

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Betaferon 250 microgrammi/ml, polvere e solvente per soluzione iniettabile

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Interferone beta-1b \* ricombinante 250 microgrammi (8,0 milioni di UI) per ml di soluzione ricostituita.

Betaferon contiene 300 microgrammi (9,6 milioni di UI) di interferone beta-1b ricombinante per flaconcino.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

\* prodotto per ingegneria genetica da un ceppo di *Escherichia coli*.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere sterile di colore da bianco a biancastro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Betaferon è indicato per il trattamento di

- pazienti che abbiano manifestato un singolo evento demielinizzante con un processo infiammatorio attivo abbastanza grave da giustificare il trattamento con corticosteroidi per via endovenosa, per i quali siano state escluse altre diagnosi, e che siano considerati ad alto rischio per lo sviluppo di una sclerosi multipla clinicamente definita (vedere paragrafo 5.1).
- pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente caratterizzata da due o più recidive nell'arco degli ultimi due anni.
- pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva con malattia in fase attiva, evidenziata da recidive.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La terapia con Betaferon va iniziata sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della malattia.

#### Posologia

##### *Adulti*

La dose raccomandata di Betaferon è di 250 microgrammi (8,0 milioni di UI), contenuti in 1 ml di soluzione ricostituita (vedere paragrafo 6.6), da iniettare sottocute a giorni alterni.

##### *Popolazione pediatrica*

Non sono stati condotti studi clinici specifici o studi di farmacocinetica su bambini e adolescenti. Tuttavia, i limitati dati pubblicati suggeriscono che il profilo di sicurezza negli adolescenti dai 12 ai 16 anni d'età che hanno assunto Betaferon alla dose di 8,0 milioni di UI per via sottocutanea a giorni alterni sia simile a quello osservato negli adulti. Non ci sono informazioni sull'uso di Betaferon nei bambini al di sotto di 12 anni d'età. Pertanto, Betaferon non deve essere utilizzato in questa tipologia di pazienti.

In generale si raccomanda la titolazione della dose all'inizio del trattamento.

I pazienti devono essere trattati con una dose iniziale di 62,5 microgrammi (0,25 ml) per via sottocutanea a giorni alterni e la dose deve essere aumentata lentamente fino a raggiungere 250 microgrammi (1,0 ml) a giorni alterni (vedere Tabella A). Il periodo di titolazione può essere modificato in caso di comparsa di una qualsiasi reazione avversa significativa. Per ottenere una buona efficacia, deve essere raggiunta una dose di 250 microgrammi (1,0 ml) a giorni alterni.

Per il periodo di titolazione e la fase iniziale di trattamento del paziente con Betaferon è disponibile una confezione per titolazione composta di quattro confezioni triple, contenente il necessario per le prime 12 iniezioni. Le confezioni triple sono distinguibili grazie a colori differenti (vedere paragrafo 6.5).

Tabella A: Schema di titolazione\*

giorno di trattamento	dose	volume
1, 3, 5	62,5 microgrammi	0,25 ml
7, 9, 11	125 microgrammi	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 microgrammi	0,75 ml
19, 21, 23 e seguenti	250 microgrammi	1,0 ml

\* Il periodo di titolazione può essere modificato in caso di comparsa di una qualsiasi reazione avversa significativa.

La dose ottimale non è stata chiaramente definita.

Attualmente non è noto per quanto tempo il paziente debba essere trattato. Sono disponibili dati di follow-up raccolti nell'ambito di studi clinici controllati fino a 5 anni per pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente e fino a 3 anni per pazienti affetti da sclerosi multipla secondariamente progressiva. Nella sclerosi multipla recidivante-remittente è stata dimostrata l'efficacia del trattamento per i primi due anni. I dati disponibili per i restanti tre anni supportano l'efficacia del trattamento con Betaferon per l'intero periodo.

Nei pazienti che abbiano manifestato un singolo evento clinico indicativo di sclerosi multipla, la progressione alla sclerosi multipla clinicamente definita è stata ritardata in misura significativa per un periodo di cinque anni.

Il trattamento non è raccomandato nei pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente che abbiano avuto meno di due recidive nei 2 anni precedenti o nei pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva che non hanno presentato una forma attiva della malattia nei 2 anni precedenti.

Se il paziente non risponde, per esempio si riscontri una progressione costante nella *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) per 6 mesi, o sia necessaria la somministrazione per almeno 3 cicli di ACTH o di corticosteroidi nel corso di un anno malgrado la terapia con Betaferon, il trattamento con Betaferon deve essere interrotto.

#### Modo di somministrazione

Per iniezione sottocutanea.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

- Pazienti con pregressa storia di ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante, all'albumina umana o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti che presentano una grave depressione e/o ideazione suicida (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
- Pazienti con scompenso epatico (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

##### Disturbi del sistema immunitario

La somministrazione di citochine a pazienti con preesistente gammopatia monoclonale è stata associata con lo sviluppo della sindrome da alterata permeabilità capillare sistemica, con sintomatologia shock-simile ed esito fatale.

##### Patologie gastrointestinali

In rari casi è stata osservata pancreatite durante l'uso di Betaferon, spesso associata a ipertrigliceridemia.

##### Patologie del sistema nervoso

Betaferon deve essere somministrato con prudenza nei pazienti che presentano o che hanno presentato disturbi depressivi, in particolare in quelli con precedenti di ideazione suicida (vedere paragrafo 4.3). E' noto che la depressione e l'ideazione suicida si manifestano più frequentemente nei pazienti affetti da sclerosi multipla e in associazione all'uso di interferone. I pazienti in trattamento con Betaferon devono segnalare immediatamente qualsiasi sintomo di depressione e/o ideazione suicida al medico. I pazienti che manifestino depressione devono essere strettamente monitorati durante la terapia con Betaferon e trattati adeguatamente. Deve essere considerata la sospensione del trattamento con Betaferon (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.8).

Betaferon deve essere somministrato con cautela nei pazienti con pregressa storia di convulsioni e in quelli trattati con anti-epilettici, in modo particolare se l'epilessia non è adeguatamente controllata con anti-epilettici (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Poiché questo medicinale contiene albumina umana può comportare un rischio potenziale di trasmissione di malattie virali. Il rischio di trasmissione della malattia di Creutzfeld-Jacob (CJD) non può essere escluso.

##### Test di laboratorio

Nei pazienti con pregressa storia di disfunzione tiroidea sono raccomandati test di funzionalità tiroidea da eseguirsi regolarmente o secondo indicazione clinica.

Prima di iniziare il trattamento con Betaferon e ad intervalli regolari in corso di terapia, oltre ai test di laboratorio normalmente richiesti per il monitoraggio di pazienti con sclerosi multipla devono essere effettuati una conta completa delle cellule ematiche ed una conta leucocitaria differenziale, una conta delle piastrine ed esami chimici del sangue, tra cui i test di funzionalità epatica (ad es. AST (SGOT), ALT (SGPT) e Gamma-GT), da ripetere poi periodicamente in assenza di sintomi clinici.

I pazienti con anemia, trombocitopenia o leucopenia (da sole o in qualsiasi combinazione) possono richiedere un monitoraggio più accurato della conta completa delle cellule ematiche, associata a conta differenziale e piastrinica. I soggetti che vanno incontro a neutropenia dovranno essere accuratamente monitorati per la possibile insorgenza di febbre o di infezioni. Si sono avute segnalazioni di trombocitopenia con notevole diminuzione della conta piastrinica.

##### Patologie epatobiliari

Aumenti asintomatici delle transaminasi sieriche, nella maggior parte dei casi leggere e transitorie, si sono verificati comunemente in pazienti trattati con Betaferon durante gli studi clinici. Come per gli altri interferoni beta, lesioni epatiche gravi, inclusi i casi di insufficienza epatica, sono stati riportati raramente nei pazienti trattati con Betaferon. Gli eventi più gravi si sono presentati spesso in pazienti esposti ad altri medicinali o sostanze note per essere associate con epatotossicità o in presenza di condizione medica di comorbidità (per esempio malattia maligna metastatica, infezione grave e sepsi, abuso di alcol).

I pazienti devono essere controllati per i sintomi di lesione epatica. Il riscontro di un innalzamento delle transaminasi sieriche richiede attenta sorveglianza ed analisi. Si raccomanda di prendere in considerazione la sospensione del trattamento con Betaferon in caso di incremento significativo dei livelli o di presenza contemporanea di sintomi clinici, come ad esempio l'ittero. In assenza di evidenza clinica di un danno epatico e dopo normalizzazione dei livelli degli enzimi epatici, si può considerare di riprendere il trattamento effettuando un appropriato monitoraggio delle funzioni epatiche.

#### Patologie renali e urinarie

Si raccomanda di usare cautela e di monitorare attentamente i pazienti con grave insufficienza renale qualora venga loro somministrato interferone beta.

#### Sindrome nefrosica

Durante il trattamento con prodotti a base di interferone beta sono stati segnalati, casi di sindrome nefrosica con diverse nefropatie sottostanti tra cui la glomerulosclerosi focale segmentaria collassante (collapsing focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), la malattia a lesioni minime (minimal change disease, MCD), la glomerulonefrite membranoproliferativa (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN) e la glomerulopatia membranosa (membranous glomerulopathy, MGN). Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi dopo diversi anni di trattamento con interferone beta. Si raccomanda il monitoraggio periodico dei segni o sintomi precoci, quali ad esempio edema, proteinuria e compromissione della funzione renale in particolare nei pazienti a maggiore rischio di malattia renale. La sindrome nefrosica deve essere trattata tempestivamente e deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento con Betaferon.

#### Patologie cardiache

Betaferon deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da preesistenti alterazioni cardiache.

I pazienti con significativi disturbi cardiaci preesistenti, ad esempio insufficienza cardiaca congestizia, malattia coronarica o aritmia, devono essere monitorati per il possibile peggioramento delle condizioni cardiache, in particolare all'inizio del trattamento con Betaferon.

Mentre Betaferon non presenta nessuna tossicità cardiaca nota ad azione diretta, i sintomi della sindrome simil-influenzale associati agli interferoni beta possono rivelarsi stressanti per pazienti affetti da significativa malattia cardiaca preesistente. Durante il periodo successivo all'immissione in commercio molto raramente è stato riferito un peggioramento delle condizioni cardiache in soggetti con significativa malattia cardiaca preesistente, temporaneamente associato all'inizio della terapia con Betaferon.

Sono stati riferiti rari casi di cardiomiopatia. Se ciò dovesse verificarsi e fosse sospettata una correlazione con Betaferon, il trattamento deve essere interrotto.

#### Microangiopatia trombotica (TMA) e anemia emolitica (HA)

Sono stati segnalati casi di TMA, che si manifesta come porpora trombotica trombocitopenica (TTP) o sindrome emolitico uremica (HUS), compresi casi fatali con prodotti a base di interferone-beta. Le caratteristiche cliniche iniziali comprendono trombocitopenia, ipertensione di nuova insorgenza febbre, sintomi a carico del sistema nervoso centrale (ad es. confusione, paresi) e funzione renale compromessa. I risultati di laboratorio che suggeriscono la presenza di TMA comprendono la riduzione delle conte piastriniche, l'aumento della lattato-deidrogenasi (LDH) nel siero dovuto a emolisi e la presenza di schistociti (frammentazione degli eritrociti) su uno striscio ematico. Di conseguenza, se si osservano le caratteristiche cliniche della TMA, si raccomanda l'effettuazione di ulteriori esami dei livelli delle piastrine nel sangue, della LDH nel siero, degli strisci ematici e della funzione renale.

In aggiunta, sono stati riportati casi di HA non associati con TMA, incluso HA immune, con prodotti a base di interferone beta. Sono stati segnalati casi pericolosi per la vita e fatali. Casi di TMA e/o HA sono stati riportati in vari momenti durante il trattamento e possono verificarsi da diverse settimane a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone beta.

Nel caso di diagnosi di TMA e/o HA e si sospetta una relazione con Betaferon, è necessario il trattamento tempestivo (in caso di TMA considerando lo scambio plasmatico) ed è raccomandata l'interruzione immediata di Betaferon.

#### Reazioni di ipersensibilità

Si possono riscontrare gravi reazioni di ipersensibilità (rare reazioni acute gravi come broncospasmo, anafilassi e orticaria). In presenza di reazioni gravi, Betaferon deve essere sospeso e va istituito un intervento medico appropriato.

#### Reazioni nella sede di iniezione

Nei pazienti in trattamento con Betaferon (vedere paragrafo 4.8), sono state riferite reazioni nella sede di iniezione, compresa la comparsa di infezione e di necrosi. La necrosi nella sede di iniezione può essere estesa e può interessare lo strato muscolare così come lo strato adiposo causando quindi la formazione di cicatrici. Occasionalmente è necessario lo sbrigliamento e, meno frequentemente, un innesto cutaneo, e la guarigione può richiedere fino a 6 mesi.

Si debbono avvertire i pazienti di consultare il proprio medico prima di continuare il trattamento con Betaferon qualora notino fissurazioni cutanee che possono essere associate con gonfiore o fuoriuscita di liquido dalla sede di iniezione.

Nei pazienti con lesioni multiple Betaferon deve essere interrotto fino a guarigione avvenuta. I pazienti con lesioni singole possono continuare il trattamento con Betaferon a condizione che la necrosi non sia troppo estesa, poiché alcuni pazienti hanno riscontrato la guarigione delle lesioni cutanee necrotiche mentre erano ancora in trattamento con Betaferon.

Per ridurre al minimo il rischio di infezione e necrosi nella sede di iniezione, è necessario informare il paziente di:

- adottare tecniche di iniezione in asepsi
- alternare le sedi di iniezione ad ogni somministrazione.

L'incidenza delle reazioni nella sede d'iniezione può essere ridotta con un autoiniettore. Nello studio pivotal con pazienti che abbiano manifestato un singolo evento clinico indicativo di sclerosi multipla, è stato usato un autoiniettore nella maggior parte dei casi. Le reazioni e le necrosi nel sito d'iniezione sono state osservate con minore frequenza in questo studio che negli altri studi pivotal.

Le procedure di autoiniezione devono essere riverificate periodicamente, specialmente nel caso in cui si siano verificate reazioni nella sede d'iniezione.

#### Immunogenicità

Come per tutte le proteine per uso terapeutico, è presente un potenziale di immunogenicità. In studi clinici controllati, sono stati raccolti campioni di siero ogni tre mesi per monitorare lo sviluppo di anticorpi al Betaferon.

Nei differenti studi clinici controllati riguardanti la sclerosi multipla recidivante-remittente e la sclerosi multipla secondariamente progressiva, il 23% - 41% dei pazienti ha sviluppato un'attività sierica neutralizzante per l'interferone beta-1b confermata da almeno due titolazioni positive consecutive; di tali pazienti il 43% - 55% è passato a uno stato negativo stabile degli anticorpi (basato su due titolazioni negative consecutive) durante il successivo periodo di osservazione del rispettivo studio.

