschenkel

14/12	

Linke Gesäßhälfte

18/12	

Rechte Gesäßhälfte

16/12	

Separater Anhang: EINFÜHRUNGS-PACKUNGSBEILAGE FÜR DIE AUFDOSIERUNGSPACKUNG

Ihr Arzt hat Ihnen Betaferon zur Behandlung Ihrer MS verschrieben. Sie werden Betaferon am besten vertragen, wenn Sie zu Beginn mit einer niedrigen Dosis anfangen und diese allmählich auf die volle Standarddosis steigern (siehe erster Teil dieser Packungsbeilage, Abschnitt 3 ‚Wie ist Betaferon anzuwenden?’). Die Spritzen in dieser Aufdosierungspackung sind entsprechend mit den dazugehörigen Dosierungen gekennzeichnet (0,25, 0,5, 0,75 oder 1,0 ml).

► Überprüfung des Packungsinhalts

In der Betaferon-Aufdosierungspackung finden Sie 4 unterschiedlich gefärbte und nummerierte Dreierpackungen, jede mit:

- 3 Betaferon-Durchstechflaschen (mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung)
- 3 Fertigspritzen mit Lösungsmittel für das Betaferon-Pulver (Natriumchloridlösung 5,4 mg/ml (0,54 % G/V))
- 3 Aufsätze für die Durchstechflaschen mit bereits befestigter Nadel
- 6 Alkoholtupfern

Jede Dreierpackung enthält die Spritzen, die Sie zur Herstellung jeder Dosis benötigen. Die Spritzen haben spezielle Markierungen für diese Dosis. Bitte befolgen Sie genau die unten stehende Gebrauchsanweisung. Verwenden Sie für jeden Aufdosierungsschritt die gesamte Menge an Lösungsmittel für die Rekonstitution des Betaferon-Pulvers und ziehen Sie anschließend die benötigte Dosis in die Spritze auf.

Beginnen Sie mit der Verwendung der **gelben Dreierpackung**, auf der deutlich eine „1” auf der rechten oberen Seite der Packung steht.

Diese erste Dreierpackung ist für die Behandlungstage 1, 3 und 5 bestimmt.

Sie enthält speziell markierte Spritzen mit einer **0,25 ml**-Markierung. Dies hilft Ihnen dabei, nur die erforderliche Dosis zu injizieren.

Nachdem die gelbe Packung leer ist, verwenden Sie die **rote Dreierpackung**, auf der deutlich eine „2” auf der rechten oberen Seite der Packung steht.

Diese zweite Dreierpackung ist für die Behandlungstage 7, 9 und 11 bestimmt.

Sie enthält speziell markierte Spritzen mit einer **0,50 ml**-Markierung. Dies hilft Ihnen dabei, nur die erforderliche Dosis zu injizieren.

Nachdem die rote Packung leer ist, verwenden Sie die **grüne Dreierpackung**, auf der deutlich eine „3” auf der rechten oberen Seite der Packung steht.

Diese dritte Dreierpackung ist für die Behandlungstage 13, 15 und 17 bestimmt.

Sie enthält speziell markierte Spritzen mit einer **0,75 ml**-Markierung. Dies hilft Ihnen dabei, nur die erforderliche Dosis zu injizieren.

Schließlich verwenden Sie, nachdem die grüne Packung leer ist, die **blaue Dreierpackung**, auf der deutlich eine „4” auf der rechten oberen Seite der Packung steht. Diese letzte Dreierpackung ist für die Behandlungstage 19, 21 und 23 bestimmt.

Sie enthält Spritzen mit Markierungen bei **0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml und 1,0 ml**. Mit der Dreierpackung „4“ können Sie die volle Dosis von 1,0 ml injizieren.

Eine Beschreibung zur Vorbereitung und Verwendung des Betaferon-Pulvers findet sich in Abschnitt 3 ‚Wie ist Betaferon anzuwenden’ im ersten Teil der Packungsbeilage und im Anhang ‚Gebrauchsanleitung zur Selbstinjektion“ im zweiten Teil der Packungsbeilage.

Sie benötigen außerdem einen Abfallbehälter für gebrauchte Spritzen und Nadeln.