In questi studi, lo sviluppo di attività neutralizzante è associato ad una riduzione dell'efficacia clinica solo per quanto riguarda l'insorgenza di recidive. Alcune analisi suggeriscono che questa riduzione di efficacia possa essere maggiore nei pazienti con alti livelli di attività neutralizzante.

Nello studio condotto con pazienti che abbiano manifestato un singolo evento clinico indicativo di una sclerosi multipla, l'attività neutralizzante misurata ogni 6 mesi è stata osservata almeno una volta nel 32% (89) dei pazienti trattati immediatamente con Betaferon; di questi, il 60% (53) è risultato negativo

entro 5 anni in base all'ultima valutazione disponibile. Nel corso di questi anni, lo sviluppo di un'attività neutralizzante era associato ad un significativo aumento di nuove lesioni attive e del volume delle lesioni T2 alla risonanza magnetica. Tuttavia questo non sembrava essere associata alla riduzione dell'efficacia clinica (riguardo al tempo di sviluppo di sclerosi multipla clinicamente definita (CDMS), di progressione confermata sulla scala EDSS e del tasso di recidive).

Nuovi eventi avversi non sono stati associati allo sviluppo dell'attività neutralizzante.

E' stato dimostrato *in vitro* che Betaferon ha una reazione crociata con l'interferone beta naturale. Tuttavia, ciò non è stato indagato *in vivo* e il suo significato clinico è incerto.

Ci sono pochi e incoerenti dati su pazienti che hanno sviluppato attività neutralizzante e che hanno completato il trattamento con Betaferon.

La decisione se proseguire o meno il trattamento deve essere basata su tutti gli aspetti correlati alla malattia piuttosto che sulla sola positività agli anticorpi neutralizzanti.

#### Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23mg) di sodio per ml, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

L'effetto della somministrazione a giorni alterni di 250 microgrammi (8,0 milioni di UI) di Betaferon sul metabolismo di farmaci in pazienti con sclerosi multipla non è noto. La somministrazione, per periodi fino a 28 giorni, di corticosteroidi o di ACTH per la terapia delle recidive è risultata ben tollerata dai soggetti in trattamento con Betaferon.

Data la mancanza di esperienza clinica, nei pazienti con sclerosi multipla l'uso concomitante di Betaferon e di immunomodulatori diversi dai corticosteroidi o dall'ACTH non è raccomandato.

E' stato segnalato che gli interferoni riducono l'attività degli enzimi epatici dipendenti dal citocromo P450 nell'uomo e negli animali. E' necessario essere prudenti nei casi in cui Betaferon venga somministrato in associazione a medicinali che presentano un ristretto indice terapeutico e la cui clearance è largamente dipendente dal sistema del citocromo P450 epatico, ad esempio gli antiepilettici. Ulteriore cautela deve essere adottata in caso di associazione con medicinali che abbiano effetti sul sistema ematopoietico.

Non sono stati condotti studi d'interazione con antiepilettici.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Una grande mole di dati (più di 1.000 esiti di gravidanza) provenienti dai registri dell'interferone beta, dai registri nazionali e dall'esperienza post-marketing non indica un aumento del rischio di anomalie congenite maggiori dopo l'esposizione all'interferone beta prima del concepimento o durante il primo trimestre di gravidanza. Tuttavia, l'effettiva esposizione durante il primo trimestre risulta incerta in termini temporali, poiché i dati sono stati raccolti quando l'uso dell'interferone beta era controindicato durante la gravidanza e il trattamento era verosimilmente interrotto quando la gravidanza veniva rilevata e/o confermata. L'esperienza con l'esposizione durante il secondo e terzo trimestre risulta molto limitata.

Sulla base dei dati relativi agli animali (vedere paragrafo 5.3), esiste un possibile aumento del rischio di aborto spontaneo. Il rischio di aborti spontanei nelle donne incinte esposte all'interferone beta non

può essere valutato adeguatamente sulla base dei dati attualmente disponibili, ma i dati non suggeriscono, ad oggi, un aumento del rischio.

Se clinicamente necessario, l'uso di Betaferon durante la gravidanza può essere considerato.

#### Allattamento

Le limitate informazioni disponibili sul passaggio dell'interferone beta-1b nel latte materno, così come le caratteristiche chimico/fisiologiche dell'interferone beta, suggeriscono che i livelli di interferone beta-1b escreto nel latte umano siano trascurabili. Non sono, dunque, previsti effetti dannosi per il neonato/lattante allattato al seno.

Betaferon può essere usato durante l'allattamento.

#### Fertilità

Non sono stati condotti studi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Eventi avversi a livello del sistema nervoso centrale associati all'uso di Betaferon potrebbero influenzare, in pazienti sensibili, la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

All'inizio del trattamento le reazioni avverse sono comuni, ma generalmente queste diminuiscono con la prosecuzione del trattamento. Le reazioni avverse osservate con maggiore frequenza comprendono un complesso sintomatologico simil-influenzale (febbre, brividi, artralgia, malessere generale, sudorazione, cefalea o mialgia) e reazioni a livello della sede d'iniezione, principalmente dovuti agli effetti farmacologici del medicinale. Dopo somministrazione di Betaferon si sono verificate frequentemente reazioni nella sede di iniezione. Eritema, gonfiore, alterazioni del colorito della cute, infiammazione, dolore, ipersensibilità, infezione, necrosi e reazioni aspecifiche sono state associate significativamente al trattamento con 250 microgrammi (8,0 milioni di UI) di Betaferon.

Le reazioni avverse più serie includono la microangiopatia trombotica (TMA) e l'anemia emolitica (HA).

In linea generale, si raccomanda una titolazione della dose all'inizio del trattamento al fine di aumentare la tollerabilità del Betaferon (vedere paragrafo 4.2). I sintomi simil-influenzali possono essere ridotti anche con la somministrazione di farmaci antinfiammatori non steroidei. L'incidenza delle reazioni nel sito d'iniezione può essere ridotta con l'uso di un autoiniettore.

#### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Il seguente elenco di eventi avversi si basa sui risultati degli studi clinici e sull'osservazione post-marketing (*molto comune*  $\geq 1/10$ , *comune*  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ , *non comune*  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ , *raro*  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ , *molto raro*  $< 1/10.000$ ) dell'uso di Betaferon.

Viene usato il termine MedDRA più adatto per descrivere una determinata reazione, i suoi sinonimi e le patologie correlate.



*Tabella 1: Reazioni avverse a farmaci (ADR) basate sui report degli studi clinici e identificate durante l'osservazione post-marketing (frequenze, ove note, calcolate sulla base dei dati congiunti degli studi clinici)*

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Comune (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Non comune (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raro (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Frequenza non nota</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Diminuzione della conta linfocitaria ( $< 1500/m^3$ ), Diminuzione della conta dei globuli bianchi ( $< 3000/m^3$ ) <sup>e</sup> , diminuzione della conta assoluta dei neutrofili ( $< 1500/m^3$ ) <sup>e</sup>	Linfoadenopatia, Anemia	Trombocitopenia	Microangiopatia trombotica <sup>d</sup> , comprendente porpora trombotica trombocitopenica/sindrome emolitico uremica <sup>b</sup>	Anemia emolitica <sup>a, d</sup>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>				Reazioni anafilattiche	Sindrome da aumentata permeabilità capillare in presenza di gammopatia monoclonale preesistente <sup>a</sup>
<b>Patologie endocrine</b>		Ipotiroidismo		Iperitiroidismo, disturbi della tiroide	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Aumento del peso corporeo, diminuzione e del peso corporeo	Aumento dei trigliceridi nel sangue	Anoressia <sup>a</sup>	
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Stato confusionale	Tentato suicidio (vedere anche paragrafo 4.4), Instabilità emotiva		Depressione, Ansia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea, Insonnia		Convulsione		Capogiro
<b>Patologie cardiache</b>		Tachicardia		Cardiomiopatia <sup>a</sup>	Palpitazioni

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune (≥ 1/10)</b>	<b>Comune (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Non comune (≥ 1/1.000, &lt; 1/100)</b>	<b>Raro (≥ 1/10.000, &lt; 1/1.000)</b>	<b>Frequenza non nota</b>
<b>Patologie vascolari</b>		Ipertensione			Vasodilatazione
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Dispnea		Broncospasmo <sup>a</sup>	Ipertensione arteriosa polmonare <sup>c</sup>
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Dolore addominale			Pancreatite	Nausea, Vomito, Diarrea
<b>Patologie epatobiliari</b>	Aumento dell'alanina aminotransferase (ALAT > 5 volte il basale) <sup>e</sup>	Aumento dell'aspartame aminotrasferasi (ASAT > 5 volte il basale) <sup>e</sup> , Aumento della bilirubinemia	Aumento della gamma glutamil transferasi, Epatite	Danno epatico, Insufficienza epatica <sup>a</sup>	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Eruzione cutanea, Malattia della pelle	Orticaria, prurito, alopecia	Alterazione del colore della cute		
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Mialgia, Ipertonia, Artralgia				Lupus eritematoso indotto da farmaco
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Urgenza urinaria		Sindrome nefrosica, Glomerulosclerosi (vedere paragrafo 4.4) <sup>a,b</sup>		
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>		Menorragia Impotenza, Metrorragia			Disturbo mestruale

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Frequenza non nota
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Reazione in sede di iniezione (diversi tipi <sup>f</sup> ), Sintomi simil-influenzali (complesso di sintomi <sup>g</sup> ), Dolore, Febbre, Brividi, Edema periferico, Astenia	Necrosi in sede di iniezione, Dolore toracico, Malessere			Sudorazione
<p><sup>a</sup> ADR osservate solo in fase post-marketing.</p> <p><sup>b</sup> Effetto di classe per i prodotti a base di interferone-beta (vedere paragrafo 4.4).</p> <p><sup>c</sup> Effetto di classe per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito ipertensione arteriosa polmonare.</p> <p><sup>d</sup> Sono stati segnalati casi di pericolo di vita e/o di morte.</p> <p><sup>e</sup> anomalità di laboratorio</p> <p><sup>f</sup> 'Reazione in sede di iniezione (diversi tipi)' comprende tutti i diversi eventi che si verificano in sede di iniezione (eccetto la necrosi del sito di iniezione), ad esempio i seguenti termini: atrofia in sede di iniezione, edema in sede di iniezione, emorragia in sede di iniezione, ipersensibilità in sede di iniezione, infezione in sede di iniezione, infiammazione in sede di iniezione, massa in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione e reazione in sede di iniezione.</p> <p><sup>g</sup> 'Complesso dei sintomi simil-influenzali' denota la sindrome influenzale e/o una combinazione di almeno due eventi avversi come febbre, brividi, mialgia, malessere, sudorazione.</p>					

#### Ipertensione arteriosa polmonare

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone beta.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### 4.9 Sovradosaggio

L'interferone beta-1b è stato somministrato senza eventi avversi gravi che compromettano le funzioni vitali a pazienti adulti portatori di neoplasia maligna a dosi individuali fino a 5.500 microgrammi (176 milioni di UI) per via endovenosa tre volte alla settimana.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Citochine, Interferoni,

### Meccanismo d'azione

Gli interferoni appartengono alla famiglia delle citochine, che sono proteine di origine naturale. Gli interferoni hanno un peso molecolare compreso tra 15.000 e 21.000 Dalton. Sono state identificate tre classi principali di interferoni: alfa, beta e gamma. L'interferone alfa, l'interferone beta e l'interferone gamma possiedono attività biologiche sovrapponibili, ma distinte. Le attività dell'interferone beta-1b sono specie-specifiche e, di conseguenza, le informazioni farmacologiche più pertinenti sull'interferone beta-1b derivano da studi su cellule umane in coltura o da studi *in vivo* nell'uomo.

E' stato dimostrato che l'interferone beta-1b possiede proprietà sia antivirali sia immunomodulanti. I meccanismi mediante i quali l'interferone beta-1b esercita i suoi effetti nella sclerosi multipla non sono ancora chiaramente definiti. Comunque, è noto che le proprietà dell'interferone beta-1b di modificare la risposta biologica sono mediate dalla sua interazione con recettori cellulari specifici localizzati sulla superficie delle cellule umane. Il legame dell'interferone beta-1b con questi recettori induce l'espressione di una serie di prodotti genici, che si ritiene siano i mediatori delle attività biologiche dell'interferone beta-1b. Un certo numero di questi prodotti è stato determinato nelle frazioni sierica e cellulare del sangue prelevato da pazienti trattati con l'interferone beta-1b. L'interferone beta-1b da un lato riduce l'affinità di legame, dall'altro incrementa l'internalizzazione e la degradazione dei recettori per l'interferone gamma. L'interferone beta-1b inoltre potenzia l'attività soppressiva delle cellule mononucleate del sangue periferico.

Non sono stati effettuati studi specifici riguardo all'influenza di Betaferon sui sistemi cardiovascolare e respiratorio e sulla funzionalità degli organi endocrini.

### Efficacia e sicurezza clinica

#### *Sclerosi multipla recidivante remittente*

E' stato condotto uno studio clinico controllato sull'uso di Betaferon in pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente e autonomia deambulatoria (EDSS basale da 0 a 5,5). I pazienti trattati con Betaferon hanno presentato una riduzione della frequenza (30%) e della gravità delle recidive cliniche nonché del numero di ricoveri legati alla malattia. Inoltre vi era un prolungamento dell'intervallo libero da recidive. Non vi è alcuna prova di un effetto del Betaferon sulla durata delle esacerbazioni o sui sintomi presenti nell'intervallo tra le esacerbazioni e non è stato osservato alcun effetto sulla progressione della malattia nella sclerosi multipla recidivante-remittente.

#### *Sclerosi multipla secondariamente progressiva*

Sono stati condotti due studi clinici controllati con Betaferon su 1.657 pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (EDSS basale da 3 a 6,5, ovvero pazienti con autonomia deambulatoria). I pazienti con una forma leggera della malattia e pazienti incapaci di camminare non sono stati esaminati. I due studi hanno dimostrato risultati incoerenti per quanto riguarda il tempo finale intercorrente ad una progressione confermata, a rappresentazione di un ritardo della progressione della disabilità.

Uno di questi due studi ha dimostrato per i pazienti trattati con Betaferon un ritardo statisticamente significativo nel tempo della progressione della disabilità (Hazard Ratio = 0,69, CI 95% (0,55, 0,86),  $p= 0,0010$  corrispondente ad una diminuzione del rischio pari al 31% attribuibile a Betaferon) e nel tempo necessario a divenire dipendenti dalla sedia a rotelle (Hazard Ratio = 0,61, CI 95% (0,44, 0,85),  $p= 0,0036$  corrispondente ad una diminuzione del rischio pari al 39% attribuibile a Betaferon). Tale effetto è continuato durante il periodo di osservazione fino a 33 mesi. L'effetto del trattamento è stato riscontrato nei pazienti a tutti i livelli di disabilità monitorati e indipendentemente dall'attività delle recidive.

Nel secondo studio con Betaferon in pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva non è stato osservato alcun ritardo nel tempo di progressione della disabilità. Esiste prova che i pazienti compresi in tale studio presentavano una malattia complessivamente meno attiva rispetto ai pazienti dell'altro studio sulla sclerosi multipla secondariamente progressiva.

In meta-analisi retrospettive che comprendevano i dati di entrambi gli studi, è stato osservato un effetto complessivo del trattamento che era statisticamente significativo ( $p=0,0076$ ; 8,0 milioni di UI di Betaferon contro tutti i pazienti trattati con placebo).

Delle analisi retrospettive per sottogruppi hanno evidenziato che un effetto del trattamento sulla progressione della disabilità è più probabile nei soggetti che presentano la malattia in forma attiva prima di intraprendere il trattamento (Hazard Ratio 0,72, CI 95% (0,59, 0,88),  $p=0,0011$ ) corrispondente ad una riduzione del rischio pari al 28% attribuibile a Betaferon nei pazienti con recidive o con una progressione EDSS pronunciata, 8,0 milioni di UI di Betaferon contro tutti i pazienti trattati con placebo). Da tali analisi retrospettive per sottogruppi non è risultata alcuna evidenza che suggerisse che le recidive, così come una progressione EDSS pronunciata (EDSS >1 punto o > 0,5 punto per EDSS  $\geq 6$  nei due anni precedenti) possano aiutare ad identificare i pazienti con la malattia in forma attiva.

In entrambi gli studi, i pazienti affetti da sclerosi multipla secondariamente progressiva trattati con Betaferon hanno presentato una riduzione della frequenza (30%) delle recidive cliniche. Non vi è prova di un possibile effetto di Betaferon sulla durata delle esacerbazioni.

#### *Singolo evento demielinizzante indicativo di sclerosi multipla*

Uno studio clinico controllato è stato condotto con Betaferon in pazienti che avessero manifestato un singolo evento clinico con referto RM indicativo di sclerosi multipla (almeno due lesioni clinicamente silenti nella RM pesata in T2). Sono stati inclusi pazienti con inizio della malattia monofocale o multifocale (vale a dire pazienti con evidenza clinica di una lesione singola o almeno di due lesioni, rispettivamente, del sistema nervoso centrale). È stato necessario escludere eventuali altre patologie, diverse dalla sclerosi multipla, che potessero spiegare meglio i segni e i sintomi del paziente. Questo studio è stato suddiviso in due fasi: una fase controllata con placebo, seguita da una fase programmata di follow-up. La fase controllata con placebo è durata 2 anni, o fino a che il paziente ha sviluppato una sclerosi multipla clinicamente definita (CDMS), a seconda dell'evento verificatosi per primo. Dopo la fase controllata con placebo, i pazienti hanno iniziato una fase programmata di follow-up con Betaferon per valutare gli effetti dell'inizio immediato del trattamento con Betaferon rispetto all'inizio ritardato, mettendo a confronto pazienti inizialmente randomizzati per Betaferon ("gruppo trattamento immediato") o per placebo ("gruppo trattamento ritardato"). I pazienti e i medici sperimentatori non erano a conoscenza dell'assegnazione iniziale a un tipo di trattamento.

*Tabella 2: Risultati di efficacia primaria degli studi BENEFIT e BENEFIT follow-up*

	Risultati anno 2 Fase controllata con placebo		Risultati anno 3 Follow-up in aperto		Risultati anno 5 Follow-up in aperto	
	Betaferon 250 mcg  n=292	Placebo  n=176	Trattamento immediato Betaferon 250 mcg  n=292	Trattamento ritardato Betaferon 250 mcg  n=176	Trattamento immediato Betaferon 250 mcg  n=292	Trattamento ritardato Betaferon 250 mcg  n=176
Numero di pazienti che hanno completato la fase di studio	271 (93%)	166 (94%)	249 (85%)	143 (81%)	235 (80%)	123 (70%)
<b>Variabili di efficacia primaria</b>						
<b>Tempo di sviluppo della CDMS</b>						

<b>Stime di Kaplan-Meier</b>	28%	45%	37%	51%	46%	57%
<b>Riduzione del rischio</b>	47% versus placebo		41% versus trattamento ritardato con Betaferon		37% versus trattamento ritardato con Betaferon	
<b>Rapporto di rischio con intervallo di confidenza del 95% log-rank test</b>	HR = 0,53 [0,39; 0,73] p < 0,0001 Betaferon ha aumentato di 363 giorni il tempo di sviluppo della CDMS, dai 255 giorni del gruppo placebo ai 618 giorni del gruppo Betaferon (basato sul 25° percentile)		HR = 0,59 [0,42; 0,83] p = 0,0011		HR = 0,63 [0,48; 0,83] p = 0,0027	
<b>Tempo di sviluppo della SM secondo McDonald</b>						
<b>Stime di Kaplan-Meier</b>	69%	85%	Nessun endpoint primario		Nessun endpoint primario	
<b>Riduzione del rischio</b>	43% versus placebo					
<b>Rapporto di rischio con intervallo di confidenza del 95% log-rank test</b>	HR = 0,57 [0,46; 0,71] p < 0,00001					
<b>Tempo di sviluppo della progressione confermata sulla scala EDSS</b>						
<b>Stime di Kaplan-Meier</b>	Nessun endpoint primario		16%	24%	25%	29%
<b>Riduzione del rischio</b>			40% versus trattamento ritardato con Betaferon		24% versus trattamento ritardato con Betaferon	
<b>Rapporto di rischio con intervallo di confidenza del 95% log-rank test</b>			HR = 0,60 [0,39; 0,92] p = 0,022		HR = 0,76 [0,52; 1,11] p=0,177	

Nella fase controllata con placebo, con Betaferon è stato osservato un ritardo statisticamente significativo e clinicamente rilevante della progressione dal primo evento clinico alla CDMS. La robustezza dell'effetto del trattamento è stato dimostrato anche dal ritardo della progressione verso la sclerosi multipla secondo i criteri di McDonald (Tabella 2).

L'analisi dei sottogruppi secondo i fattori basali ha dimostrato un'efficacia sostanziale sulla progressione verso la CDMS in tutti i sottogruppi studiati. Il rischio di progressione verso la CDMS entro 2 anni è stato maggiore nei pazienti con manifestazioni monofocali e almeno 9 lesioni T2 o intensificazione con Gd alla RM cerebrale basale. Nei pazienti con manifestazioni multifocali, il rischio di CDMS era indipendente dai referti della RM basale, indicanti un alto rischio di CDMS a causa della disseminazione della malattia sulla base di dati clinici. Non esiste una definizione

universalmente accettata per un paziente ad alto rischio, anche se un approccio più cauto è di accettare almeno 9 lesioni T2 iperintense alla scansione iniziale e almeno una nuova lesione T2 o una nuova lesione con intensificazione con gadolinio (Gd) nella scansione di follow-up almeno 1 mese dopo la scansione iniziale. In ogni caso, il trattamento va considerato solo per i pazienti classificati ad alto rischio.

La terapia con Betaferon è stata ben accettata, come dimostrato dall'alta percentuale di completamento dello studio (93% nel gruppo trattato con Betaferon). Per aumentare la tollerabilità del Betaferon, la dose è stata titolata e all'inizio del trattamento sono stati somministrati farmaci antinfiammatori non steroidei. Inoltre, la maggior parte dei pazienti ha usato un autoiniettore per tutta la durata dello studio.

Nella fase di follow-up in aperto, l'effetto del trattamento sulla CDMS è stato ancora evidente dopo 3 e 5 anni (Tabella 2), anche se la maggior parte dei pazienti del gruppo placebo è stata trattata con Betaferon almeno a iniziare dal secondo anno. La progressione sulla scala EDSS (aumento confermato di almeno un punto sulla scala EDSS in confronto al basale) è stata meno marcata nel gruppo di trattamento immediato (Tabella 3, effetto significativo dopo 3 anni, nessun effetto significativo dopo 5 anni). La maggior parte dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento non ha manifestato alcuna progressione della disabilità nel periodo di 5 anni. Per il trattamento "immediato" non sono state rilevate evidenze sicure di benefici per questo parametro di esito. Non è stato evidenziato beneficio, attribuibile al trattamento immediato con Betaferon, nella qualità della vita (misurato da FAMS – Functional Assessment of MS: Treatment Outcomes Index).

*Sclerosi multipla recidivante remittente, sclerosi multipla secondariamente progressiva e singolo evento demielinizzante indicativo di sclerosi multipla*

In tutti gli studi sulla sclerosi multipla, Betaferon è risultato efficace nel ridurre l'attività della malattia (infiammazione acuta a livello del sistema nervoso centrale e alterazioni permanenti dei tessuti) secondo quanto osservato da imaging con risonanza magnetica. Il rapporto fra l'attività della malattia nella sclerosi multipla misurata da imaging con risonanza magnetica e l'esito clinico non è ancora del tutto chiaro.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

I livelli sierici di Betaferon sono stati rilevati in pazienti e volontari per mezzo di un saggio biologico non completamente specifico. Tra 1 e 8 ore dopo iniezione sottocutanea di 500 microgrammi (16,0 milioni di UI) di interferone beta-1b sono stati osservati livelli sierici massimi di circa 40 UI/ml. Da vari studi è stato possibile stimare che le velocità medie di "clearance" e le emivite delle fasi di eliminazione dal siero erano al massimo  $30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$  e 5 ore, rispettivamente.

L'iniezione di Betaferon somministrato a giorni alterni non determina un incremento dei livelli sierici e la farmacocinetica non sembra variare durante la terapia.

La biodisponibilità assoluta dell'interferone beta-1b somministrato sottocute era approssimativamente del 50%.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non sono stati condotti studi di tossicità acuta. Poiché i roditori non reagiscono all'interferone beta umano, studi con dosi ripetute sono stati effettuati su scimmie Rhesus. Sono stati osservati ipertermia transitoria, un innalzamento significativo dei linfociti ed un decremento significativo delle piastrine e dei neutrofili segmentati.

Non sono stati condotti studi a lungo termine. Studi sulla riproduzione nelle scimmie Rhesus hanno evidenziato tossicità materna e un aumento delle percentuali di aborti, che danno luogo a mortalità prenatale. Non si sono riscontrate malformazioni negli animali sopravvissuti.

Non sono state condotte sperimentazioni sulla fertilità. Non si è osservata alcuna influenza sul ciclo dell'estro nella scimmia. L'esperienza con altri interferoni indica un potenziale di compromissione della fertilità maschile e femminile.

In uno studio singolo di genotossicità (test di Ames) non è stato osservato alcun effetto mutageno. Studi di carcinogenesi non sono stati condotti. Un test di trasformazione cellulare *in vitro* non ha fornito indicazione di potenziale tumorigeno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Flaconcino (con polvere per soluzione iniettabile):

Albumina umana  
Mannitolo

Solvente (soluzione di cloruro di sodio 5,4 mg/ml (0,54% p/v)):

Cloruro di sodio,  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione del solvente fornito menzionato nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Si raccomanda di utilizzare il medicinale immediatamente dopo la ricostituzione. Tuttavia, è stata dimostrata la stabilità del medicinale pronto per l'uso per un tempo massimo di 3 ore, alla temperatura di 2- 8°C.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.  
Non congelare.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino (con polvere per soluzione iniettabile):

flaconcino trasparente da 3 ml (vetro tipo I) con tappo in gomma butilica (tipo I) e sigillo in alluminio e

Solvente (con soluzione di cloruro di sodio 5,4 mg/ml (0,54% p/v)):

siringa preriempita da 2,25 ml (vetro tipo I) contenente 1,2 ml di solvente.

Confezioni:

- confezione da 5 confezioni singole, ciascuna contenente 1 flaconcino con polvere, 1 siringa preriempita con solvente, 1 adattatore per flaconcino con ago, 2 batuffoli imbevuti d'alcol, oppure
- confezione da 15 confezioni singole, ciascuna contenente 1 flaconcino con polvere, 1 siringa preriempita con solvente, 1 adattatore per flaconcino con ago, 2 batuffoli imbevuti d'alcol, oppure
- confezione da 14 confezioni singole, ciascuna contenente 1 flaconcino con polvere, 1 siringa preriempita con solvente, 1 adattatore per flaconcino con ago, 2 batuffoli imbevuti d'alcol, oppure
- confezione da 12 confezioni singole, ciascuna contenente 1 flaconcino con polvere, 1 siringa preriempita con solvente, 1 adattatore per flaconcino con ago, 2 batuffoli imbevuti d'alcol, oppure



- confezione bimestrale da 2x14 confezioni singole, ciascuna contenente 1 flaconcino con polvere, 1 siringa preriempita con solvente, 1 adattatore per flaconcino con ago, 2 batuffoli imbevuti d'alcol oppure
  - confezione trimestrale da 3x15 confezioni singole, ciascuna contenente 1 flaconcino con polvere, 1 siringa preriempita con solvente, 1 adattatore per flaconcino con ago, 2 batuffoli imbevuti d'alcol oppure
  - confezione trimestrale da 3x14 confezioni singole, ciascuna contenente 1 flaconcino con polvere, 1 siringa preriempita con solvente, 1 adattatore per flaconcino con ago, 2 batuffoli imbevuti d'alcol, oppure
  - confezione per la titolazione della dose contenente 4 confezioni triple numerate e diversamente colorate:
    - confezione gialla, numero "1"(giorni di trattamento 1, 3 e 5; segno sulla siringa: 0,25 ml),
    - confezione rossa, numero "2"(giorni di trattamento 7, 9 e 11; segno sulla siringa: 0,5 ml)
    - confezione verde, numero "3"(giorni di trattamento 13, 15 e 17; segno sulla siringa: 0,75 ml)
    - confezione blu, numero "4"(giorni di trattamento 19, 21 e 23; segni sulla siringa: 0,25, 0,5, 0,75 e 1 ml)
- Ogni confezione tripla contiene 3 flaconcini con polvere, 3 siringhe preriempite con solvente, 3 adattatori per flaconcino con ago preinserito e 6 batuffoli imbevuti d'alcol.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

### Ricostituzione

Per ricostituire il liofilizzato di interferone beta-1b per l'iniezione, collegare l'adattatore per flaconcino con l'ago incorporato sul flaconcino. Collegare la siringa preriempita di solvente all'adattatore per flaconcino e iniettare 1,2 ml del solvente (cloruro di sodio in soluzione 5,4 mg/ml (0,54% p/v)) nel flaconcino di Betaferon. Disciogliere la polvere completamente senza agitare. Dopo la ricostituzione, aspirare 1,0 ml dal flaconcino nella siringa per la somministrazione di 250 microgrammi di Betaferon. Per la titolazione della dose all'inizio del trattamento, aspirare il volume corrispondente come descritto nel paragrafo 4.2.

Prima dell'iniezione rimuovere il flaconcino con l'adattatore per flaconcino dalla siringa preriempita. Betaferon può anche essere somministrato con un autoiniettore idoneo.

### Ispezione prima dell'uso

Controllare visivamente il medicinale ricostituito prima dell'uso. Il medicinale ricostituito è incolore fino a colore giallo chiaro e da leggermente opalescente a opalescente.

Scartare il medicinale se contiene particelle in sospensione o se è di colore alterato.

### Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/95/003/005  
EU/1/95/003/006

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

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 30 novembre 1995

Data del rinnovo più recente: 31 gennaio 2006

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO  
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Dr.-Boehringer-Gasse 5-11  
A-1121 Vienna  
Austria

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Bayer AG  
Müllerstraße 178  
13353 Berlin  
Germania

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### CONFEZIONE MULTIPLA (INCLUSA LA BLUE BOX)

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Betaferon 250 microgrammi/ml, polvere e solvente per soluzione iniettabile  
interferone beta-1b

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml contiene 250 microgrammi (8,0 milioni di UI) di interferone beta-1b dopo ricostituzione.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Albumina umana, mannitolo

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

**Confezione multipla contenente 15 confezioni singole, ciascuna contenente:**  
**Confezione multipla contenente 5 confezioni singole, ciascuna contenente:**  
**Confezione multipla contenente 14 confezioni singole, ciascuna contenente:**  
**Confezione multipla contenente 12 confezioni singole, ciascuna contenente:**

**I. 1 flaconcino con polvere per soluzione iniettabile** contiene 300 microgrammi (9,6 milioni di U.I).  
Dopo la ricostituzione, 1 ml contiene 250 microgrammi (8,0 milioni di UI) di interferone beta-1b\*.

**II. 1 siringa preriempita con 1,2 ml di solvente per ricostituzione** contiene soluzione di cloruro di sodio 5,4 mg/ml,

**III. 1 adattatore per flaconcino con ago + 2 batuffoli imbevuti d'alcol**

\* Betaferon è formulato in modo tale da contenere un sovrariempimento calcolato del 20 %.

#### 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Per iniezione sottocutanea dopo ricostituzione con 1,2 ml di solvente.  
Per uso singolo.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Si raccomanda di utilizzare il medicinale immediatamente dopo la ricostituzione. La stabilità del medicinale pronto per l'uso è dimostrata per un tempo massimo di 3 ore, alla temperatura di 2- 8°C.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Betaferon

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE DIBIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.



**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA DI CARTONE DELLA CONFEZIONE MULTI –MESE (INCLUSA LA BLUE BOX)**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Betaferon 250 microgrammi/ml, polvere e solvente per soluzione iniettabile  
interferone beta-1b

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

1 ml contiene 250 microgrammi (8,0 milioni di UI) di interferone beta-1b dopo ricostituzione.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: Albumina umana, mannitolo

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

**confezione trimestrale contenente 45 (3x15) confezioni singole, ciascuna contenente:  
confezione trimestrale contenente 42 (3x14) confezioni singole, ciascuna contenente:  
confezione bimestrale contenete 28 (2x14) confezioni singole, ciascuna contenente**

- I. 1 flaconcino con polvere per soluzione iniettabile** contiene 300 microgrammi (9,6 milioni di UI). Dopo la ricostituzione, 1 ml contiene 250 microgrammi (8,0 milioni di UI) di interferone beta-1b\*.
- II. 1 siringa preriempita con 1,2 ml di solvente per la ricostituzione** contiene soluzione di cloruro di sodio 5,4 mg/ml.
- III. 1 adattatore per flaconcino con ago + 2 batuffoli imbevuti d'alcol**

\*Betaferon è formulato in modo tale da contenere un sovrariempimento calcolato del 20%.

#### **5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Per iniezione sottocutanea, dopo ricostituzione con 1,2 ml di solvente.  
Per uso singolo.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Si raccomanda di utilizzare il medicinale immediatamente dopo la ricostituzione. La stabilità del medicinale pronto per l'uso è dimostrata per un tempo massimo di 3 ore, alla temperatura di 2- 8°C.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.  
Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Betaferon

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**SCATOLA DI CARTONE DELLA CONFEZIONE MULTIPLA, COME IMBALLAGGIO INTERMEDIO DELLA CONFEZIONE MULTI-MESE (ESCLUSA LA BLUE BOX)**

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Betaferon 250 microgrammi/ml, polvere e solvente per soluzione iniettabile  
interferone beta-1b

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml contiene 250 microgrammi (8,0 milioni di UI) di interferone beta-1b dopo ricostituzione.

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Albumina umana, mannitolo

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

**Confezione comprendente 15 confezioni singole, parte di una confezione trimestrale da 45 (3x15) confezioni singole. È vietata la vendita sfusa di singole confezioni.**

**Confezione comprendente 14 confezioni singole, parte di una confezione trimestrale da 42 (3x14) confezioni singole. È vietata la vendita sfusa di singole confezioni.**

**Confezione comprendente 14 confezioni singole, parte di una confezione bimestrale da 28 (2x14) confezioni singole. È vietata la vendita sfusa di singole confezioni.**

Ciascuna confezione singola contiene:

**I. 1 flaconcino con polvere per soluzione iniettabile** contiene 300 microgrammi (9,6 milioni di UI). Dopo la ricostituzione, 1 ml contiene 250 microgrammi (8,0 milioni di UI) di interferone beta-1b\*.

**II. 1 siringa preriempita con 1,2 ml di solvente per la ricostituzione** contiene soluzione di cloruro di sodio 5,4 mg/ml.

**III. 1 adattatore per flaconcino con ago + 2 batuffoli imbevuti d'alcol**

\*Betaferon è formulato in modo tale da contenere un sovrariempimento calcolato del 20%.

### 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Per iniezione sottocutanea, dopo ricostituzione con 1,2 ml di solvente.

Per uso singolo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Si raccomanda di utilizzare il medicinale immediatamente dopo la ricostituzione. La stabilità del medicinale pronto per l'uso è dimostrata per un tempo massimo di 3 ore, alla temperatura di 2- 8°C.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.  
Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Betaferon

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**SCATOLA DI CARTONE DELLA CONFEZIONE SINGOLA COME IMBALLAGGIO INTERMEDIO DI CONFEZIONI MULTIPLE O DI CONFEZIONI MULTI-MESE (ESCLUSA LA BLUE BOX)**

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Betaferon 250 microgrammi/ml, polvere e solvente per soluzione iniettabile  
interferone beta-1b

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml contiene 250 microgrammi (8,0 milioni di UI) di interferone beta-1b dopo ricostituzione.

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Albumina umana, mannitolo

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

**Parte di una confezione multipla contenente 15 confezioni singole. È vietata la vendita sfusa di singole confezioni.**

**Parte di una confezione multipla contenente 14 confezioni singole. È vietata la vendita sfusa di singole confezioni.**

**Parte di una confezione contenente 15 confezioni singole in una confezione trimestrale da 3x15 confezioni singole. È vietata la vendita sfusa di singole confezioni.**

**Parte di una confezione multipla contenente 14 confezioni singole. È vietata la vendita sfusa di singole confezioni.**

**Parte di una confezione contenente 14 confezioni singole in una confezione trimestrale da 3x14 confezioni singole. È vietata la vendita sfusa di singole confezioni.**

**Parte di una confezione contenente 12 confezioni singole. È vietata la vendita sfusa di singole confezioni.**

**Parte di una confezione contenente 14 confezioni singole in una confezione bimestrale da 2x14 confezioni singole. È vietata la vendita sfusa di singole confezioni.**

1 flaconcino con polvere: 300 microgrammi (9,6 milioni di UI) per flaconcino. Dopo la ricostituzione, 250 microgrammi/ml (8,0 milioni di UI/ml) di interferone beta-1b.

1 siringa preriempita con 1,2 ml di solvente: soluzione di cloruro di sodio 5,4 mg/ml,

1 adattatore per flaconcino con ago + 2 batuffoli imbevuti d'alcol

### 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Per iniezione sottocutanea, dopo ricostituzione con 1,2 ml di solvente.

Per uso singolo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.



**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Si raccomanda di utilizzare il medicinale immediatamente dopo la ricostituzione. La stabilità del medicinale pronto per l'uso è dimostrata per un tempo massimo di 3 ore, alla temperatura di 2- 8°C.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.  
Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Betaferon

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**CONFEZIONE PER TITOLAZIONE CONTENENTE 4x1 CONFEZIONI TRIPLE (3 FLACONCINI/3 SIRINGHE PRERIEMPITE), PER LE PRIME 12 INIEZIONI/GIORNI DI TRATTAMENTO (INCLUSA LA BLUE BOX)**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Betaferon 250 microgrammi/ml, polvere e solvente per soluzione iniettabile  
interferone beta-1b

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

1 ml contiene 250 microgrammi (8,0 milioni di UI) di interferone beta-1b dopo ricostituzione.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: albumina umana, mannitolo

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

**Confezione per titolazione  
comprendente 4 confezioni triple, ciascuna contenente:**

- I. 3 Flaconcini con polvere per soluzione iniettabile**, contenenti 300 microgrammi (9,6 milioni di UI) ciascuno. Dopo ricostituzione, 1 ml contiene 250 microgrammi (8,0 milioni di UI) di interferone beta-1b\* .
- II. 3 Siringhe preriempite con solvente per la ricostituzione**, contenenti 1,2 ml di soluzione di sodio cloruro 5,4 mg/ml ciascuna.
- III. 3 adattatori per flaconcino con ago + 6 batuffoli imbevuti d'alcol**

\*Betaferon è formulato in modo tale da contenere un eccesso calcolato del 20 %.

### **5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Per iniezione sottocutanea dopo ricostituzione con 1,2 ml di solvente.  
Per uso singolo.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Si raccomanda di utilizzare il medicinale immediatamente dopo la ricostituzione. La stabilità del medicinale pronto per l'uso è dimostrata per un tempo massimo di 3 ore, alla temperatura di 2- 8°C.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/95/003/008

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

Utilizzare la confezione tripla gialla n. 1 per i giorni di trattamento 1, 3 e 5

Utilizzare la confezione tripla rossa n. 2 per i giorni di trattamento 7, 9 e 11

Utilizzare la confezione tripla verde n. 3 per i giorni di trattamento 13, 15 e 17

Utilizzare la confezione tripla blu n. 4 per i giorni di trattamento 19, 21 e 23

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Betaferon

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE DIBIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**CARTONE CON LA CONFEZIONE TRIPLA (3 FLACONCINI/3 SIRINGHE PRERIEMPIE) COME IMBALLAGGIO INTERMEDIO DELLA CONFEZIONE PER LA TITOLAZIONE (ESCLUSA LA BLUE BOX)**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Betaferon 250 microgrammi/ml, polvere e solvente per soluzione iniettabile  
interferone beta-1b

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

1 ml contiene 250 microgrammi (8,0 milioni di UI) di interferone beta-1b dopo ricostituzione.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: albumina umana, mannitolo

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Confezione tripla 1

Prima dose di titolazione (0,25 ml) per i giorni di trattamento 1, 3, 5

Confezione tripla 2

Prima dose di titolazione (0,5 ml) per i giorni di trattamento 7, 9, 11

Confezione tripla 3

Terza dose di titolazione (0,75 ml) per i giorni di trattamento 13, 15, 17

Confezione tripla 4

Quarta dose di titolazione (1,0 ml) per i giorni di trattamento 19, 21, 23

Parte integrante di una confezione per titolazione. Non vendibile singolarmente.

3 flaconcini con polvere: 300 microgrammi (9,6 milioni di UI) per flaconcino. Dopo ricostituzione 250 microgrammi/ml (8,0 milioni di UI/ml) di interferone beta-1b.

3 siringhe preriempite con 1,2 ml di solvente: soluzione di sodio cloruro 5,4 mg/ml.

3 adattatori per flaconcino con ago + 6 batuffoli imbevuti d'alcol

### **5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Per iniezione sottocutanea dopo ricostituzione con 1,2 ml di solvente.

Per uso singolo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Si raccomanda di utilizzare il medicinale immediatamente dopo la ricostituzione. La stabilità del medicinale pronto per l'uso è dimostrata per un tempo massimo di 3 ore, alla temperatura di 2- 8 °C.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/95/003/008

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO (testo per l'interno del coperchio)**

**Gentile paziente,**

la confezione tripla 1 è stata ideata per aiutarla a preparare le prime 3 iniezioni (giorni 1, 3 e 5).

Usi **tutto** il solvente contenuto nella siringa per sciogliere la polvere Betaferon nel flaconcino.

Quindi aspiri la soluzione **fino al seguente segno sulla siringa:**

**0,25 ml** per le prime tre iniezioni (nei giorni di trattamento 1, 3 e 5).

**Getti via il flaconcino con la soluzione rimanente.**

**Gentile paziente,**

la confezione tripla 2 è stata ideata per aiutarla a preparare le 3 iniezioni successive (giorni 7, 9 e 11).  
Usi **tutto** il solvente contenuto nella siringa per sciogliere la polvere Betaferon nel flaconcino.  
Quindi aspiri la soluzione **fino al seguente segno sulla siringa:**  
**0, 5 ml** per le iniezioni nei giorni di trattamento 7, 9 e 11.  
**Getti via il flaconcino con la soluzione rimanente.**

**Gentile paziente,**  
la confezione tripla 3 è stata ideata per aiutarla a preparare le 3 iniezioni successive (giorni 13, 15 e 17).  
Usi **tutto** il solvente contenuto nella siringa per sciogliere la polvere Betaferon nel flaconcino.  
Quindi aspiri la soluzione **fino al seguente segno sulla siringa:**  
**0, 75 ml** per le iniezioni nei giorni di trattamento 13, 15 e 17.  
**Getti via il flaconcino con la soluzione rimanente.**

**Gentile paziente,**  
la confezione tripla 4 è stata ideata per aiutarla a preparare le 3 iniezioni successive (giorni 19, 21 e 23).  
Usi **tutto** il solvente contenuto nella siringa per sciogliere la polvere Betaferon nel flaconcino.  
Quindi aspiri la soluzione **fino al segno 1,0 ml sulla siringa:**  
**1,0 ml** per le iniezioni nei giorni di trattamento 19, 21 e 23.  
**Getti via il flaconcino con la soluzione rimanente.**

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Betaferon

## 17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE BIDIMENSIONALE

## 18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA (SOLVENTE)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Solvente per ricostituzione di Betaferon  
1,2 ml di soluzione di cloruro di sodio 5,4 mg/ml.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1,2 ml

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**EICHETTA DEL FLACONCINO (BETAFERON)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Betaferon 250 microgrammi/ml, polvere per soluzione iniettabile.  
interferone beta-1b  
uso sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Si raccomanda che il prodotto venga utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione. La stabilità del prodotto pronto per l'uso è dimostrata per 3 ore, alla temperatura di 2- 8°C.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

250 mcg (8 m UI) per ml dopo ricostituzione

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Betaferon 250 microgrammi/ml, polvere e solvente per soluzione iniettabile interferone beta-1b

**Legga attentamente questo foglio prima di usare a usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Betaferon e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Betaferon
3. Come usare Betaferon
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Betaferon
6. Contenuto della confezione e altre informazioni  
Allegato – Istruzioni per l'autoiniezione

#### 1. Cos'è Betaferon e a cosa serve

##### Cos'è Betaferon

Betaferon è un tipo di medicinale chiamato interferone e viene usato nel trattamento della sclerosi multipla. Gli interferoni sono proteine prodotte dal nostro organismo che lo aiutano a combattere gli attacchi al sistema immunitario, come, ad esempio, le infezioni virali.

##### Come funziona Betaferon

La **sclerosi multipla (SM)** è una malattia cronica che colpisce il sistema nervoso centrale (SNC) e, in particolare, le funzioni del cervello e del midollo spinale. Nella SM, l'infiammazione distrugge la guaina protettiva (chiamata *mielina*) che circonda i nervi del SNC e impedisce ai nervi di funzionare come dovrebbero. Tale processo è chiamato *demielinizzazione*.

La causa esatta della SM è sconosciuta. Si ritiene che una risposta anomala del sistema immunitario dell'organismo rivesta un ruolo importante nel processo di danneggiamento del SNC.

**Il danno al SNC** può avvenire durante un attacco di SM (*recidiva*). L'attacco può provocare una disabilità temporanea, ad esempio difficoltà a camminare. I sintomi possono scomparire completamente o in parte

E' stato dimostrato che l'interferone beta-1b modifica la risposta del sistema immunitario e contribuisce a ridurre l'attività della malattia.

##### In che modo Betaferon aiuta a combattere la malattia

**Singolo evento clinico indicativo di un rischio elevato di sviluppare sclerosi multipla:** Betaferon ritarda la progressione verso la sclerosi multipla definita.

**Sclerosi multipla recidivante-remittente:** i soggetti con SM recidivante-remittente hanno attacchi o recidive occasionali, durante i quali i sintomi peggiorano in misura significativa. Betaferon riduce il

numero e la gravità degli attacchi. Il medicinale riduce la frequenza dei ricoveri ospedalieri dovuti alla malattia e prolunga gli intervalli tra le recidive.

**Sclerosi multipla secondariamente progressiva:** talvolta, nei pazienti con SM recidivante-remittente, i sintomi peggiorano e la malattia progredisce verso un'altra forma di SM, chiamata SM secondariamente progressiva. I soggetti affetti da tale condizione manifestano una progressiva diminuzione dell'efficienza fisica, anche in assenza di recidive. Betaferon è in grado di ridurre la frequenza e la gravità degli attacchi e di rallentare la progressione della disabilità.

## A cosa serve Betaferon

### Betaferon è indicato

- ▶ **per i pazienti che per la prima volta abbiano manifestato sintomi indicativi di un rischio elevato di sviluppo della sclerosi multipla.** Prima del trattamento, il medico escluderà qualsiasi altra causa che potrebbe essere responsabile dei sintomi.
- ▶ **per i pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente con almeno due recidive negli ultimi due anni.**
- ▶ **per i pazienti affetti da sclerosi multipla secondariamente progressiva in forma attiva caratterizzata da recidive.**

## 2. Cosa deve sapere prima di usare Betaferon

### Non usi Betaferon

- **se è allergico** (*ipersensibile*) all'interferone beta naturale o ricombinante, all'albumina umana o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
  - **se attualmente soffre di depressione grave e /o ha propositi suicidi** (vedere "Avvertenze e precauzioni" e paragrafo 4. "Possibili effetti indesiderati").
  - **se ha una grave malattia del fegato** (vedere "Avvertenze e precauzioni", "Altri medicinali e Betaferon" e paragrafo 4. "Possibili effetti indesiderati").
- ▶ **Informi il medico** se manifesta una delle condizioni descritte sopra.

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Betaferon:

- **se è affetto da gammopatia monoclonale, una disfunzione del sistema immunitario in cui vengono riscontrate nel sangue proteine anomale.** Utilizzando medicinali come Betaferon, si possono sviluppare dei problemi a carico dei vasi minori (*capillari*) (*sindrome da alterata permeabilità capillare sistemica*) con possibilità di shock (*collasso*), anche ad esito fatale.
- **se ha sofferto o soffre di depressione, o se ha avuto propositi suicidi.** Durante il trattamento, il medico la sottoporrà ad attento monitoraggio. Se la depressione e /o i propositi suicidi sono gravi, Betaferon non le verrà prescritto (veda anche paragrafo "Non usi Betaferon").
- **se in passato ha sofferto di convulsioni, o se prende medicinali contro l'epilessia** (*antiepilettici*), il medico seguirà il trattamento con un attento monitoraggio (vedere anche "Altri medicinali e Betaferon" e paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").
- **se ha gravi problemi ai reni** durante il trattamento il medico potrà sottoporre la funzionalità renale a monitoraggio.

Inoltre, **durante il trattamento con Betaferon**, il medico ha bisogno delle seguenti informazioni:

- **se osserva sintomi quali prurito su tutto il corpo, gonfiore del viso e/o della lingua o affanno improvviso.** Questi sintomi possono essere indicativi di una grave reazione allergica (*ipersensibilità*), che può comportare pericolo di vita.
- **se, durante il trattamento con Betaferon, si sente decisamente più triste o disperato rispetto al periodo precedente la terapia, o se sviluppa propositi suicidi.** Se, durante la terapia con Betaferon, si sente depresso, può aver bisogno di un trattamento particolare; il medico la sottoporà ad attento monitoraggio e prenderà in considerazione l'eventualità di interrompere la terapia. Se soffre di depressione grave e/o propositi suicidi, non sarà trattato con Betaferon (veda anche paragrafo "Non usi Betaferon").
- **se nota lividi inusuali, sanguinamenti eccessivi dopo infortuni o se le sembra di avere spesso un'infezione.** Tali sintomi possono essere indicativi di una riduzione del numero di piastrine nel sangue (cellule che aiutano il sangue a coagulare). Può rendersi necessario un monitoraggio particolare da parte del medico.
- **se soffre di perdita dell'appetito, affaticamento, nausea, vomito ripetuto, in particolare se nota prurito diffuso, colorazione gialla della pelle o del bianco degli occhi, oppure lividi frequenti.** Tali sintomi possono essere indicativi di problemi al fegato. Nell'ambito di studi clinici sono state osservate alterazioni dei valori della funzionalità del fegato nei pazienti trattati con Betaferon. Come avviene con altri beta interferoni, nei pazienti trattati con Betaferon sono stati raramente osservati casi di gravi danni al fegato, compresi casi di insufficienza epatica. I casi più gravi sono stati osservati in pazienti trattati anche con altri medicinali o affetti da disturbi che possono interessare il fegato (ad es. abuso di alcolici, infezioni gravi).
- **se nota sintomi come battito cardiaco irregolare, gonfiore alle caviglie o alle gambe o affanno.** Ciò può essere indicativo di una malattia del muscolo cardiaco (*cardiomiopatia*), che, raramente, è stata osservata in pazienti trattati con Betaferon.
- **se avverte dolore al ventre, che si irradia verso la schiena, e/o ha nausea o febbre.** Ciò può essere indicativo di un'inflammatione del pancreas (*pancreatite*), che è stata osservata in pazienti trattati con Betaferon. Ciò è spesso associato ad un aumento di determinati grassi nel sangue (*trigliceridi*).
  - ▶ **Interrompa l'uso di Betaferon e informi immediatamente il medico** se si dovesse verificare una qualsiasi delle situazioni descritte.

#### Altri aspetti da considerare durante l'uso di Betaferon

- **Saranno necessari esami del sangue** per determinare il numero delle cellule del sangue, la composizione chimica del sangue e gli enzimi del fegato. Ciò avverrà **prima che lei inizi a prendere Betaferon, a intervalli regolari dopo l'inizio del trattamento e periodicamente durante il trattamento con Betaferon**, anche se non accusa sintomi particolari. Questi esami del sangue si aggiungono ai test eseguiti normalmente per il monitoraggio della SM.
- **Se ha una malattia del cuore, i sintomi simil-influenzali, che spesso si osservano all'inizio del trattamento, possono essere particolarmente fastidiosi.** Betaferon deve essere usato con cautela, e il medico controllerà l'eventuale peggioramento delle condizioni cardiache, in particolare all'inizio del trattamento. Betaferon non agisce direttamente sul cuore.
- A intervalli regolari, o se il medico lo riterrà necessario per altri motivi, **verrà controllata la funzionalità della ghiandola tiroide.**

- **Betaferon contiene albumina umana e, pertanto, esiste potenzialmente il rischio di trasmissione di malattie virali.** Il rischio di trasmissione della malattia di Creutzfeld-Jacob (CJD) non può essere escluso.
- **Durante il trattamento con Betaferon, l'organismo può produrre sostanze chiamate anticorpi neutralizzanti,** che possono reagire con Betaferon (*attività neutralizzante*). Non è ancora chiaro se tali anticorpi neutralizzanti riducano l'efficacia del trattamento. Non tutti i pazienti producono anticorpi neutralizzanti. Attualmente non è possibile prevedere quali pazienti facciano parte di questa categoria.
- **Durante il trattamento con Betaferon, si possono osservare problemi ai reni che possono ridurre la funzionalità renale, inclusa cicatrizzazione (*glomerulosclerosi*).** Il medico potrebbe effettuare dei test per valutare la funzionalità renale.
- **Durante il trattamento possono formarsi dei trombi (coaguli di sangue) all'interno dei piccoli vasi sanguigni.** Questi trombi potrebbero avere un effetto sui reni. La formazione dei trombi potrebbe avvenire da diverse settimane a diversi anni dall'inizio del trattamento con Betaferon. Il medico potrà decidere di sottoporla a controlli della pressione sanguigna, del sangue (conta piastrinica) e della funzione dei reni.
- **Durante il trattamento possono verificarsi pallore, pelle gialla o urina di colore scuro, eventualmente accompagnati da vertigini insolite, stanchezza o mancanza di respiro.** Questi possono essere sintomi di una rottura dei globuli rossi. Questo può verificarsi diverse settimane fino a diversi anni dopo l'inizio di Betaferon. Il medico potrebbe eseguire gli esami del sangue. Informi il medico riguardo altri medicinali che sta assumendo contemporaneamente a Betaferon.

#### Reazioni nella sede di iniezione

**Durante il trattamento con Betaferon è probabile che si verifichino reazioni nella sede di iniezione.** I sintomi comprendono arrossamento, gonfiore, alterazioni del colorito cutaneo, infiammazione, dolore e ipersensibilità. Infezioni e lesioni cutanee e danni (*necrosi*) al tessuto intorno alla sede di iniezione si verificano meno frequentemente. Tali reazioni nella sede d'iniezione di solito si verificano meno frequentemente col passare del tempo.

Le lesioni distruttive della cute e dei tessuti nella sede d'iniezione possono causare la formazione di cicatrici. In casi gravi è necessaria la rimozione del materiale estraneo e del tessuto necrotico (*sbrigliamento*) e, meno frequentemente, un innesto cutaneo; la guarigione può richiedere fino a 6 mesi.

#### Per ridurre il rischio di reazioni della sede di iniezione, come infezioni o necrosi, lei deve:

- adottare una tecnica di iniezione sterile (*asettica*),
- alternare le sedi di iniezione ad ogni somministrazione (vedere Allegato: "Istruzioni per l'autoiniezione", Parte II, nella seconda parte di questo foglio illustrativo).

Le reazioni della sede di iniezione possono ridursi con l'uso di un autoiniettore e cambiando i siti di iniezione, a rotazione. Il medico o l'infermiere può fornirle maggiori informazioni al riguardo

#### In presenza di fissurazioni cutanee che possono essere associate con gonfiore o fuoriuscita di liquido dalla sede di iniezione:

- ▶ **interrompa le iniezioni di Betaferon** e informi il medico
- ▶ **se ha solo una sede di iniezione irritata (*lesione*) e il danno ai tessuti (*necrosi*) non è troppo esteso, può continuare a usare Betaferon.**

- ▶ **se ha più di una sede di iniezione irritata** (*lesioni multiple*) deve interrompere l'uso di Betaferon fino alla guarigione della pelle.

**Il medico controllerà regolarmente la tecnica di autoiniezione**, in particolare se ha avuto reazioni della sede di iniezione.

### **Bambini e adolescenti**

Non sono stati condotti studi clinici formali su bambini o adolescenti.

Tuttavia, sono disponibili alcuni dati relativi a bambini e adolescenti di età compresa tra 12 e 16 anni, che suggeriscono che il profilo di sicurezza per questa fascia d'età è lo stesso di quello osservato negli adulti in caso di somministrazione di Betaferon sottocute alla dose di 8,0 milioni di UI a giorni alterni. Non esistono informazioni sull'uso di Betaferon in bambini di età inferiore ai 12 anni. Pertanto, Betaferon non deve essere utilizzato in questa popolazione.

### **Altri medicinali e Betaferon**

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Non sono stati condotti studi formali di interazione per determinare se Betaferon influisca su altri medicinali o sia influenzato da essi.

L'uso di Betaferon con altri medicinali che modificano la risposta immunitaria non è raccomandato, con l'eccezione dei medicinali antinfiammatori chiamati *corticosteroidi* o dell'*ormone adrenocorticotropo (ACTH)*.

Si raccomanda cautela nell'uso di Betaferon con:

- **medicinali che si avvalgono di un particolare sistema di enzimi del fegato** (noto come *sistema del citocromo P450*) per la loro eliminazione dall'organismo, ad esempio i medicinali per il trattamento dell'epilessia (come la fenitoina).
- **medicinali che interferiscono con la produzione delle cellule del sangue.**

### **Betaferon con cibi e bevande**

Betaferon è iniettato per via sottocutanea, pertanto, non sono previste influenze con Betaferon da parte di cibi e bevande.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non sono previsti effetti dannosi sul neonato/lattante allattato al seno. Betaferon può essere usato durante l'allattamento.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Betaferon può causare effetti indesiderati a carico del sistema nervoso centrale (veda paragrafo 4. "Possibili effetti indesiderati"). Se è un paziente particolarmente sensibile, la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari potrebbe esserne influenzata.



## **Betaferon contiene mannitolo, albumina umana e sodio**

Gli eccipienti di Betaferon comprendono:

- modeste quantità di mannitolo, uno zucchero naturale, e albumina umana, una proteina.
- sodio - questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ml, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

In caso di allergia (*ipersensibilità*) nota a uno degli eccipienti o se diventa ipersensibile, non usi Betaferon.

### **3. Come usare Betaferon**

La terapia con Betaferon va iniziata sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della sclerosi multipla.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l’infermiere.

#### **La dose raccomandata è:**

**A giorni alterni** (ogni due giorni), iniettare sotto la pelle (per via sottocutanea) 1,0 ml della soluzione di Betaferon preparata (vedere l’Allegato “Istruzioni per l’autoiniezione” nella seconda parte di questo foglio illustrativo). Tale dosaggio corrisponde a 250 microgrammi (8,0 milioni di UI) di interferone beta-1b.

All’inizio del trattamento, Betaferon viene meglio tollerato se si aumenta gradualmente la dose, ad es. iniziando con appena 0,25 ml e poi aumentando la dose, dopo ogni tre iniezioni, prima a 0,5 ml, quindi a 0,75 ml e infine alla dose intera (1 ml) di Betaferon. Il medico potrebbe decidere con lei di modificare gli intervalli tra gli aumenti della dose, a seconda degli eventuali effetti indesiderati che dovessero comparire all’inizio del trattamento. Per poter aumentare agevolmente la dose delle prime 12 iniezioni, potrà ricevere una speciale **confezione per titolazione** composta da quattro confezioni di colore differente, contenenti siringhe con segni particolari e un foglio introduttivo apposito con istruzioni dettagliate.

#### **Come preparare l’iniezione**

**Prima dell’iniezione, va preparata la soluzione di Betaferon** da iniettare utilizzando un flaconcino contenente Betaferon in polvere e 1,2 ml di liquido dalla siringa preriempita di solvente. Tutto questo può essere fatto dal medico, dall’infermiere oppure dal paziente stesso, dopo che sia stato scrupolosamente addestrato. Per informazioni dettagliate sulla preparazione della soluzione iniettabile di Betaferon si rimanda all’Allegato “Istruzioni per l’autoiniezione”, Parte I.

Nella parte IE dell’Allegato “Istruzioni per l’autoiniezione” sono fornite **istruzioni dettagliate per l’autoiniezione di Betaferon sotto la cute**.

**Le sedi di iniezione devono essere alternate regolarmente.** Vedere paragrafo 2 “Avvertenze e precauzioni” e seguire le istruzioni riportate nella Parte II “Alternare le sedi d’iniezione” e nella Parte III (Betaferon Calendario del trattamento) dell’Allegato “Istruzioni per l’autoiniezione”.

#### **Durata del trattamento**

Attualmente non è noto quanto a lungo debba durare il trattamento con Betaferon. **La durata del trattamento deve essere decisa dal medico assieme al paziente.**

### **Se usa più Betaferon di quanto deve**

La somministrazione di una dose di Betaferon di molte volte superiore a quella raccomandata per il trattamento della sclerosi multipla non ha provocato situazioni pericolose per la vita.

- ▶ **Informi il medico** se si è iniettato una quantità eccessiva di Betaferon o se lo ha iniettato troppo spesso.

### **Se dimentica di usare Betaferon**

Nel caso abbia dimenticato di fare l'iniezione al momento giusto, deve farla appena se ne ricorda. L'iniezione successiva andrà fatta 48 ore dopo.

Non iniettare una dose doppia per compensare la dimenticanza di una dose singola.

### **Se interrompe il trattamento con Betaferon**

Informi il medico se interrompe o desidera interrompere il trattamento. L'interruzione del trattamento con Betaferon non provoca sintomi acuti da astinenza.

- ▶ Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Betaferon può causare effetti indesiderati gravi. Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico, il farmacista o l'infermiere.

### ▶ **Informi immediatamente il medico e interrompa l'uso di Betaferon:**

- se osserva sintomi quali **prurito su tutto il corpo, gonfiore del viso e/o della lingua o affanno improvviso.**
- se si sente **decisamente più triste o disperato rispetto al periodo precedente il trattamento con Betaferon, o se sviluppa propositi suicidi.**
- se nota **lividi inusuali, sanguinamenti eccessivi dopo infortuni o se le sembra di avere spesso un' infezione.**
- se soffre di **perdita dell'appetito, affaticamento, nausea, vomito ripetuto, in particolare se nota prurito diffuso, ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi, oppure lividi frequenti.**
- se osserva sintomi quali **battito cardiaco irregolare, gonfiore alle caviglie o alle gambe o affanno.**
- se avverte **dolore al ventre che si irradia verso la schiena e/o ha nausea o febbre.**

### ▶ Informi il medico immediatamente:

- se presenta alcuni o tutti questi sintomi: **urine schiumose, fatica, gonfiore principalmente alle caviglie ed alle palpebre ed aumento di peso** questi possono essere i segni di un possibile problema ai reni.

All'inizio del trattamento gli effetti indesiderati sono comuni, ma generalmente questi diminuiscono con la prosecuzione del trattamento.

Gli effetti indesiderati più comuni comprendono

- ▶ **sintomi simil-influenzali**, come febbre, brividi, dolori articolari, malessere generale, sudorazione, cefalea o dolore muscolare. I sintomi possono essere alleviati con paracetamolo o farmaci antinfiammatori non steroidei, come ibuprofene.
  
- ▶ **reazioni a livello della sede d'iniezione**. I sintomi comprendono arrossamento, gonfiore, alterazione del colore, infiammazione, infezione, dolore, ipersensibilità, danni ai tessuti (*necrosi*). Vedere "Avvertenze e precauzioni", paragrafo 2, per ulteriori informazioni e le misure da prendere in caso di reazione della sede di iniezione. Queste reazioni possono essere ridotte con l'uso di un autoiniettore e cambiando i siti di iniezione, a rotazione. Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere per ulteriori informazioni.

Per ridurre gli effetti indesiderati all'inizio del trattamento, il medico inizierà con una dose bassa di Betaferon e la aumenterà gradualmente (veda paragrafo 3, "Come usare Betaferon").

**Il seguente elenco di effetti indesiderati si basa sui risultati degli studi clinici con Betaferon e sui dati provenienti dal periodo successivo alla commercializzazione del medicinale.**

▶ **Molto comune (può interessare più di 1 paziente su 10):**

- diminuzione dei **globuli bianchi**
- **mal di testa**
- disturbi del sonno (*insonnia*)
- dolore addominale
- possibile aumento di uno specifico enzima del fegato (*alanina aminotrasferasi o ALAT*) (questo sarà visibile nelle analisi del sangue)
- eruzione cutanea
- patologie della **pelle**
- dolore ai muscoli (*mialgia*)
- rigidità **muscolare** (*ipertonìa*)
- dolore alle articolazioni (*artralgia*)
- urgenza urinaria
- reazioni al **sito di iniezione** (incluso rossore, tumefazione, alterazione del colore, infiammazione, dolore, infezione, reazioni allergiche (*ipersensibilità*))
- sintomi **simil-influenzali**, dolore, febbre, brividi, accumulo di liquido in un braccio o una gamba (*edema periferico*), diminuzione/perdita di forza (*astenia*)

▶ **Comune (può interessare fino a 1 paziente su 10):**

- gonfiore delle **ghiandole linfatiche** (*linfadenopatia*)
- il numero dei globuli rossi nel sangue può diminuire (*anemia*)
- la ghiandola tiroide non funziona come dovrebbe (produzione ormonale insufficiente) (*ipotiroidismo*)
- aumento o diminuzione del peso corporeo
- confusione
- accelerazione del battito cardiaco (*tachicardia*)
- aumento della **pressione sanguigna** (*ipertensione*)
- possibile aumento di uno specifico enzima del fegato (*aspartato aminotrasferasi o ASAT*) (questo sarà visibile nelle analisi del sangue)
- **respiro corto** (*dispnea*)
- un pigmento giallo rossiccio (*bilirubina*), prodotto dal fegato, può aumentare (rilevabile con gli esami del sangue)
- parti della pelle o delle membrane mucose gonfie e, solitamente, pruriginose (*orticaria*)
- prurito

- perdita dei capelli (*alopecia*)
- disturbi mestruali (*menorragia*)
- sanguinamento uterino importante (*metrorragia*) specialmente tra i periodi mestruali
- **impotenza**
- rottura della pelle e danno al tessuto (*necrosi*) nel sito di iniezione (vedere paragrafo 2 “Avvertenze e precauzioni”)
- dolore al petto
- malessere

► **Non comune (può interessare fino a 1 paziente su 100) :**

- il numero delle piastrine (che aiutano il sangue a coagulare) può diminuire (*trombocitopenia*)
- determinati grassi del sangue (*trigliceridi*) possono aumentare (rilevabili con gli esami del sangue), vedere paragrafo 2 “Avvertenze e precauzioni”
- tentato suicidio
- sbalzi d’umore
- convulsioni
- un particolare enzima del fegato (*gamma GT*), prodotto dal fegato, può aumentare (rilevabile con gli esami del sangue)
- infiammazione del fegato (*epatite*)
- alterazione del colore della pelle
- problemi ai reni, incluso cicatrizzazione (*glomerulosclerosi*) che può ridurre la funzione dei reni

► **Raro (può interessare fino a 1 paziente su 1.000):**

- trombi (*coaguli di sangue*) all’interno dei piccoli vasi sanguigni che possono avere un effetto sui reni (*porpora trombotica trombocitopenica o sindrome emolitico-uremica*). I sintomi possono comprendere aumento di lividi, sanguinamento, febbre, estrema debolezza, capogiri o sensazione di testa vuota. È probabile che il medico trovi delle alterazioni nel suo sangue e nella funzione dei suoi reni.
- gravi reazioni allergiche (*reazioni anafilattiche*)
- la ghiandola tiroide non funziona come dovrebbe (*disturbi tiroidei*), produzione ormonale eccessiva (*ipertiroidismo*)
- grave perdita di appetito che porta a perdita di peso (*anoressia*)
- patologia del muscolo cardiaco (*cardiomiopatia*)
- respiro corto improvviso (*broncospasmo*)
- infiammazione del pancreas (*pancreatite*), vedere paragrafo 2 “Avvertenze e precauzioni”
- il fegato non lavora in modo appropriato (*danno epatico* tra cui *epatite, insufficienza epatica*)

► **Non nota (la frequenza non può essere stimata con i dati disponibili)**

- rottura dei globuli rossi (*anemia emolitica*)
- durante l’uso di medicinali come Betaferon possono insorgere problemi ai piccoli vasi sanguigni (*sindrome da aumentata permeabilità capillare sistemica*)
- **depressione, ansia**
- capogiro
- battito irregolare, rapido o pulsazione del cuore (*palpitazioni*) arrossamento e/o rossore del viso dovuto all’allargamento dei vasi sanguigni (*vasodilatazione*)
- grave restringimento dei vasi sanguigni nei polmoni con conseguente alta pressione sanguigna nei vasi sanguigni che trasportano il sangue dal cuore ai polmoni (ipertensione arteriosa polmonare) L’ipertensione arteriosa polmonare è stata osservata in vari momenti durante il trattamento, anche diversi anni dopo l’inizio del trattamento con Betaferon.
- nausea

- vomito
- diarrea
- rash, rossore della pelle del volto, dolore alle articolazioni, febbre, debolezza ed altri sintomi causati dal farmaco (*lupus eritematoso indotto da farmaco*)
- **disturbo mestruale**
- sudorazione

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare Betaferon**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non congelare.

Utilizzare la soluzione immediatamente dopo la preparazione. Tuttavia, è possibile utilizzare il prodotto per un tempo massimo di 3 ore, se conservato alla temperatura di 2- 8°C (in frigorifero).

Non usi Betaferon se nota particelle o alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### **Cosa contiene Betaferon**

**Il principio attivo** è interferone beta-1b, 250 microgrammi per millilitro dopo ricostituzione

#### **Gli altri componenti sono**

- nella polvere: mannitolo e albumina umana,
- nel solvente (soluzione di cloruro di sodio 5,4 mg/ml (0,54% p/v)): cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili.

La polvere di Betaferon è fornita in un flaconcino da 3 millilitri, contenente 300 microgrammi (9,6 milioni di UI) di interferone beta-1b per flaconcino. Dopo la ricostituzione ogni millilitro contiene 250 microgrammi (8,0 milioni di UI) di interferone beta-1b.

Il solvente di Betaferon è fornito in una siringa preriempita da 2,25 millilitri e contiene 1,2 ml di soluzione di cloruro di sodio 5,4 mg/ml (0,54% p/v).

#### **Descrizione dell'aspetto di Betaferon e contenuto della confezione**

Betaferon è una polvere sterile di colore da bianco a biancastro per soluzione iniettabile.

Betaferon è disponibile in confezioni da

- confezioni multiple contenenti 5 confezioni singole, ciascuna contenente 1 flaconcino con polvere, 1 siringa preriempita con solvente, 1 adattatore per flaconcino con ago, 2 batuffoli imbevuti d'alcol, oppure
- confezioni multiple contenenti 12 confezioni singole, ciascuna contenente 1 flaconcino con polvere, 1 siringa preriempita con solvente, 1 adattatore per flaconcino con ago, 2 batuffoli imbevuti d'alcol, oppure
- confezioni multiple contenenti 14 confezioni singole, ciascuna contenente 1 flaconcino con polvere, 1 siringa preriempita con solvente, 1 adattatore per flaconcino con ago, 2 batuffoli imbevuti d'alcol, oppure
- confezioni multiple contenenti 15 confezioni singole, ciascuna contenente 1 flaconcino con polvere, 1 siringa preriempita con solvente, 1 adattatore per flaconcino con ago, 2 batuffoli imbevuti d'alcol, oppure
- confezione bimestrale da 2x14 confezioni singole, ciascuna contenente 1 flaconcino con polvere, 1 siringa preriempita con solvente, 1 adattatore per flaconcino con ago, 2 batuffoli imbevuti d'alcol, oppure
- confezione trimestrale da 3x15 confezioni singole, ciascuna contenente 1 flaconcino con polvere, 1 siringa preriempita con solvente, 1 adattatore per flaconcino con ago, 2 batuffoli imbevuti d'alcol, oppure
- confezione trimestrale da 3x14 confezioni singole, ciascuna contenente 1 flaconcino con polvere, 1 siringa preriempita con solvente, 1 adattatore per flaconcino con ago, 2 batuffoli imbevuti d'alcol, oppure
- confezione per titolazione per le prime 12 iniezioni, composta da 4 confezioni triple, ciascuna contenente 3 flaconcini con polvere, 3 siringhe preriempite con solvente, 3 adattatori per flaconcino con ago e 6 batuffoli imbevuti d'alcol

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

Produttore  
Bayer AG  
Müllerstraße 178  
13353 Berlin  
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**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 ΑΒΕΕ  
Τηλ:+30 210 618 75 00

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 216 3300

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-397 81

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371 67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel. +370 5 23 36 868

**Luxembourg / Luxemburg**

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

**Magyarország**

Bayer Hungária Kft.  
Tel.:+36-14 87-41 00

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0) 23 799 1000

**Norge**

Bayer AS  
Tlf. +47 23 13 05 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40 21 529 59 00

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Allegato: ISTRUZIONI PER L'AUTOINIEZIONE**

Il medico le ha prescritto Betaferon per il trattamento della sclerosi multipla. All'inizio del trattamento, Betaferon viene meglio tollerato se si inizia con una dose bassa e si aumenta la dose gradualmente fino alla dose standard finale (vedere la prima parte di questo foglio illustrativo, paragrafo 3. "Come usare Betaferon"). Per poter aumentare agevolmente la dose delle prime 12 iniezioni, potrà ricevere una speciale confezione per titolazione composta da quattro confezioni triple di colore differente, contenenti siringhe con segni particolari e un foglio introduttivo apposito con istruzioni dettagliate. Le siringhe contenute nella confezione per titolazione riportano segni corrispondenti alle dosi appropriate (0,25, 0,5, 0,75 o 1,0 ml).

Le istruzioni e le illustrazioni che seguono hanno lo scopo di spiegare come preparare Betaferon per l'iniezione e come procedere per iniettarsi il prodotto. Leggere le istruzioni con attenzione e seguirle passo a passo. Il medico o l'infermiere forniranno istruzioni e assistenza per apprendere il processo dell'autosomministrazione. Non tentare l'autosomministrazione finché non si è sicuri di aver compreso quanto è necessario fare per preparare la soluzione da iniettare e come autosomministrarla.

### **PARTE I: ISTRUZIONI PASSO DOPO PASSO**

Le istruzioni comprendono i seguenti punti principali:

- A) Avvertenza generale**
- B) Come prepararsi per l'iniezione**
- C) Ricostituzione della soluzione, passo dopo passo**
- D) Aspirazione della soluzione iniettabile**
- E) Come effettuare l'iniezione**
- F) Riepilogo rapido**

#### **A) Avvertenza generale**

##### **► Per iniziare in modo ottimale**

Si accorgerà che, entro poche settimane, il trattamento farà parte della routine quotidiana. Per iniziare, potrebbero esserle utili i seguenti consigli:

- Organizzi una zona idonea per la conservazione permanente del medicinale, fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, in modo da trovare facilmente Betaferon e gli altri materiali necessari. Per informazioni dettagliate sulla conservazione, veda il paragrafo 5 del foglio illustrativo "Come conservare Betaferon" nella prima parte di questo foglio illustrativo.
- Cerchi di effettuare l'iniezione sempre alla stessa ora. In tal modo sarà più facile ricordarsene e programmare un certo periodo di tempo nel quale non dovrà essere disturbato/a.
- Prepari ciascuna dose solo quando è pronto/a per l'iniezione. Dopo aver preparato Betaferon, effettui subito l'autoiniezione (in caso di uso non immediato, veda il paragrafo 5 "Come conservare Betaferon" nella prima parte di questo foglio illustrativo).

##### **► Consigli importanti da ricordare**

- Sia coerente - usi Betaferon come descritto nel paragrafo 3 del foglio illustrativo "Come usare Betaferon" nella prima parte di questo foglio illustrativo. Controlli sempre due volte la dose.
- Tenere le siringhe e il contenitore per il loro smaltimento fuori dalla vista e dalla portata dei bambini; se possibile, conservi i materiali sotto chiave.
- Non riutilizzi mai le siringhe o gli aghi.
- Adotti sempre una tecnica sterile (*asettica*), come qui descritto.
- Getti sempre le siringhe usate nel contenitore destinato allo smaltimento.



## B) Come prepararsi per l'iniezione

### ► Scelta della sede di iniezione

Prima di preparare l'iniezione, decida dove iniettare il medicinale. Inietti Betaferon nello strato di grasso situato tra la pelle e i muscoli (cioè per via sottocutanea, circa 8-12 mm sotto la pelle). Le sedi più adatte si trovano dove la pelle è morbida e rilassata, lontano da articolazioni, nervi e ossa, ad esempio sull'addome, sul braccio, sulla coscia o sulle natiche.

**Importante:** Non iniettare in aree nelle quali si avvertano protuberanze, gonfiore, noduli duri, dolore o in aree dal colore alterato, frastagliate, con croste o lesioni. Informi il medico o l'infermiere di queste condizioni o di qualsiasi altra situazione inusuale.

Cambi ogni volta la sede di iniezione. Se alcune aree sono difficilmente raggiungibili, chiedi aiuto a un parente o a un amico. Segua le fasi descritte nello schema in fondo all'Allegato (vedere Parte II, Rotazione delle sedi di iniezione): così facendo, tornerà alla sede della prima iniezione dopo 8 iniezioni (16 giorni). In tal modo, ciascuna sede di iniezione potrà rigenerarsi prima che venga effettuata un'altra iniezione.

Faccia riferimento allo schema riportato in fondo al presente Allegato per imparare a scegliere la sede di iniezione. L'allegato comprende anche un esempio di calendario del trattamento (vedere Allegato Parte III), che le darà un'idea di come registrare le sedi di iniezione e le date.

### ► Controllo del contenuto della confezione

Nella confezione di Betaferon troverà:

- 1 flaconcino di Betaferon (con polvere per soluzione iniettabile)
- 1 siringa preriempita contenente il solvente per Betaferon (soluzione di cloruro di sodio 5,4 mg/ml (0,54 % p/v))
- 1 adattatore per flaconcino, con ago preinserito,
- 2 batuffoli imbevuti d'alcol.

Inoltre, avrà bisogno di un contenitore per lo smaltimento delle siringhe e degli aghi usati.

Per la disinfezione della pelle, usare un disinfettante idoneo.

Nella confezione per titolazione di Betaferon troverà 4 confezioni triple numerate di colore differente, ciascuna contenente:

- 3 flaconcini di Betaferon (con polvere per soluzione iniettabile)
- 3 siringhe preriempite con solvente per la polvere Betaferon (soluzione di sodio cloruro 5,4 mg/ml (0,54% p/v))
- 3 adattatori per flaconcino con ago preinserito
- 6 batuffoli imbevuti d'alcol

Inoltre, avrà bisogno di un contenitore per lo smaltimento delle siringhe e degli aghi usati.

Per la disinfezione della pelle, usi un disinfettante idoneo.

Inizi con la **confezione tripla gialla n. 1**, contenente 3 siringhe con un segno corrispondente a 0,25 ml, per i giorni di trattamento 1, 3 e 5.

Utilizzi poi la **confezione tripla rossa n. 2**, contenente 3 siringhe con un segno corrispondente a 0,5 ml, per i giorni di trattamento 7, 9 e 11.

Continui con la **confezione tripla verde n. 3**, contenente 3 siringhe con un segno corrispondente a 0,75 ml, per i giorni di trattamento 13, 15 e 17.

Utilizzi infine la **confezione tripla blu n. 4**, contenente 3 siringhe con segni corrispondenti a 0,25, 0,5, 0,75 e 1,0 ml, per i giorni di trattamento 19, 21 e 23.

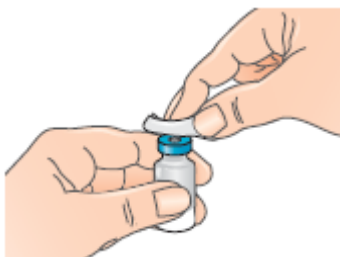
### C) Ricostituzione della soluzione, passo dopo passo



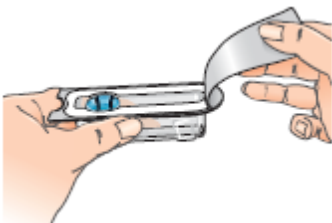
1- Lavarsi accuratamente le mani con acqua e sapone prima di preparare il medicinale.



2 - Aprire il flaconcino di Betaferon e metterlo sul tavolo. Usare preferibilmente il pollice e non l'unghia, perché potrebbe spezzarsi.



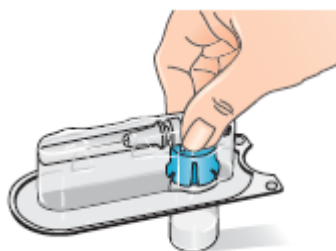
3 - Pulire la parte superiore del flaconcino con un batuffolo imbevuto d'alcol, muovendolo solo in una direzione. Lasciare il batuffolo sul flaconcino.



4 - Aprire il blister contenente l'adattatore per il flaconcino, senza però estrarlo.

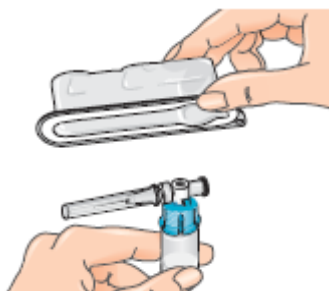
**Non estrarre ancora l'adattatore dal blister.**

Non toccare l'adattatore per il flaconcino, in modo da mantenerlo sterile.

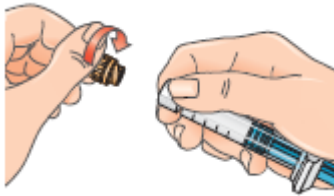


5 - Prima di collegare l'adattatore, togliere e gettare via il batuffolo imbevuto d'alcol e appoggiare il flaconcino su una superficie piana.

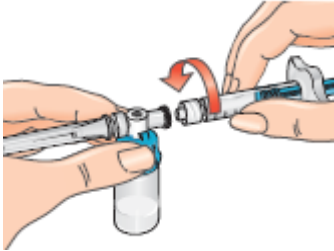
6 - Impugnare la parte esterna del blister e appoggiarlo in cima al flaconcino. Premere con decisione verso il basso fino a farlo scattare in posizione sul flaconcino.



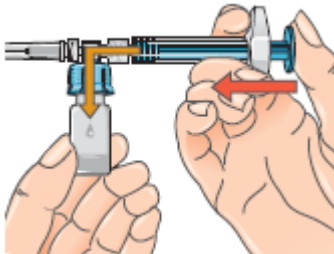
7 - Trattenendo il blister dai bordi, toglierlo dall'adattatore per il flaconcino. Ora è possibile collegare all'adattatore per il flaconcino la siringa preriempita di solvente.



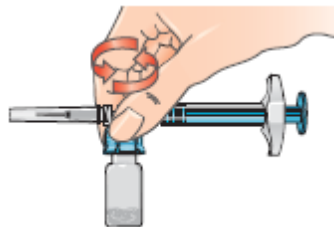
8 – Prendere la siringa. Assicurarsi che la capsula di chiusura arancione sia ben fissata sulla siringa contenente il solvente! Svitare e togliere la capsula di chiusura. Gettare via la capsula di chiusura.



9 – Collegare la siringa inserendone l'estremità nell'apertura posta sul lato dell'adattatore per il flaconcino e serrando con attenzione con un movimento di pressione e rotazione in senso orario (vedere la freccia). In tal modo si ottiene un complesso compatto.

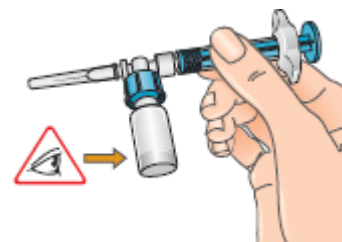


10 - Tenere in mano il fondo del flaconcino. Spingere lentamente lo stantuffo fino a fine corsa per trasferire tutto il solvente nel flaconcino. Rilasciare lo stantuffo, che può tornare nella posizione originale. Queste istruzioni sono valide anche per la confezione per titolazione.



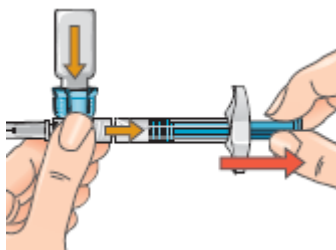
11 – Con il complesso ancora collegato, ruotare delicatamente il flaconcino per dissolvere completamente la polvere del Betaferon.

**Non agitare il flaconcino.**



12 - Esaminare la soluzione con attenzione. La soluzione deve essere limpida e priva di particelle. In caso di alterazione del colore o presenza di particelle, gettare via la soluzione e ricominciare la procedura con una confezione nuova. In presenza di schiuma - che può formarsi se il flaconcino viene agitato o scosso troppo intensamente - lasciar riposare il flaconcino fino alla deposizione della schiuma.

## D) Aspirazione della soluzione iniettabile



13 – Se lo stantuffo è ritornato in posizione originale, spingerlo di nuovo e tenerlo fermo. Per preparare l'iniezione, capovolgere il complesso in modo che il flaconcino si trovi in alto, con il lato della capsula rivolto verso il basso. Ciò permette alla soluzione di defluire all'interno della siringa.

**Mantenere la siringa in posizione orizzontale.**

Ritirare lentamente lo stantuffo per aspirare tutta la soluzione dal flaconcino nella siringa.

Con la confezione per titolazione, aspirare la soluzione **solo fino al corrispondente segno sulla siringa:**

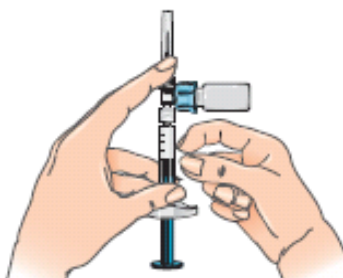
**0,25 ml** per le prime tre iniezioni (nei giorni di trattamento 1, 3 e 5), **oppure**

**0,5 ml** per le iniezioni nei giorni di trattamento 7, 9 e 11, **oppure**

**0,75 ml** per le iniezioni nei giorni di trattamento 13, 15 e 17.

**Getti via il flaconcino con gli eventuali residui di soluzione.**

A partire dal giorno 19, si inietterà la **dose intera di 1,0 ml**.

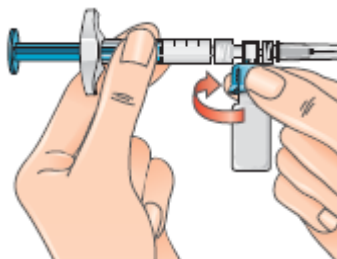


14 – Dopo aver aspirato la soluzione, ruotare la siringa in modo che l'ago sia rivolto verso l'alto. Tale operazione fa sì che le bolle d'aria risalgano verso la superficie della soluzione.

15 - Rimuovere le bolle d'aria picchiettando leggermente sulla siringa e spingendo lo stantuffo sul segno corrispondente a 1 ml o al volume prescritto dal medico.

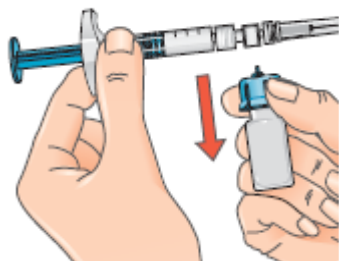
Se si inietta meno di 1 ml con la confezione per titolazione, è possibile che non vi siano bolle d'aria, che possono invece essere presenti con la dose intera. Rimuovere le bolle d'aria picchiettando leggermente sulla siringa e spingendo lo stantuffo sul segno della siringa corrispondente.

Se una quantità eccessiva di soluzione entra nel flaconcino con le bolle d'aria, riportare la siringa in posizione orizzontale (vedere Fig. 13) e retrarre leggermente lo stantuffo per aspirare nuovamente la soluzione nella siringa.



16 – Successivamente afferrare l'adattatore blu con il flaconcino collegato e toglierlo dalla siringa ruotandolo, quindi staccarlo dalla siringa tirandolo verso il basso.

**Afferrare soltanto l'adattatore di plastica blu per la rimozione. Tenere la siringa in posizione orizzontale e il flaconcino al di sotto di essa.**



Staccando il flaconcino e l'adattatore dalla siringa, si assicura il deflusso della soluzione dall'ago durante l'iniezione.

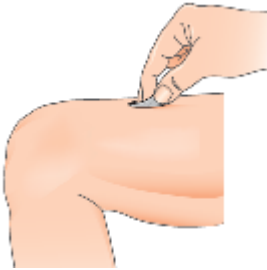
17 - Gettare il flaconcino e la soluzione non utilizzata nel contenitore apposito.

18 - Ora l'iniezione è pronta per l'uso.

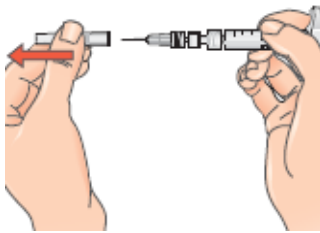
Se, per qualsiasi ragione, non può iniettare immediatamente Betaferon, può conservare in frigorifero la soluzione ricostituita nella siringa, per un massimo di tre ore. Non congelare la soluzione e non attendere più di tre ore prima di iniettarla. Se dovessero trascorrere più di tre ore, gettare la soluzione Betaferon ricostituita e prepararne una nuova. Al momento dell'uso, scaldare la soluzione tra le mani prima di iniettarla, per evitare di provocare dolore.

## E) Come effettuare l'iniezione

1 - Scegliere un'area per l'iniezione (vedere l'avvertenza all'inizio e gli schemi in fondo al presente Allegato) e prenderne nota nel calendario del trattamento.



2 - Disinfettare la pelle in corrispondenza della sede d'iniezione con un batuffolo imbevuto d'alcol. Lasciar asciugare la pelle all'aria. Gettare via il batuffolo.  
Per la disinfezione della pelle, usare un disinfettante idoneo.



3 - Rimuovere la capsula di chiusura dell'ago tirando, senza ruotare.



4 - Premere leggermente sulla pelle sui due lati della sede di iniezione disinfettata (per sollevarla un po').

5 - Tenere la siringa come una matita o una freccetta e, con un movimento rapido e deciso, inserire l'ago nella pelle con un'angolazione di 90°. Avvertenza: Betaferon può anche essere somministrato con un autoiniettore idoneo.

6 - Iniettare il medicinale premendo lentamente e continuamente sullo stantuffo. (Premere lo stantuffo fino in fondo, fino a svuotare completamente la siringa).

7- Gettare la siringa nel contenitore apposito.

## **F) Riepilogo rapido**

- Prelevare il necessario per una singola iniezione.
- Collegare l'adattatore al flaconcino.
- Collegare la siringa all'adattatore.
- Spingere lo stantuffo della siringa per trasferire tutto il solvente nel flaconcino.
- Capovolgere il complesso e aspirare la quantità prevista di soluzione.
- Staccare il flaconcino dalla siringa - ora tutto è pronto per l'iniezione.

NOTA: iniettare la soluzione immediatamente dopo averla preparata (se l'iniezione deve essere rimandata, conservare la soluzione in frigorifero e iniettarla entro 3 ore). Non congelare.

## PARTE II: ALTERNANZA DELLE SEDI DI INIEZIONE

Per ogni iniezione occorre scegliere una sede diversa, per consentire all'area prescelta di rigenerarsi ed evitare infezioni. Le aree indicate per le iniezioni sono riportate nella prima parte del presente Allegato. Prima di preparare la siringa, si raccomanda di scegliere la nuova sede di iniezione. Lo schema riportato di seguito la aiuterà ad alternare le sedi di iniezione. Ad esempio, effettuare la prima iniezione sul lato destro dell'addome, la seconda sul lato sinistro, quindi passare alla coscia destra per la terza iniezione e così via seguendo lo schema, fino ad aver utilizzato tutte le aree adatte. Prenda nota della sede e della data dell'ultima iniezione. Per annotare le iniezioni può servirsi del calendario del trattamento allegato.

Seguendo lo schema, si ritorna alla prima sede di iniezione (cioè il lato destro dell'addome) dopo 8 iniezioni (16 giorni). Tale procedura è detta Ciclo di Rotazione. Nel nostro esempio ogni area è suddivisa in 6 sedi di iniezione (per un totale di 48 sedi di iniezione), a sinistra e a destra: nella parte superiore, media e inferiore della rispettiva zona. Quando si ritorna a una zona dopo avere compiuto un Ciclo di Rotazione, scegliere la sezione più distante all'interno di quest'area. Se un'area dovesse presentare irritazioni, consulti il medico o l'infermiere per la scelta di altre sedi di iniezione.

### Schema di rotazione

Per facilitare la rotazione corretta delle sedi di iniezione, le raccomandiamo di annotare la data e la sede di ciascuna iniezione. A tal fine può servirsi del seguente schema di rotazione.

Segua il ciclo di rotazione nell'ordine previsto. Ciascun ciclo comprende 8 iniezioni (16 giorni), da effettuarsi a cominciare dall'area 1 per terminare nell'area 8. In tal modo, ciascuna sede di iniezione potrà rigenerarsi prima che venga effettuata un'altra iniezione.

**Ciclo di rotazione 1:** parte superiore sinistra di ciascuna area

**Ciclo di rotazione 2:** parte inferiore destra di ciascuna area

**Ciclo di rotazione 3:** parte centrale sinistra di ciascuna area

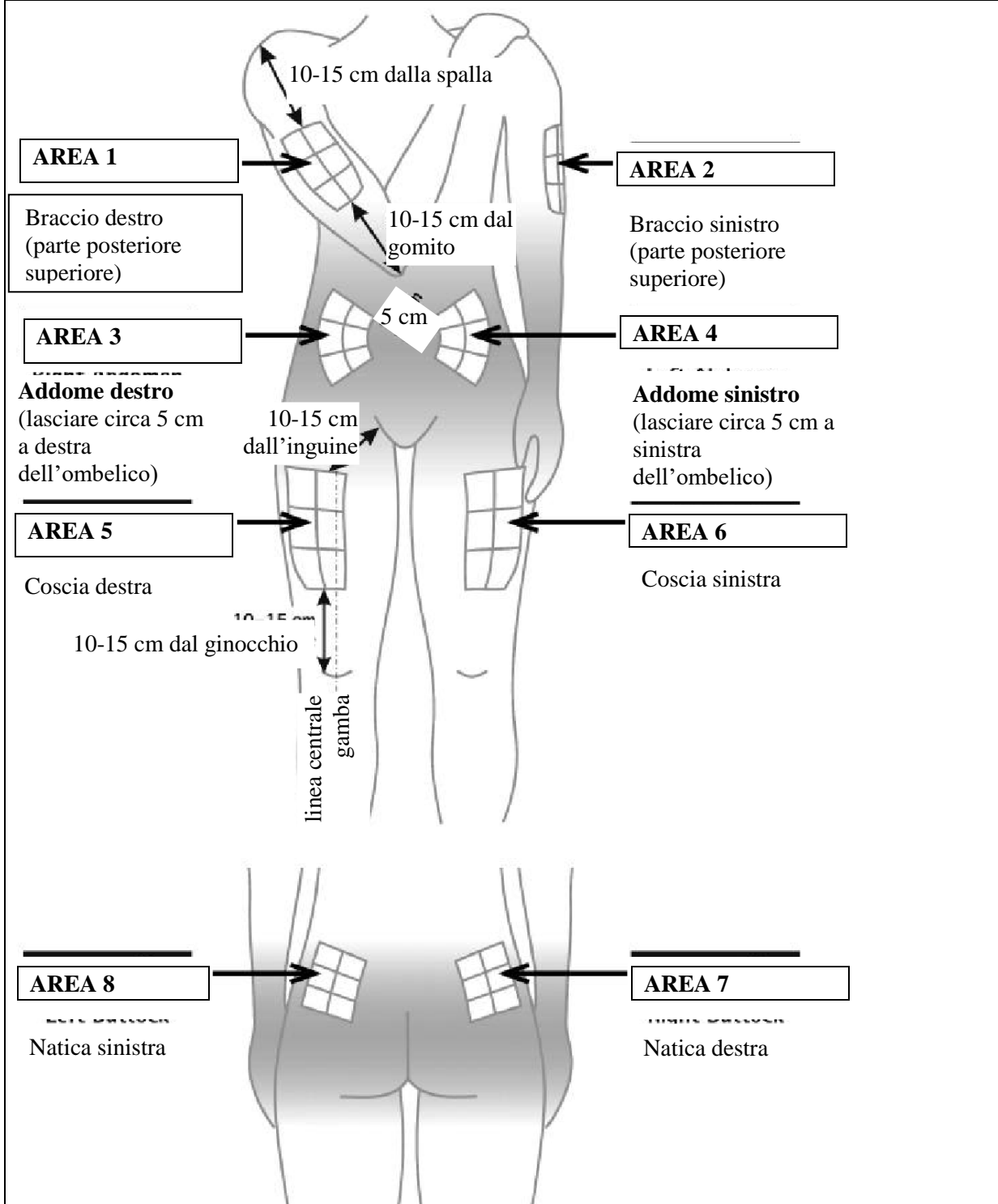
**Ciclo di rotazione 4:** parte superiore destra di ciascuna area

**Ciclo di rotazione 5:** parte inferiore sinistra di ciascuna area

**Ciclo di rotazione 6:** parte centrale destra di ciascuna area



**SCHEMA DI ROTAZIONE:**



### **PARTE III: BETAFERON CALENDARIO DEL TRATTAMENTO**

#### **Istruzioni per l'annotazione della sede e data di iniezione**

- Scelga una sede di iniezione idonea per la prima iniezione.
- Disinfetti la pelle con un batuffolo imbevuto d'alcol e lasci asciugare all'aria.
- Dopo l'iniezione, annoti la sede e la data di iniezione nel calendario (vedere l'esempio: "Annotazione della sede e data di iniezione").

**ESEMPIO DI UN CALENDARIO PER LA REGISTRAZIONE DEL TRATTAMENTO:**

**Annotazione della sede e data di iniezione**

The diagram shows a human figure from the waist up, with arrows indicating measurement points for injection sites. The sites are marked with a grid and an 'X'. The following table summarizes the recorded data:

Braccio destro	Braccio sinistro
04/12	06/12
20/12	
Addome destro	Addome sinistro
08/12	10/12
Coscia destra	Coscia sinistra
12/12	14/12

Measurements shown in the diagram:  
 - 10-15 cm dalla spalla (to the right shoulder)  
 - 10-15 cm dal gomito (from the elbow)  
 - 5 cm (between abdominal sites)  
 - 10-15 cm dall'inguine (from the groin)  
 - 10-15 cm dal ginocchio (from the knee)

The diagram shows the back of a human figure, focusing on the buttocks. A vertical line is labeled "Linea centrale gamba". The following table summarizes the recorded data:

Natica sinistra	Natica destra
18/12	16/12

Measurement shown in the diagram:  
 - Linea centrale gamba (central line of the leg)

## Allegato distinto: FOGLIO INTRODUTTIVO PER LA CONFEZIONE PER TITOLAZIONE

Il medico le ha prescritto Betaferon per il trattamento della sclerosi multipla. All'inizio del trattamento, Betaferon viene meglio tollerato se si inizia con una dose bassa e si aumenta la dose gradualmente fino alla dose standard finale (vedere la prima parte del foglio illustrativo, paragrafo 3. "Come usare Betaferon"). Le siringhe contenute in questa confezione per titolazione riportano segni corrispondenti alle dosi appropriate (0,25, 0,5, 0,75 o 1,0 ml).

### ► Controllo del contenuto della confezione

Nella confezione per titolazione di Betaferon troverà 4 confezioni triple numerate di colore differente, ciascuna contenente:

- 3 flaconcini di Betaferon (con polvere per soluzione iniettabile)
- 3 siringhe preriempite con solvente per la polvere di Betaferon (soluzione di sodio cloruro 5,4 mg/ml (0,54% p/v))
- 3 adattatori per flaconcino con ago preinserito
- 6 batuffoli imbevuti d'alcol

Ogni confezione tripla contiene le siringhe necessarie per preparare ciascuna dose. Le siringhe riportano segni particolari per ogni dose. Si attenga scrupolosamente alle istruzioni riportate di seguito. Per ogni fase di titolazione utilizzi tutto il solvente per la ricostituzione della polvere Betaferon, quindi aspiri nella siringa la dose necessaria.

Inizi con la **confezione tripla gialla**, vistosamente contrassegnata con il numero "1" sulla parte superiore destra della scatola.

La prima confezione tripla deve essere utilizzata per i giorni di trattamento 1, 3 e 5 e contiene le siringhe con segni appositi su **0,25 ml**. In tal modo le sarà più facile iniettare solo la dose necessaria.

Dopo aver terminato la confezione gialla, utilizzi la **confezione tripla rossa**, vistosamente contrassegnata con il numero "2" sulla parte superiore destra della scatola.

La seconda confezione tripla deve essere utilizzata per i giorni di trattamento 7, 9 e 11 e contiene le siringhe con segni appositi su **0,50 ml**. In tal modo le sarà più facile iniettare solo la dose necessaria.

Dopo aver terminato la confezione rossa, utilizzi la confezione tripla verde, vistosamente contrassegnata con il numero "3" sulla parte superiore destra della scatola.

La terza confezione tripla deve essere utilizzata per i giorni di trattamento 13, 15 e 17 e contiene le siringhe con segni appositi su **0,75 ml**. In tal modo le sarà più facile iniettare solo la dose necessaria.

Infine, dopo aver terminato la confezione verde, utilizzi la confezione tripla blu, vistosamente contrassegnata con il numero "4" sulla parte superiore destra della scatola. Questa ultima confezione tripla deve essere utilizzata per i giorni di trattamento 19, 21 e 23 e contiene le siringhe con segni appositi su **0,25, 0,5, 0,75 e 1,0 ml**. Con la confezione tripla "4" può iniettare la dose intera di 1,0 ml.

Per informazioni dettagliate sulla preparazione e sull'utilizzo della polvere di Betaferon, faccia riferimento al paragrafo 3. "Come usare Betaferon" nella prima parte del foglio illustrativo e all'Allegato "Istruzioni per l'autoiniezione", nella seconda parte del foglio illustrativo.

Inoltre, avrà bisogno di un contenitore per lo smaltimento delle siringhe e degli aghi usati.